

INHIBIDORES DE MK2 Y USOS DE ESTOS

REFERENCIA CRUZADA

Esta solicitud reivindica el beneficio a la solicitud provisional de los Estados Unidos serie núm. 63/168.407 presentada el 31 de marzo de 2021 y la solicitud provisional de los Estados Unidos serie núm. 63/318.118 presentada el 9 de marzo de 2022 que se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK, por sus siglas en inglés) son una familia conservada de enzimas que transmiten y propagan estímulos externos, usando cascadas de fosforilación para generar una respuesta celular coordinada al entorno. Las MAPK son proteínas quinasas específicas de serina/treonina dirigidas por prolina que regulan las actividades celulares, tales como la expresión génica, la mitosis, la diferenciación y la supervivencia/apoptosis celular. Hasta la fecha, se han identificado cuatro clases distintas de MAPK de mamíferos: las quinasas de señalización extracelular (ERK1 y 2), la quinasa-1 c-Jun N-terminal (JNK1-3), la MAPK p38 (p38 α , β , γ y δ) y ERK5. Las MAPK se activan mediante la doble fosforilación de residuos Thr y Tyr dentro de un motivo de activación TXY mediante el MAPKK de doble especificidad coordinada, donde X es Glu, Pro y Gly en ERK, JNK y MAPK p38, respectivamente. Las MAPK son 60-70 % idénticas entre sí, pero difieren en sus secuencias y tamaños de bucle de activación. El bucle de activación es adyacente al sitio activo enzimático y su

fosforilación permite que la enzima reposicione los residuos del sitio activo en la orientación óptima para la unión al sustrato y la catálisis. Los sustratos corriente abajo de MAPK incluyen quinasas y factores de transcripción de proteína activada por la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPKAP, por sus siglas en inglés), la

- 5 fosforilación de la cual, directa o indirectamente, regula la expresión génica en varios puntos, incluida la transcripción, la exportación nuclear y la estabilidad y la traducción del ARNm. Las consecuencias celulares de la activación de MAPK incluyen inflamación, apoptosis, diferenciación y proliferación.

Los genes distintos codifican cuatro MAPK p38 en humanos: p38 α , β , γ y δ .

- 10 Se observa una homología de secuencia de aminoácidos significativa entre las 4 isoformas, con una identidad de secuencia general de 60-75 y una identidad >90 % dentro de los dominios de quinasa. Se observa una expresión selectiva de tejidos, con p38 γ que se encuentra predominantemente en el músculo esquelético, p38 δ en los testículos, páncreas e intestino delgado. Por el contrario, p38 α y β se expresan
- 15 de manera más ubicua.

La MAPK p38 es la isoforma principal involucrada en la respuesta inmunitaria e inflamatoria. Como tal, su función es fundamental para la producción y la actividad de múltiples citocinas proinflamatorias, que incluyen TNF α , IL-1, IL-6 y IL-8, en células tales como macrófagos, monocitos, células sinoviales y células endoteliales.

- 20 La MAPK p38 también es responsable de la inducción de enzimas inflamatorias clave tales como COX2 e iNOS, las fuentes principales de eicosanoides y óxido nítrico en sitios de inflamación, respectivamente. Además, la vía p38 MAPK regula la expresión

de metaloproteinasas de la matriz (MMP, por sus siglas en inglés), incluidas MMP2, MMP9 y MMP13.

El uso de inhibidores selectivos y potentes ha facilitado el descubrimiento de varias familias de sustratos MAPK p38, que incluyen factores de transcripción, quinasas

5 MAPKAP y otras enzimas. La MAPK p38 puede fosforilar directamente varios factores de transcripción, tales como el factor 2C potenciador de unión específico de miocitos (MEF2C, por sus siglas en inglés), CHOP, el receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR, por sus siglas en inglés) a, el coactivador 1 de PPAR y p53. Estos factores de transcripción se involucran en funciones celulares tales como

10 apoptosis, gluconeogénesis y síntesis de enzimas involucradas en la oxidación de ácidos grasos. La MAPK p38 también se involucra en la fosforilación directa o indirecta de los sustratos de enzimas, tales como la fosfolipasa A2 citosólica y las fosfatasa Cdc25, que se involucran en la activación de la actividad de la proteína quinasa dependiente de ciclina y la regulación del ciclo celular. Por lo tanto, además de su papel

15 en la respuesta inflamatoria, la MAPK p38 tiene otras funciones asociadas con el crecimiento y la supervivencia celular normales y anormales, así como la función celular y la homeostasis. Las quinasas MAPKAP (MK2, MK-3 y PRAK) se fosforilan selectivamente por MAPK p38, mientras que la fosforilación de MSK1/2, MNK1/2 y RSKb se cataliza tanto por MAPK p38 como por ERK.

20 Las MK-2, MK-3 y PRAK, una vez fosforiladas y activadas por MAPK p38, comparten especificidades de sustrato similares. Todas estas quinasas pueden fosforilar la pequeña proteína de choque térmico Hsp27. Los estudios han demostrado que los ratones con deficiencia de PRAK y MK3 no muestran ninguna

resistencia al choque endotóxico o una disminución en la producción de citocinas inducida por lipopolisacárido (LPS, por sus siglas en inglés). En contraste, los ratones con deficiencia de MK-2 muestran una resistencia al choque endotóxico y una respuesta inflamatoria alterada, así como una producción significativamente

5 disminuida de citocinas tales como TNF α , IFN γ e IL-6. Por lo tanto, el eje p38/MK2 es importante para mediar las respuestas proinflamatorias.

El complejo p38:MK2 es muy estable con una K_d de 6 nM. La afinidad de unión de p38 para MK2 es impulsada por el dominio C-terminal de MK2 que contiene varios residuos de aminoácidos cargados positivamente. Los estudios cristalográficos

10 del complejo p38:MK2 demostraron que la región C-terminal de MK2 envuelve p38 α y se une al sitio de unión ED cargado negativamente. La estrecha unión de p38 a MK2 puede dar lugar a cambios conformacionales que proporcionan bolsillos de unión adicionales para inhibidores que dependerían específicamente de la interacción p38:MK2. En conjunto, estos dos estudios sugieren que el bloqueo

15 selectivo del eje p38/MK2 se puede lograr con inhibidores de moléculas pequeñas. En comparación con los inhibidores MAPK p38 tradicionales, estos inhibidores de p38/MK2 deben retener o mejorar la potencia y exhibir características de seguridad mejoradas en modelos animales de enfermedad o en entornos clínicos humanos.

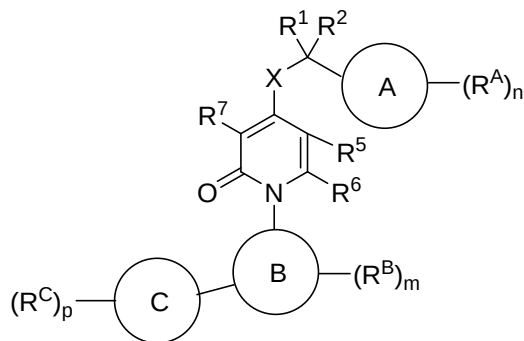
La función de p38/MK2 en la regulación de citocinas inflamatorias (TNF α , IL-1 β , IL-6) y enzimas responsables de la inflamación (COX-2, iNOS y MMP) lo convierte en un

20 objetivo farmacológico atractivo. Varios inhibidores clásicos de MAPK p38 han progresado para probarse en ensayos clínicos. Algunos de estos candidatos han fallado, por seguridad u otras razones, pero varios han informado datos clínicos en

enfermedades tales como artritis reumatoide, dolor, enfermedad de Crohn, síndrome coronario agudo, mieloma múltiple y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Además de estas enfermedades, varias enfermedades mediadas por IL-1 β podrían verse afectadas por un inhibidor de p38 en base al papel clave de la ruta p38 MAPK en la biosíntesis y la actividad de esta citocina. Estas enfermedades incluyen la familia de los trastornos periódicos asociados a la criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés), la gota crónica, la diabetes, la enfermedad de Still, la fiebre mediterránea familiar, entre otros.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En la presente descripción se describe un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales, solvatos, N-óxidos, o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable de estos:



Fórmula (II),

en donde:

el anillo A es fenilo o heteroarilo;

cada R^A es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Aa};

o dos R^A en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Aa} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Aa} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

n es 0-4;

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆,

heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o R¹ y R² se toman juntos para formar un oxo;

o R¹ y R² se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo; en donde

- 5 el cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deutoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

X es -C(R³)₂-, -NR⁴-, -O- o -S-;

- 10 cada R³ son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deutoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

- 15 o dos R³ se toman juntos para formar un oxo;

R⁴ es hidrógeno, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deutoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

- R⁵ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deutoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;
- 20

R^6 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

- 5 R^7 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

el anillo B es heterocicloalquilo o heteroarilo;

- 10 cada R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Ba} ;
- 15

o dos R^B en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

- 20 cada R^{Ba} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -

$C(=O)C(=O)NR^cR^d$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Ba} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

5 m es 0-4;

el anillo C es heteroarilo de 5 miembros;

cada R^C es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -

OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -

10 NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -

C(=O)NR^cR^d, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, (alquilo C_1-C_6)cicloalquilo, (alquilo C_1-C_6)heterocicloalquilo, (alquilo C_1-C_6)arilo o (alquilo C_1-C_6)heteroarilo; en donde el

15 alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Ca} ;

cada R^{Ca} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -

OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -

20 NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -

C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Ca} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

p es 0-4;

cada R^a es independientemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆,

hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,

5 alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-

C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o alquilo C₁-

C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -

10 S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -

NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo

C₁-C₆;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

15 deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆,

alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,

alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o

alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

20 opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -

S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -

NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆; y

cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆,

5 alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,

alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o

alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -

10 S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -

NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo

C₁-C₆;

o R^c y R^d se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un

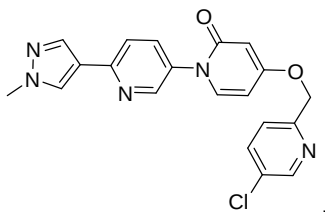
15 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -

CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -

S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃,

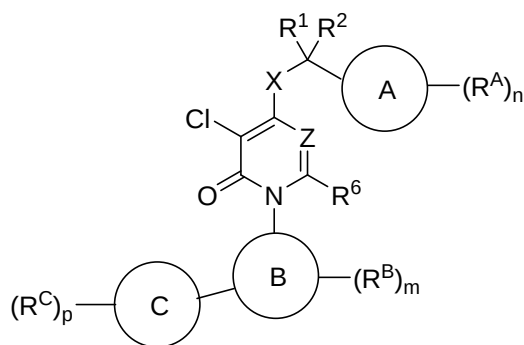
alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆,

aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;



20 siempre que el compuesto no sea

En la presente descripción se describe un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:



5

Fórmula (I),

en donde:

el anillo A es fenilo o heteroarilo;

cada R^A es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -

- 10 OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -
 S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -
 NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-
 C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo
 C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo,
 15 heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e
 independientemente con uno o más R^{Aa};

o dos R^A en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Aa} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -
 OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -
 S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -
 NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -
 5 C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆,
 hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,
 alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Aa} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

n es 0-4;

10 R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -
 OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo
 C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆,
 heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o
 heterocicloalquilo;

15 o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un oxo;

o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo; en donde
 el cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con deuterio,
 halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -
 C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆,

20 hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

X es -C(R³)₂⁻, -NR⁴⁻, -O- o -S-;

cada R^3 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -
 OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o dos R³ se toman juntos para formar un oxo;

- 5 R⁴ es hidrógeno, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

Z es N o CR⁵;

- 10 R⁵ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

- 15 R⁶ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

el anillo B es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

- 20 cada R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Ba} ;

o dos R^B en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

5 cada R^{Ba} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -

OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -

S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -

NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -

C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆,

10 hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,

alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Ba} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

m es 0-4;

el anillo C es heterocicloalquilo o heteroarilo;

15 cada R^C es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a,

-OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -

S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -

NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -

C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo

20 C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, (alquiloC₁-C₆)cicloalquilo, (alquiloC₁-C₆)

heterocicloalquilo, (alquiloC₁-C₆)arilo o (alquiloC₁-C₆)heteroarilo; en donde el

alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Ca} ;

o dos R^C en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Ca} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -

5 OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -

S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -

NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -

C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆,

hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,

10 alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Ca} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

p es 0-4;

cada R^a es independientemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆,

hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,

15 alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-

C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o alquilo C₁-

C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -

20 S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -

NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo

C₁-C₆;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆,

alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,

alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o

5 alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -

S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -

NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

10 C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo

C₁-C₆; y

cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆,

alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,

15 alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o

alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -

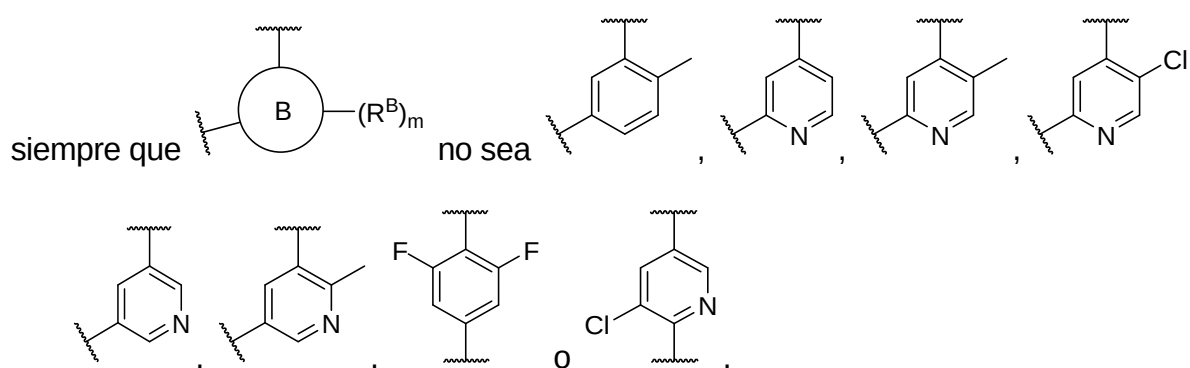
S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -

20 NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo

C₁-C₆;

o R^c y R^d se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;



También se describe en la presente descripción una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

También se describe en la presente descripción un método para tratar una afección que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde la afección se selecciona del grupo que consiste en un trastorno autoinmunitario, un trastorno inflamatorio crónico, un trastorno inflamatorio agudo, un trastorno autoinflamatorio, un trastorno fibrótico, un trastorno metabólico, un trastorno neoplásico y un trastorno cardiovascular o cerebrovascular.

También se describe en la presente descripción un método para tratar una enfermedad mediada por quinasa p38 MAP en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal, solvato, N-óxido, o
5 estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

También se describe en la presente descripción un método para tratar una enfermedad mediada por MK2 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero
10 farmacéuticamente aceptable de este.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patente mencionadas en esta especificación están incorporadas por referencia en la misma medida como si
15 cada publicación, patente, o solicitud de patente individual se indicara específica e individualmente para ser incorporada por referencia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

En la siguiente descripción, se establecen ciertos detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de varias modalidades. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que la invención puede ponerse en práctica sin estos detalles. En otros casos, no se han mostrado o descrito en detalle estructuras conocidas para evitar oscurecer innecesariamente las descripciones de las modalidades. A menos que el contexto lo requiera de cualquier otra manera, a lo largo de la presente descripción y reivindicaciones que siguen, la palabra “comprender” y variaciones de esta, tales como, “comprende” y “que comprende” deben interpretarse en un sentido abierto, inclusivo, es decir, como “que incluye, pero no se limita a”. Además, los títulos proporcionados en la presente descripción son solo por conveniencia y no interpretan el alcance o el significado de la invención reivindicada.

La referencia a lo largo de esta especificación a “una modalidad” o “algunas modalidades” significa que una función, estructura o característica particular descrita en conexión con la modalidad se incluye en al menos una modalidad. Por lo tanto, las apariciones de las frases “en una modalidad” en varios lugares a lo largo de esta especificación no se refieren todas necesariamente a la misma modalidad. Además, las funciones, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más modalidades. Además, tal como se usa en esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen los referentes plurales a menos

que el contenido indique claramente lo contrario. También debe observarse que el término “o” se emplea generalmente en su sentido que incluye “y/o” a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

Los términos a continuación, como se usan en la presente descripción, tienen los
5 siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

“oxo” se refiere a = O.

“Carboxilo” se refiere a -COOH.

“Alquilo” se refiere a un monorradical hidrocarburo saturado de cadena lineal o
cadena ramificada que tiene de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, con
10 mayor preferencia, de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no
se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metil-1-propil, 2-metil-2-propil, 2-metil-
1-butil, 3-metil-1-butil, 2-metil-3-butil, 2,2-dimetil-1-propil, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-
pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-
dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo,
15 n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-amilo y hexilo, y grupos alquilo más largos, tales
como heptilo, octilo y similares. Siempre que aparezca en la presente descripción, un
rango numérico tal como “alquilo C₁-C₆” o “alquilo C₁₋₆”, significa que el grupo alquilo
puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4
átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente
20 definición también cubre la aparición del término “alquilo” donde no se designa ningún
rango numérico. En algunas modalidades, el alquilo es un alquilo C₁₋₁₀. En algunas
modalidades, el alquilo es un alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, el alquilo es un
alquilo C₁₋₅. En algunas modalidades, el alquilo es un alquilo C₁₋₄. En algunas

modalidades, el alquilo es un alquilo C₁₋₃. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquilo puede sustituirse opcionalmente, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar. En algunas

5 modalidades, el alquilo se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ o -NO₂. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye opcionalmente con halógeno, -CN, -OH u -OMe. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye opcionalmente con halógeno.

“Alquenilo” se refiere a un monorradical hidrocarburo de cadena lineal o

10 cadena ramificada que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, con mayor preferencia, de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. El grupo puede estar en conformación *cis* o *trans* alrededor del doble enlace y debe entenderse que incluye ambos isómeros.

Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo (-CH=CH₂), 1-propenilo (-CH₂CH=CH₂), isopropenil [-C(CH₃)=CH₂], butenilo, 1,3-butadienilo y lo similar.

15 Siempre que aparezca en la presente descripción, un rango numérico tal como “alquenilo C₂-C₆” o “alquenilo C₂₋₆”, significa que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la

20 aparición del término “alquenilo” donde no se designa ningún rango numérico. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquenilo puede sustituirse opcionalmente, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar. En algunas modalidades, el alquenilo se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ o -NO₂. En algunas modalidades, el alquenilo se sustituye opcionalmente con halógeno, -CN, -OH u -OMe. En algunas modalidades, el alquenilo se sustituye

5 opcionalmente con halógeno.

“Alquinilo” se refiere a un monorradical hidrocarburo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono y que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, con mayor preferencia, de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan

10 a, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 1,3-butadiinilo y lo similar. Siempre que aparezca en la presente descripción, un rango numérico tal como “alquinilo C₂-C₆” o “alquinilo C₂-₆”, significa que el grupo alquinilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término “alquinilo” donde

15 no se designa ningún rango numérico. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquinilo puede sustituirse opcionalmente, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar. En algunas modalidades, el alquinilo se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, -

20 CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ o -NO₂. En algunas modalidades, el alquinilo se sustituye opcionalmente con halógeno, -CN, -OH u -OMe. En algunas modalidades, el alquinilo se sustituye opcionalmente con halógeno.

“Alquilenos” se refiere a una cadena de hidrocarburos divalente lineal o ramificada. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquilenos puede sustituirse opcionalmente, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar. En algunas modalidades, el alquilenos se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ o -NO₂. En algunas modalidades, el alquilenos se sustituye opcionalmente con halógeno, -CN, -OH u -OMe. En algunas modalidades, el alquilenos se sustituye opcionalmente con halógeno.

“Alcoxi” se refiere a un radical de fórmula -OR_a en donde R_a es un radical alquilo como se define. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alcoxi puede sustituirse opcionalmente, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar. En algunas modalidades, el alcoxi se sustituye opcionalmente con halógeno, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ o -NO₂. En algunas modalidades, el alcoxi se sustituye opcionalmente con halógeno, -CN, -OH u -OMe. En algunas modalidades, el alcoxi se sustituye opcionalmente con halógeno.

“Arilo” se refiere a un radical derivado de un sistema de anillo de hidrocarburo que comprende de 6 a 30 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. El radical arilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados (cuando se fusiona con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo, el arilo se une a través de un átomo de anillo

aromático) o con puente. En algunas modalidades, el arilo es un arilo de 6 a 10 miembros. En algunas modalidades, el arilo es un arilo de 6 miembros (fenilo). Los radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales arilo derivados de los sistemas de anillos de hidrocarburos de antrileno, naftileno, fenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiaden, pireno y trifenileno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un arilo puede sustituirse opcionalmente, por ejemplo, con halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar. En algunas modalidades, el arilo se sustituye opcionalmente con halógeno, metilo, etilo, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ o -NO₂. En algunas modalidades, el arilo se sustituye opcionalmente con halógeno, metilo, etilo, -CN, -CF₃, -OH o -OMe. En algunas modalidades, el arilo se sustituye opcionalmente con halógeno.

“Cicloalquilo” se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico o policíclico parcial o completamente saturado, que puede incluir sistemas de anillos fusionados (cuando se fusiona con un anillo arilo o uno heteroarilo, el cicloalquilo se une a través de un átomo de anillo no aromático) o con puente. En algunas modalidades, el cicloalquilo está completamente saturado. Los cicloalquilos representativos incluyen, pero no se limitan a, cicloalquilos que tienen de tres a quince átomos de carbono (cicloalquilo C₃-C₁₅ o cicloalquenilo C₃-C₁₅), de tres a diez átomos de carbono (cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquenilo C₃-C₁₀), de tres a ocho átomos de carbono (cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquenilo C₃-C₈), de tres a seis átomos de

carbono (cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_3-C_6), de tres a cinco átomos de
 carbono (cicloalquilo C_3-C_5 o cicloalquenilo C_3-C_5), o de tres a cuatro átomos de
 carbono (cicloalquilo C_3-C_4 o cicloalquenilo C_3-C_4). En algunas modalidades, el
 cicloalquilo es un cicloalquilo de 3 a 10 miembros o un cicloalquenilo de 3 a 10
 5 miembros. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo de 3 a 6
 miembros o un cicloalquenilo de 3 a 6 miembros. En algunas modalidades, el
 cicloalquilo es un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un cicloalquenilo de 5 a 6
 miembros. Los cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo,
 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los cicloalquilos
 10 policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo,
 biciclo[3.3.0]octano, biciclo[4.3.0]nonano, cis-decalina, trans-decalina,
 biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano
 y biciclo[3.3.2]decano y 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo. Los cicloalquilos
 parcialmente saturados incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo,
 15 cicloheptenilo y ciclooctenilo. A menos que se indique específicamente lo contrario
 en la especificación, un cicloalquilo se sustituye opcionalmente, por ejemplo, con
 oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo,
 alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo
 similar. En algunas modalidades, un cicloalquilo se sustituye opcionalmente con
 20 oxo, halógeno, metilo, etilo, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ o -NO₂.
 En algunas modalidades, un cicloalquilo se sustituye opcionalmente con oxo,
 halógeno, metilo, etilo, -CN, -CF₃, -OH o -OMe. En algunas modalidades, el
 cicloalquilo se sustituye opcionalmente con halógeno.

“Halo” o “halógeno” se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo. En algunas modalidades, un halógeno es fluoro o cloro. En algunas modalidades, un halógeno es fluoro.

“Haloalquilo” se refiere a un radical alquilo, como se define anteriormente, que se sustituye por uno o más radicales halo, como se definieron anteriormente, *p. ej.*, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y lo similar.

“Hidroxialquilo” se refiere a un radical alquilo, como se define anteriormente, que se sustituye por uno o más hidroxilos. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye con un hidroxilo. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye con uno, dos o tres hidroxilos. El hidroxialquilo incluye, por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo. En algunas modalidades, el hidroxialquilo es hidroximetilo.

“Aminoalquilo” se refiere a un radical alquilo, como se define anteriormente, que se sustituye por una o más aminas. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye con una amina. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye con una, dos o tres aminas. El aminoalquilo incluye, por ejemplo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo o aminopentilo. En algunas modalidades, el aminoalquilo es aminometilo.

“Deuteroalquilo” se refiere a un radical alquilo, como se define anteriormente, que se sustituye por uno o más deuterios. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye con un deuterio. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye con uno, dos o tres deuterios. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis deuterios. El deuteroalquilo incluye, por ejemplo, CD₃,

CH_2D , CHD_2 , CH_2CD_3 , CD_2CD_3 , CHDCD_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{D}$ o CH_2CHD_2 . En algunas modalidades, el deuteroalquilo es CD_3 .

“Heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos esqueléticos del alquilo se seleccionan de un átomo distinto de carbono, p. ej.,

- 5 oxígeno, nitrógeno (p. ej., $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{alquilo})-$), azufre, fósforo o combinaciones de estos.

Un heteroalquilo se une al resto de la molécula en un átomo de carbono del

heteroalquilo. En un aspecto, un heteroalquilo es un heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ en donde el

heteroalquilo está compuesto de 1 a 6 átomos de carbono y uno o más átomos

distintos de carbono, p. ej., oxígeno, nitrógeno (p. ej., $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{alquilo})-$), azufre, fósforo

- 10 o combinaciones de estos, en donde el heteroalquilo se une al resto de la molécula en

un átomo de carbono del heteroalquilo. Los ejemplos de tales heteroalquilos son, por

ejemplo, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, -

CH_2NHCH_3 , $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. A menos que se

indique específicamente lo contrario en la especificación, un heteroalquilo se sustituye

- 15 opcionalmente por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo,

alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo

y lo similar. En algunas modalidades, un heteroalquilo se sustituye opcionalmente con

oxo, halógeno, metilo, etilo, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$ o $-\text{NO}_2$. En algunas

modalidades, un heteroalquilo se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, metilo,

- 20 etilo, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ o $-\text{OMe}$. En algunas modalidades, el heteroalquilo se sustituye

opcionalmente con un halógeno.

“Heterocicloalquilo” se refiere a un radical de anillo parcial o totalmente saturado

de 3 a 24 miembros que comprende de 2 a 23 átomos de carbono y de uno a 8

heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo está completamente saturado. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas

5 modalidades, el heterocicloalquilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno y oxígeno. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende de uno a tres nitrógenos. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende de uno o dos nitrógenos. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende un nitrógeno. En algunas modalidades, el

10 heterocicloalquilo comprende un nitrógeno y un oxígeno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, el radical heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados (cuando se fusiona con un anillo arilo o heteroarilo, el heterocicloalquilo se une a través de un átomo de anillo no aromático) o con puente; y el

15 nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterocicloalquilo pueden oxidarse opcionalmente; el átomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente. Los heterocicloalquilos representativos incluyen, pero no se limitan a, heterocicloalquilos que tienen de dos a quince átomos de carbono (heterocicloalquilo C_2-C_{15} o heterocicloalqueno C_2-C_{15}), de dos a diez átomos de carbono (heterocicloalquilo C_2-C_{10} o heterocicloalqueno C_2-C_{10}), de dos a ocho átomos de carbono (heterocicloalquilo C_2-C_8 o heterocicloalqueno C_2-C_8), de dos a siete átomos de carbono heterocicloalquilo C_2-C_7 o heterocicloalqueno C_2-C_7), de dos a seis átomos de carbono (heterocicloalquilo C_2-C_6 o heterocicloalqueno C_2-C_6), de dos a cinco átomos de carbono

(heterocicloalquilo C₂-C₅ o heterocicloalquenilo C₂-C₅), o de dos a cuatro átomos de carbono (heterocicloalquilo C₂-C₄ o heterocicloalquenilo C₂-C₄). Los ejemplos de tales radicales heterocicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidinilo, oxetanilo, dioxolanilo, tienilo[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo,

5 imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, 1,3-dihidroisobenzofuran-1-il, 3-oxo-1,3-

10 dihidroisobenzofuran-1-il, metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il y 2-oxo-1,3-dioxol-4-il. El término heterocicloalquilo también incluye todas las formas de anillo de los carbohidratos, incluidos, pero no se limitan a, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. A menos que se indique lo contrario, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 10 carbonos en el anillo. Se entiende que cuando se hace referencia al número de átomos de carbono

15 en un heterocicloalquilo, el número de átomos de carbono en el heterocicloalquilo no es el mismo que el número total de átomos (incluidos los heteroátomos) que constituyen el heterocicloalquilo (es decir, los átomos esqueléticos del anillo de heterocicloalquilo). En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 3 a 7

20 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un

heterocicloalquenilo de 3 a 8 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquenilo de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquenilo de 3 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquenilo de 4 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquenilo de 5 a 6 miembros. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un heterocicloalquilo puede sustituirse opcionalmente como se describe a continuación, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, metilo, etilo, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ o -NO₂. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con halógeno, metilo, etilo, -CN, -CF₃, -OH o -OMe. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con halógeno.

“Heteroarilo” se refiere a un radical de sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, y al menos un anillo aromático. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno y oxígeno. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende de uno a tres nitrógenos. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende de uno o dos nitrógenos. En algunas

modalidades, el heteroarilo comprende un nitrógeno. El radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados (cuando se fusiona con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo, el heteroarilo se une a través de un átomo de anillo aromático) o con

5 puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden oxidarse opcionalmente; el átomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 10 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo 6 miembros. En algunas modalidades, el

10 heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranoil, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranoilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-

15 a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolinilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos

20

que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un heteroarilo puede sustituirse opcionalmente, por ejemplo, con halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar. En algunas modalidades, el heteroarilo se

5 sustituye opcionalmente con halógeno, metilo, etilo, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ o -NO₂. En algunas modalidades, el heteroarilo se sustituye opcionalmente con halógeno, metilo, etilo, -CN, -CF₃, -OH o -OMe. En algunas modalidades, el heteroarilo se sustituye opcionalmente con halógeno.

Los términos “opcional” u “opcionalmente” significan que el evento o la

10 circunstancia que se describe posteriormente pueden o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, “alquilo opcionalmente sustituido” significa “alquilo” o “alquilo sustituido” como se definió anteriormente. Además, un grupo opcionalmente sustituido puede estar no sustituido (p. ej., -CH₂CH₃), completamente sustituido (p.

15 ej., -CF₂CF₃), monosustituido (p. ej., -CH₂CH₂F) o sustituido en cualquier nivel entre totalmente sustituido y monosustituido (p. ej., -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CFHCHF₂, etc.). Los expertos en la técnica entenderán con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes que tales grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrón de sustitución (p. ej., alquilo sustituido incluye

20 grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos, que a su vez se definen como que incluyen grupos alquilo opcionalmente sustituidos, potencialmente ad infinitum) que sean estéricamente poco prácticos y/o sintéticamente no factibles. Por lo tanto, cualquier sustituyente descrito, generalmente, debe entenderse como que tiene un

peso molecular máximo de aproximadamente 1000 daltons y, más típicamente, de hasta aproximadamente 500 daltons.

Una “cantidad efectiva” o “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad de un compuesto administrado a un sujeto mamífero, ya sea como una dosis
5 única o como parte de una serie de dosis, que es efectiva para producir un efecto terapéutico deseado.

“Tratamiento” de un individuo (p. ej., un mamífero, tal como un ser humano) o una célula es cualquier tipo de intervención usada en un intento de alterar el curso natural del individuo o célula. En algunas modalidades, el tratamiento incluye la administración de
10 una composición farmacéutica, posterior al inicio de un evento patológico o el contacto con un agente etiológico e incluye la estabilización de la afección (p. ej., la afección no empeoró) o el alivio de la afección.

“Sinergia” o “sinérgico” se refiere a un efecto de una combinación que es mayor que la suma de los efectos de cada componente solo en las mismas dosis.

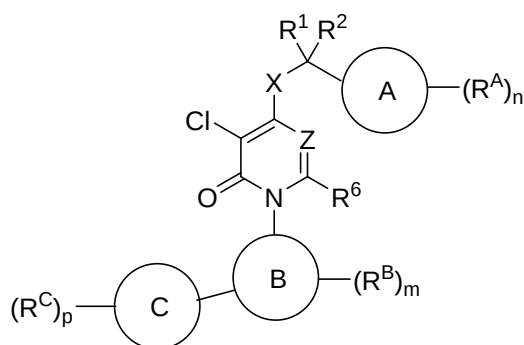
15 Como se usa en la presente descripción, una “enfermedad o trastorno asociado con MK2” o, alternativamente, “una enfermedad o trastorno mediado por MK2” significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe o sospecha que MK2, o un mutante de esta, desempeña un papel.

20 Como se usa en la presente descripción, una “enfermedad o trastorno asociado con la quinasa p38 MAP” o, alternativamente, “un trastorno o enfermedad mediada por la quinasa p38 MAP” significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe o sospecha que la quinasa p38 MAP, o un mutante de esta, desempeña un papel.

Compuestos

En la presente descripción se describen compuestos de Fórmula (I)-(VIII), o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos, útiles en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, trastornos inflamatorios crónicos, trastornos inflamatorios agudos, trastornos autoinflamatorios, trastornos fibróticos, trastornos metabólicos, trastornos neoplásicos o trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares.

En la presente descripción se describe un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (I),

en donde:

el anillo A es fenilo o heteroarilo;

cada R^A es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -

OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -

S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -

$\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, deuteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo,

5 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Aa} ;

o dos R^{A} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Aa} es independientemente deuterio, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, -

$\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, -

10 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, -

$\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, -

$\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, deuteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$,

alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

15 o dos R^{Aa} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

n es 0-4;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, -

OR^a , $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo

$\text{C}_1\text{-C}_6$, deuteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

20 heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo, o

heterocicloalquilo;

o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un oxo;

o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo; en donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆,

5 hidroalquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

X es -C(R³)₂-, -NR⁴-, -O- o -S-;

cada R³ son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroalquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆,

10 heteroalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o dos R³ se toman juntos para formar un oxo;

R⁴ es hidrógeno, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroalquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

15

Z es N o CR⁵;

R⁵ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroalquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

20

R⁶ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆,

hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

el anillo B es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

cada R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -

5 OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -
S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -
NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-
C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo
C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo,
10 heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e
independientemente con uno o más R^{Ba};

o dos R^B en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Ba} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -

15 OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -
S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -
NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -
C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆,
hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,
20 alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Ba} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

m es 0-4;

el anillo C es heterocicloalquilo o heteroarilo;

cada R^C es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -

OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a,

-S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -

NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -

5 C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo

C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, (alquilo C₁-C₆)cicloalquilo, (alquilo C₁-

C₆)heterocicloalquilo, (alquilo C₁-C₆)arilo o (alquilo C₁-C₆)heteroarilo; en donde el

alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se

10 sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Ca};

o dos R^C en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Ca} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -

OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -

S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -

15 NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -

C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆,

hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆,

alquino C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Ca} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

20 p es 0-4;

cada R^a es independientemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆,

hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆,

alquino C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-

C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -

5 S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -

NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

10 deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆,

alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,

alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o

alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

15 opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -

S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -

NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆; y

20 cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆,

alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,

alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o

alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -

S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -

5 NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

o R^c y R^d se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un

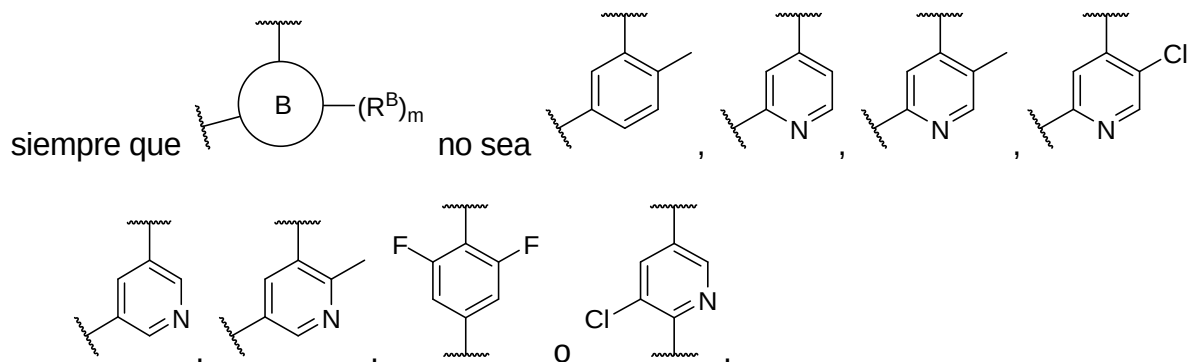
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -

10 CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -

S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃,

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆,

aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;



15

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), el anillo A es heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), el anillo A es piridilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), el anillo A es fenilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), cada R^A es

20 independientemente deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, alquilo C₁-C₆,

haloalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), cada R^A es independientemente halógeno o alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), cada R^A es independientemente halógeno.

- 5 En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), n es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), n es 1-3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), n es 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), n es 1.

- 10 En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), R¹ y R² son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), R¹ y R² son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), R¹ y R² son hidrógeno o deuterio. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), R¹ y R² son
- 15 hidrógeno.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), X es -O-. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), Z es N. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), Z es CR⁵.

- 20 En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), R⁵ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -Ora^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), R⁵ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), R⁶ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), R⁶ es

5 hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), el anillo B es fenilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), el anillo B es un heteroarilo de 5 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), el anillo B es heteroarilo de 6 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), el

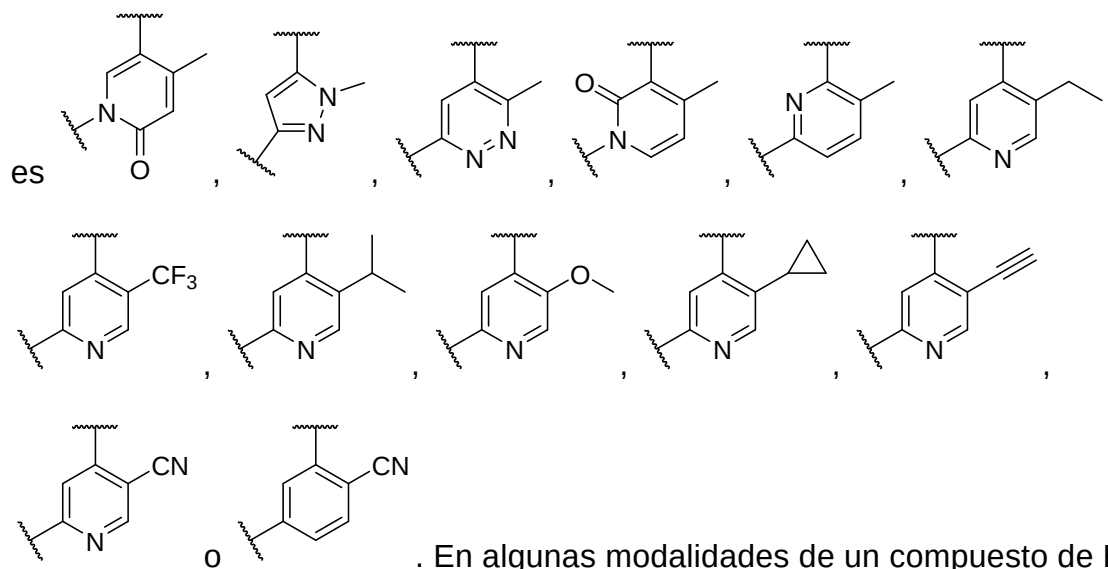
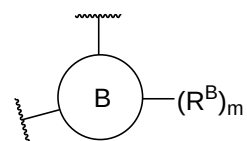
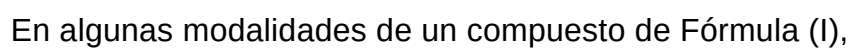
10 anillo B es piridinilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), el anillo B es piridinona.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), cada R^B es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un

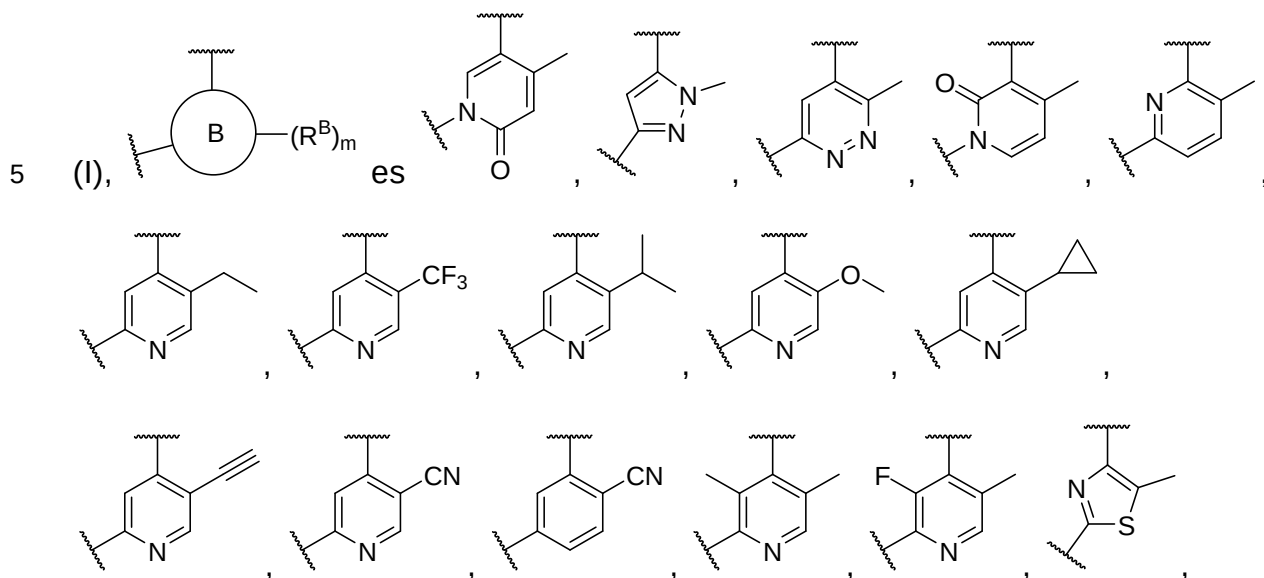
15 compuesto de Fórmula (I), cada R^B es independientemente deuterio, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₂-C₆, haloalquilo C₂-C₆, deuteroalquilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), cada R^B es independientemente halógeno o alquilo C₁-C₆.

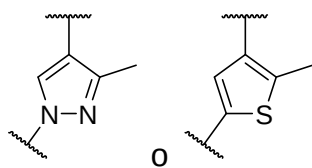
En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), m es 1 o 2. En

20 algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), m es 1-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), m es 2-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), m es 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), m es 2.

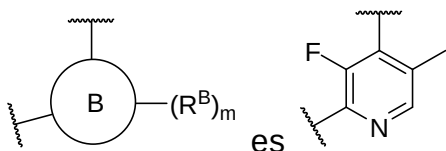


. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula





. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I),



En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), el anillo C es un heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de

5 Fórmula (I), el anillo C es un pirimidinilo.

En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), el anillo C es tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiadiazol o triazolilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), el anillo C es tiazolilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), el anillo C es pirazolilo. En algunas modalidades de un

10 compuesto de Fórmula (I), el anillo C es imidazolilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), el anillo C es tiadiazol. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), el anillo C es triazolilo.

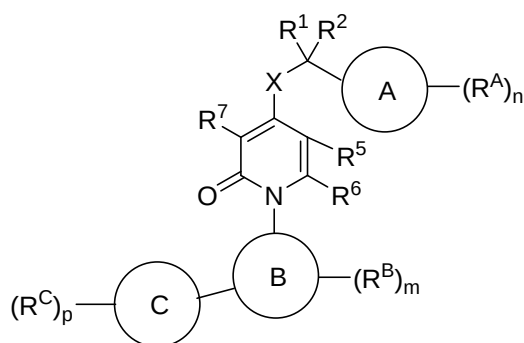
En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), cada R^C es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆,

15 haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), cada R^C es independientemente hidroxialquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), p es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), p es 1. En algunas modalidades de un

20 compuesto de Fórmula (I), p 2.

También se describe en la presente descripción un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (II),

en donde:

el anillo A es fenilo o heteroarilo;

- 10 cada R^A es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Aa};

o dos R^A en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Aa} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -
 OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -
 S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -
 NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -
 5 C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆,
 hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,
 alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Aa} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

n es 0-4;

10 R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -
 OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo
 C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆,
 heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o
 heterocicloalquilo;

15 o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un oxo;

o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo; en donde
 el cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con deuterio,
 halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -
 C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆,

20 hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

X es -C(R³)₂⁻, -NR⁴⁻, -O- o -S-;

cada R^3 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -
 OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o dos R³ se toman juntos para formar un oxo;

- 5 R⁴ es hidrógeno, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

- R⁵ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;
- 10

- R⁶ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;
- 15

- R⁷ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

- 20 el anillo B es heterocicloalquilo o heteroarilo;

cada R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -

$\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, deuterioalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo,

5 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Ba} ;

o dos R^{B} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Ba} es independientemente deuterio, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, -

$\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, -

10 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, -

$\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, -

$\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, deuterioalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$,

alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

15 o dos R^{Ba} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

m es 0-4;

el anillo C es heteroarilo de 5 miembros;

cada R^{C} es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, -

OR^a , $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$,

20 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^b)\text{R}^a$, $-\text{SiR}^c\text{R}^d\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, -

$\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, -

$\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, deuterioalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo

$\text{C}_1\text{-C}_6$, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, (alquilo C₁-C₆)cicloalquilo, (alquilo C₁-C₆)heterocicloalquilo, (alquilo C₁-C₆)arilo o (alquilo C₁-C₆)heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Ca};

- 5 cada R^{Ca} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆,

- 10 hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Ca} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

p es 0-4;

cada R^a es independientemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆,

- 15 hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

- 20 opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆,

5 alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,

alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o

alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -

10 S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -

NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo

C₁-C₆; y

cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

15 deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆,

alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,

alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o

alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

20 opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -

S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -

NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

o R^c y R^d se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un

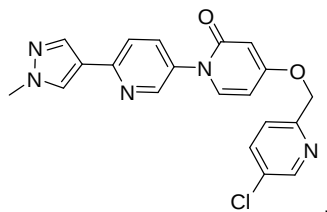
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -

5 CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -

S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃,

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆,

aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;



siempre que el compuesto no sea

10 En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), el anillo A es heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), el anillo A es piridilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), el anillo A es fenilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), cada R^A es
15 independientemente deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), cada R^A es independientemente halógeno o alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), cada R^A es independientemente halógeno.

20 En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), n es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), n es 1-3. En algunas

modalidades de un compuesto de Fórmula (II), n es 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), n es 1.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o deuterioalquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o deuterio. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), R^1 y R^2 son hidrógeno.

10 En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), X es -O-.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), R^5 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuterioalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), R^5 es

15 hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo C_1-C_6 .

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), R^6 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuterioalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquinilo C_2-C_6 o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), R^6 es

20 hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo C_1-C_6 .

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), R^7 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuterioalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquinilo C_2-C_6 o

cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), R^7 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo C_1-C_6 .

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), el anillo B es un heteroarilo de 6 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), el
5 anillo B es piridinilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), cada R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuterioalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquinilo C_2-C_6 o cicloalquilo. En algunas modalidades de un
10 compuesto de Fórmula (II), cada R^B es independientemente halógeno o alquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), cada R^B es independientemente alquilo C_1-C_6 .

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), m es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), m es 1-4. En algunas
15 modalidades de un compuesto de Fórmula (II), m es 2-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), m es 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), m es 2.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), el anillo C es tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiadiazol o triazolilo. En algunas modalidades
20 de un compuesto de Fórmula (II), el anillo C es tiazolilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), el anillo C es pirazolilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), el anillo C es imidazolilo. En algunas modalidades de un

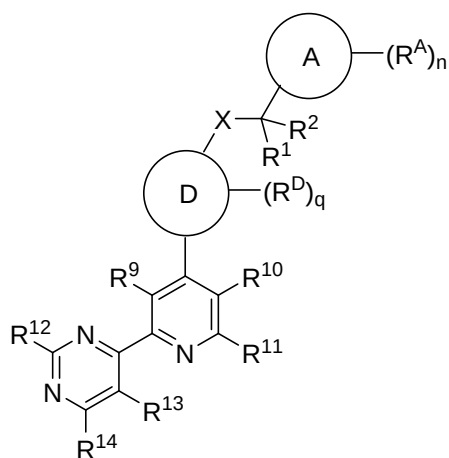
compuesto de Fórmula (II), el anillo C es tiadiazol. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), el anillo C es triazolilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), cada R^C es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), cada R^C es independientemente hidroxialquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), p es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), p es 1-3. En algunas

modalidades de un compuesto de Fórmula (II), p es 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (II), p es 2.

También se describe en la presente descripción un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (III),

en donde:

el anillo A es fenilo o heteroarilo;

cada R^A es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -

OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -

5 S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -

NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-

C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo

C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo,

10 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e

independientemente con uno o más R^{Aa};

o dos R^A en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Aa} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -

OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -

15 S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -

NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -

C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆,

hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,

alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

20 o dos R^{Aa} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

n es 0-4;

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -

OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o R¹ y R² se toman juntos para formar un oxo;

- 5 o R¹ y R² se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo; en donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

- 10 X es -C(R³)₂⁻, -NR⁴⁻, -O- o -S-;

cada R³ son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o

- 15 heterocicloalquilo;

o dos R³ se toman juntos para formar un oxo;

R⁴ es hidrógeno, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

- 20 El anillo D es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

cada R^D es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -

$\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, deuterioalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo,

5 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Da} ;

o dos R^{D} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Da} es independientemente deuterio, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, -

$\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, -

10 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, -

$\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, -

$\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, deuterioalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$,

alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

15 o dos R^{Da} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

q es 0-6;

R^9 es hidrógeno, deuterio, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, -

$\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, deuterioalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$,

20 alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{10} es hidrógeno, deuterio, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, -

$\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, deuterioalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R¹¹ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆,
 5 hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R¹² es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, (alquilo C₁-C₆)cicloalquilo, (alquilo C₁-C₆)heterocicloalquilo, (alquilo C₁-C₆)arilo o (alquilo C₁-C₆)heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo,
 10 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{12a};

cada R^{12a} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

o dos R^{12a} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

R¹³ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R¹⁴ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

10 cada R^a es independientemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y
15 opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;
20

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,

alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -

5 S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆; y

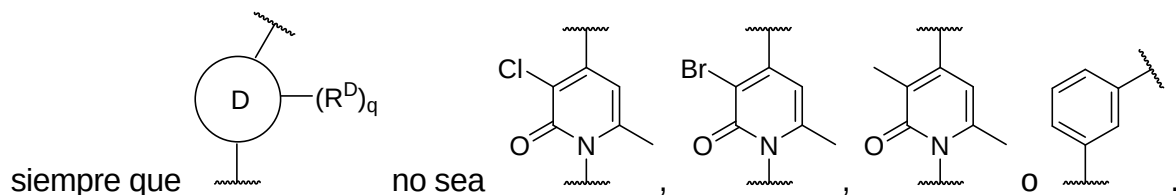
cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

10 deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

15 opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

20 o R^c y R^d se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃,

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;



En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), el anillo A es heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), el anillo A es piridilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), el anillo A es fenilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), cada R^A es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), cada R^A es independientemente halógeno o alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), cada R^A es independientemente halógeno.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), n es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), n es 1-3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), n es 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), n es 1.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), R¹ y R² son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III),

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), R^1 y R^2 son hidrógeno.

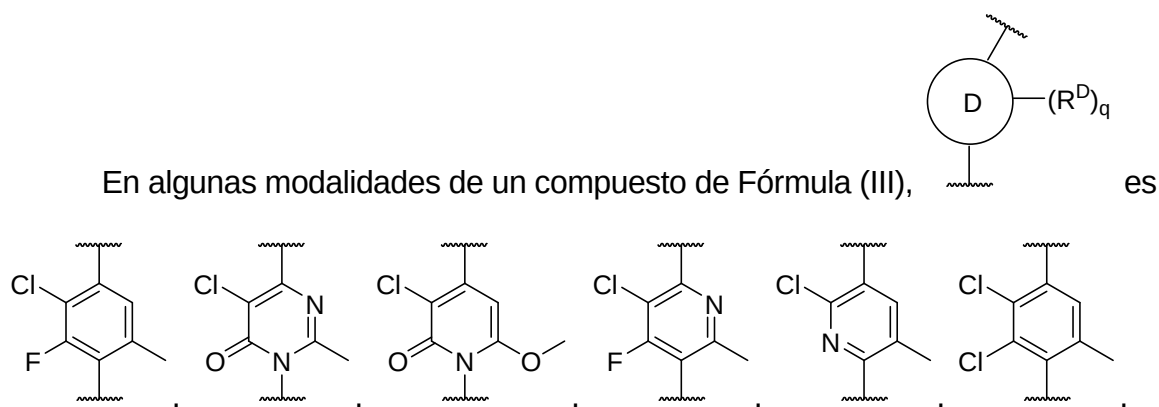
En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), X es -O-.

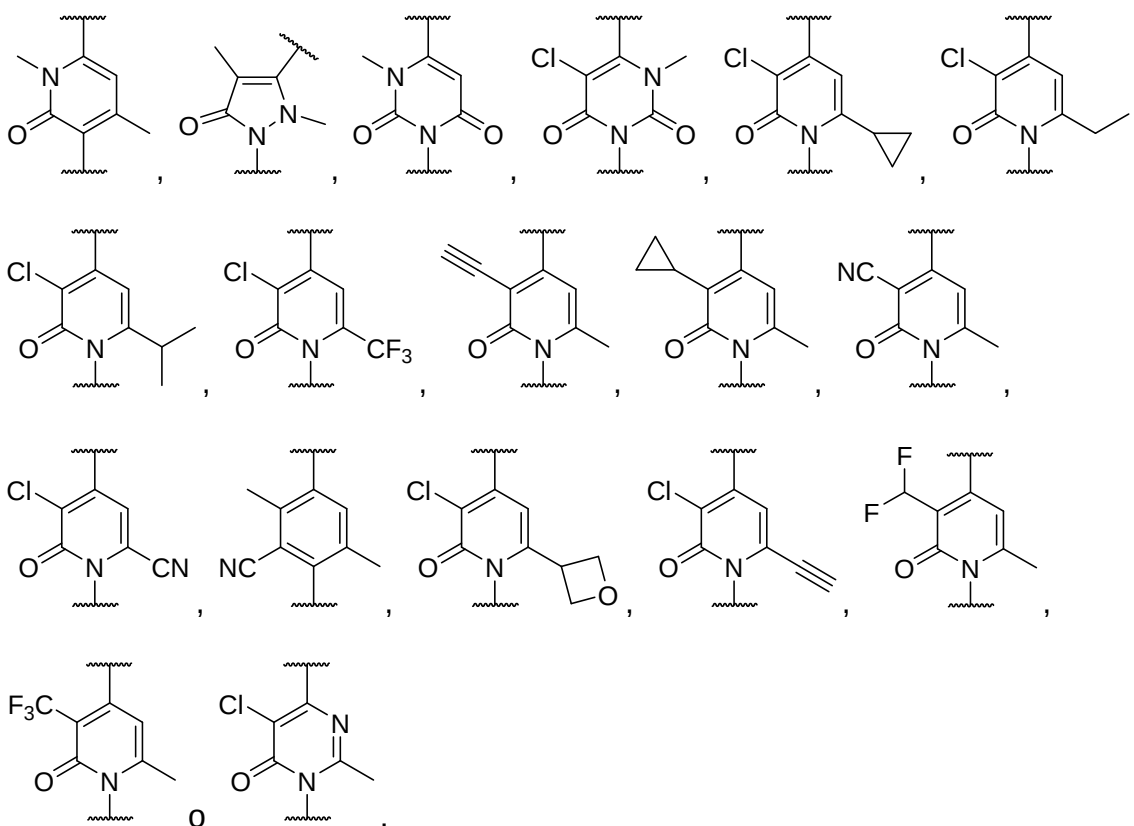
En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), el anillo D es fenilo.

5 En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), el anillo D es piridinilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), cada R^D es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuterioalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo o heterocicloalquilo; o dos R^D en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), cada R^D es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OR^a, alquilo C_1-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo o heterocicloalquilo; o dos R^D en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), q es 1-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), q es 1-3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), q es 2-4.





5 En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), R^9 es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), R^{10} es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

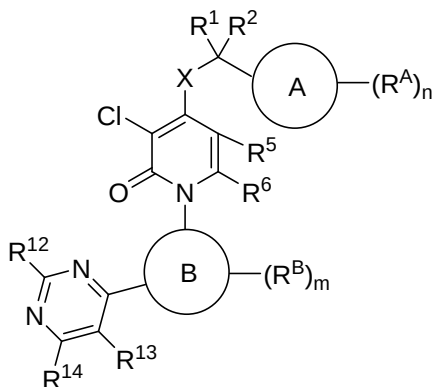
10 En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), R^{11} es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), R^{12} es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 o heteroalquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), R^{12} es hidroxialquilo C_1-C_6 .

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), R^{13} es hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C_1-C_6 .

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (III), R^{14} es hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C_1-C_6 .

- 5 Un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (IV),

10

en donde:

el anillo A es fenilo o heteroarilo;

cada R^A es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -

OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -

- 15 S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -

NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C_1-

C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deutoalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo

C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Aa} ;

o dos R^A en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

- 5 cada R^{Aa} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆,
 10 hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Aa} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

n es 0-4;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -

- 15 OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un oxo;

- 20 o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo; en donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -

$C(=O)OCH_3$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 ,

hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , o heteroalquilo C_1-C_6 ;

X es $-C(R^3)_2$, $-NR^4$, $-O$ o $-S$;

cada R^3 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, -

- 5 OR^a , $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o dos R^3 se toman juntos para formar un oxo;

- 10 R^4 es hidrógeno, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

R^5 es hidrógeno, deuterio, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, -

- 15 $C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

R^6 es hidrógeno, deuterio, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, -

- 20 $C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

El anillo B es cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo o heteroarilo;

cada R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, -

OR^a , $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, -

$S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-$
 $NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquilo C_1-
 C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo
 C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo,
 5 heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e
 independientemente con uno o más R^{Ba} ;

o dos R^B en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Ba} es independientemente deuterio, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-$

10 $OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-$
 $S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-$
 $NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-$
 $C(=O)C(=O)NR^cR^d$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 ,
 hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 ,
 15 alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Ba} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

m es 0-4;

R^{12} , R^{13} y R^{14} se definen en (a), (b) o (c) de la siguiente manera:

(a)

20 R^{12} es deuterio, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-$
 $OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-$
 $S(=O)(=NR^b)R^a$, $-SiR^cR^dOR^b$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-$
 $NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$,

haloalquilo C₁-C₆, dihidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆,
 hidroxiheteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, (alquilo C₁-C₆)cicloalquilo, (alquilo C₁-
 C₆)heterocicloalquilo, (alquilo C₁-C₆)arilo o (alquilo C₁-C₆)heteroarilo; en donde
 5 el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo
 se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{12a};

cada R^{12a} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -
 OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -
 S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -
 10 NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -
 C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆,
 hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-
 C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

o dos R^{12a} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

15 R¹³ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a,
 -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo
 C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆,
 alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R¹⁴ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a,
 20 -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo
 C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆,
 alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

(b)

R¹² es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R¹³ es deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R¹⁴ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o

(c)

R¹² es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R¹³ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{14} es deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

- 5 cada R^a es independientemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,
- 10 heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;
- 15

- cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o
- 20 alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -

NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆; y

cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

5 deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

10 opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

15 o R^c y R^d se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆;

20

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), el anillo A es heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), el anillo A

es piridilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), el anillo A es fenilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), cada R^A es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), cada R^A es independientemente halógeno o alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), cada R^A es independientemente halógeno.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), n es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), n es 1-3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), n es 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), n es 1.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), R^1 y R^2 son hidrógeno.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), X es -O-.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), R^5 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), R^5 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), R⁶ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), R⁶ es

5 hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), el anillo B es un heteroarilo de 6 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), el anillo B es piridinilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), cada R^B es

10 independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), cada R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OR^a, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas

15 modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), cada R^B es independientemente alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), m es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), m es 1-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), m es 2-4. En algunas modalidades

20 de un compuesto de Fórmula (IV), m es 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), m es 2.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV):

R^{12} es deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^b)R^a, -

SiR^cR^dOR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, haloalquilo C₁-C₆, dihidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, hidroxiheteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (alquilo C₁-C₆)cicloalquilo o (alquilo C₁-C₆)heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alquinilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo es opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{12a};

cada R^{12a} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆; o dos R^{12a} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

R¹³ es hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C₁-C₆; y

R¹⁴ es hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV):

R¹² es -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, haloalquilo C₁-C₆,

dihidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, hidroxiheteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo o (alquilo C₁-C₆)cicloalquilo; en donde el alquilo, alquinilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo es opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{12a};

cada R^{12a} es independientemente -OH, -NR^cR^do haloalquilo C₁-C₆;

R¹³ es hidrógeno; y

R¹⁴ es hidrógeno.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV):

R¹² es hidroxialquilo C₁-C₆;

R^{13} es deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, haloalquilo C₁-C₆,
deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-
C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo; y
 R^{14} es hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C₁-C₆.

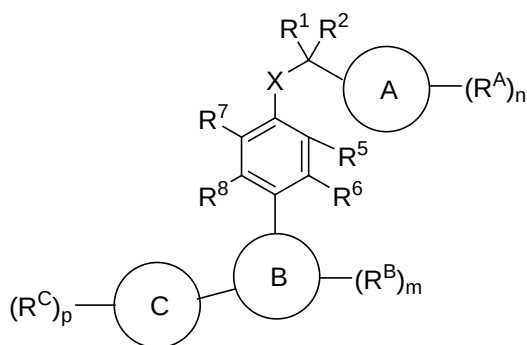
5 En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV):

R^{12} es hidroxialquilo C₁-C₆;

R^{13} es hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C₁-C₆; y

R^{14} es deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,
deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-
10 C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

También se describe en la presente descripción un compuesto de Fórmula
(V), o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de
este:



Fórmula (V),

en donde:

el anillo A es fenilo o heteroarilo;

cada R^A es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Aa};

10 o dos R^A en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Aa} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Aa} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

n es 0-4;

20 R¹ y R² son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆,

heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o R¹ y R² se toman juntos para formar un oxo;

o R¹ y R² se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo; en donde

- 5 el cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deutoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

X es -C(R³)₂-, -NR⁴-, -O- o -S-;

- 10 cada R³ son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deutoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

- 15 o dos R³ se toman juntos para formar un oxo;

R⁴ es hidrógeno, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deutoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

- R⁵ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deutoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;
- 20

R^6 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

- 5 R^7 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

- 10 R^8 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

El anillo B es piridinona, pirimidinona, pirazinona o piridazinona;

- 15 cada R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Ba} ;
- 20 o dos R^B en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Ba} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -
 OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -
 S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -
 NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -
 5 C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆,
 hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,
 alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Ba} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

m es 0-4;

10 el anillo C es heterocicloalquilo o heteroarilo;

cada R^C es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -
 OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a,
 -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -
 NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -

15 C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo
 C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, (alquilo C₁-C₆)cicloalquilo, (alquilo C₁-
 C₆)heterocicloalquilo, (alquilo C₁-C₆)arilo o (alquilo C₁-C₆)heteroarilo; en donde el
 alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se

20 sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Ca} ;

o dos R^C en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Ca} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -

OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -

$S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, -

$NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, -

$C(=O)C(=O)NR^cR^d$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 ,

hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 ,

5 alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Ca} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

p es 0-4;

cada R^a es independientemente alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 ,

hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 ,

10 alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C_1-

C_6 (cicloalquilo), alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo), alquilo C_1-C_6 (arilo), o alquilo C_1-

C_6 (heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, -

15 $S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, -

$NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo

C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , o heteroalquilo

C_1-C_6 ;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 ,

20 deuteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 ,

alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,

alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo), alquilo C_1-C_6 (arilo), o

alquilo C_1-C_6 (heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y
 opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -
 S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -
 NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo
 5 C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo
 C₁-C₆; y

cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,
 deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆,
 alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 10 alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o
 alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y
 opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -
 S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -
 15 NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo
 C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo
 C₁-C₆;

o R^c y R^d se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un
 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -
 20 CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -
 S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃,
 alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆,
 aminoalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆;

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), el anillo A es heteroarilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), el anillo A es piridilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), el anillo A es fenilo.

- 5 En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), cada R^A es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), cada R^A es independientemente halógeno o alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), cada R^A es
- 10 independientemente halógeno.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), n es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), n es 1-3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), n es 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), n es 1.

- 15 En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), R^1 y R^2 son hidrógeno.

- 20 En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), X es -O-.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), R^5 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆

o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), R⁵ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), R⁶ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), R⁶ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), R⁷ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), R⁷ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), R⁸ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo C₁-C₆.

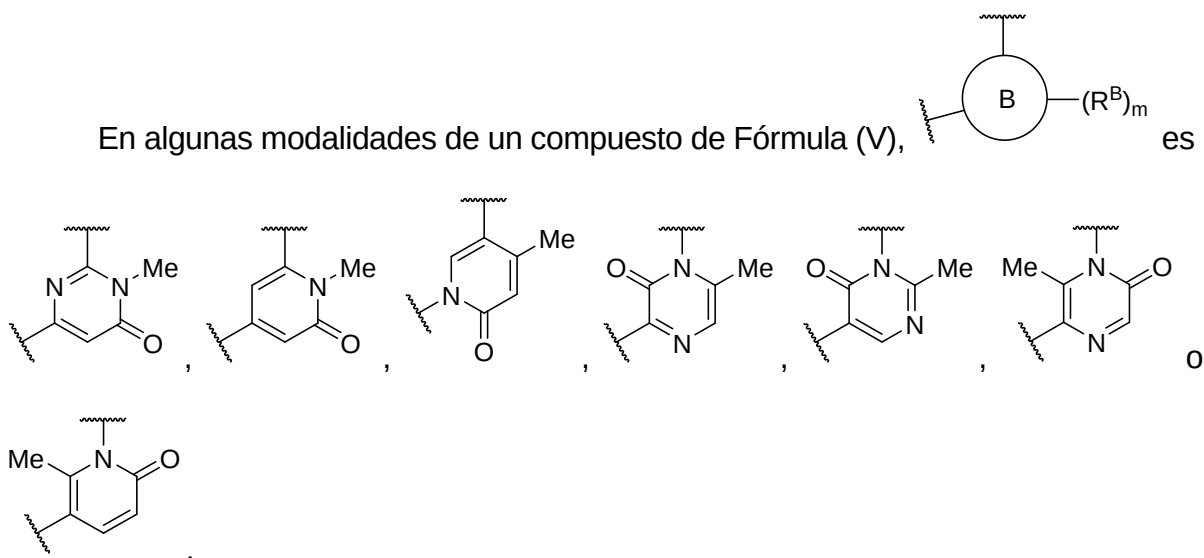
En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), el anillo B es piridinona. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), el anillo B es pirimidinona. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), el anillo B es pirazinona. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), el anillo B es piridazinona.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), cada R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un

5 compuesto de la Fórmula (V), cada R^B es independientemente alquilo C₁-C₆;

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), m es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), m es 1-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), m es 2-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), m es 1. En algunas modalidades de un

10 compuesto de Fórmula (IV), m es 2.



En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), el anillo C es un

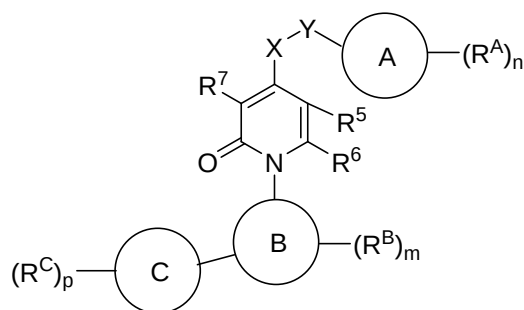
15 heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), el anillo C es un pirimidinilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), cada R^C es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆,

haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), cada R^C es independientemente hidroxialquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), p es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), p es 1-3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), p es 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (V), p es 2.

También se describe en la presente descripción un compuesto de Fórmula (VI), o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (VI),

en donde:

el anillo A es fenilo o heteroarilo;

cada R^A es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -

OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -

S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -

$\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, deuteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo,

5 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Aa} ;

o dos R^{A} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Aa} es independientemente deuterio, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, -

$\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, -

10 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, -

$\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, -

$\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, deuteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$,

alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

15 o dos R^{Aa} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

n es 0-4;

X e Y se definen en (a) o (b) como sigue:

(a)

X es $-\text{C}(\text{R}^3)_2-$, $-\text{NR}^4-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$;

20 Y es $-\text{CR}^1\text{R}^2-$;

R^1 halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$,

alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, deuteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆,
cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R² es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -
C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deutoalquilo C₁-
5 C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alqueno
C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R¹ y R² se toman juntos para formar un oxo;

o R¹ y R² se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo; en
donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con

10 deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃,
-C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deutoalquilo C₁-
C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

cada R³ son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -

OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-
15 C₆, deutoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo
C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o dos R³ se toman juntos para formar un oxo; y

R⁴ es hidrógeno, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-
C₆, deutoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo
20 C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o

(b)

X es -C(R³)₂-, -NR⁴- o -S-;

Y es $-\text{CR}^1\text{R}^2-$, $-\text{NR}^4-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, -

OR^a , $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-}$

C_6 , deuteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalquilo

5 $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un oxo;

o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo; en

donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con

deuterio, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$,

10 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, deuteroalquilo $\text{C}_1\text{-}$

C_6 , hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

cada R^3 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, -

OR^a , $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-}$

C_6 , deuteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalquilo

15 $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o dos R^3 se toman juntos para formar un oxo; y

R^4 es hidrógeno, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-}$

C_6 , deuteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalquilo

$\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

20 R^5 es hidrógeno, deuterio, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, -

$\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, deuteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$,

alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

R^6 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

- 5 R^7 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

el anillo B es heterocicloalquilo o heteroarilo;

- 10 cada R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Ba} ;
- 15

o dos R^B en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

- 20 cada R^{Ba} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -

$C(=O)C(=O)NR^cR^d$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuterioalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Ba} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

5 m es 0-4;

el anillo C es heterocicloalquilo o heteroarilo;

cada R^C es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -

OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -

10 NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -

C(=O)NR^cR^d, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuterioalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, (alquilo C_1-C_6)cicloalquilo, (alquilo C_1-C_6)heterocicloalquilo, (alquilo C_1-C_6)arilo o (alquilo C_1-C_6)heteroarilo; en donde el

15 alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Ca} ;

o dos R^C en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Ca} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -

OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -

20 S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -

NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -

C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuterioalquilo C_1-C_6 ,

hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,
alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Ca} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

p es 0-4;

5 cada R^a es independientemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆,

hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,

alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-

C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o alquilo C₁-

C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

10 heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -

S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -

NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo

15 C₁-C₆;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆,

alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,

alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o

20 alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -

S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -

NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆; y

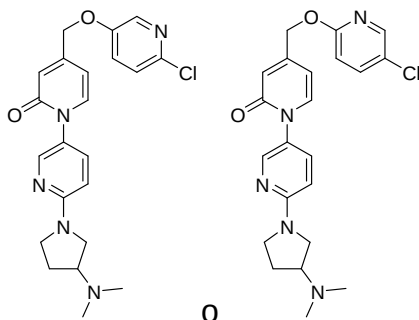
cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

5 deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

10 opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

15 o R^c y R^d se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

20



siempre que el compuesto no sea:

o

.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), el anillo A es heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), el anillo A es piridilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), el anillo A es fenilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), cada R^A es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), cada R^A es independientemente halógeno o alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), cada R^A es independientemente halógeno.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), n es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), n es 1-3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), n es 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), n es 1.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI):

X es -C(R³)₂-, -NR⁴-, -O- o -S-;

Y es -CR¹R²-;

R^1 halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d,
 alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆,
 aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆,
 cicloalquilo o heterocicloalquilo;

5 R^2 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -
 C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-
 C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alqueno
 C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un oxo;

10 o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo; en
 donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con
 deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃,
 -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-
 C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

15 cada R^3 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -
 OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-
 C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo
 C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o dos R^3 se toman juntos para formar un oxo; y

20 R^4 es hidrógeno, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-
 C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo
 C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI):

X es $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, $-O-$ o $-S-$;

Y es $-CR^1R^2-$;

R^1 halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o deuteroalquilo C_1-C_6 ;

R^2 es hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

5 o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 ,
haloalquilo C_1-C_6 o deuteroalquilo C_1-C_6 ;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI):

10 X es $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$ o $-S-$;

Y es $-CR^1R^2-$, $-NR^4-$, $-O-$ o $-S-$;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un oxo;

o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo; en
donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con

deuterio, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$,
20 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , o heteroalquilo C_1-C_6 ;

cada R^3 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-$

OR^a , $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-

C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo

C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o dos R³ se toman juntos para formar un oxo; y

R⁴ es hidrógeno, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-

5 C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo

C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI):

X es -C(R³)₂-;

Y es -CR¹R²-, -NR⁴-, -O- o -S-;

10 R¹ y R² son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₆,

haloalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆;

o R¹ y R² se toman juntos para formar un oxo;

o R¹ y R² se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo;

cada R³ es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₆,

15 haloalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆;

o dos R³ se toman juntos para formar un oxo; y

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI):

X es -NR⁴- o -S-;

20 Y es -CR¹R²-;

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆,

haloalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆;

o R¹ y R² se toman juntos para formar un oxo;

o R¹ y R² se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo; y

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), R⁵ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

- 5 deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), R⁵ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), R⁶ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo

- 10 C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), R⁶ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), R⁷ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo

- 15 C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), R⁷ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), el anillo B es un heteroarilo de 6 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula

- 20 (VI), el anillo B es piridinilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), cada R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆,

heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), cada R^B es independientemente alquilo C₁-C₆.

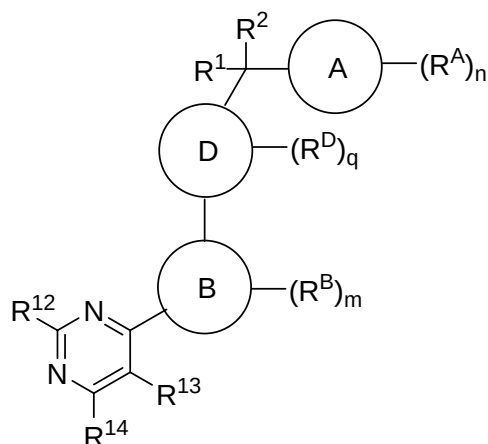
En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), m es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), m es 1-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), m es 2-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), m es 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), m es 2.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), el anillo C es un heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI) el anillo C es pirimidinilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), cada R^C es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), cada R^C es independientemente hidroxialquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), p es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), p es 1-3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), p es 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VI), p es 2.

También se describe en la presente descripción un compuesto de Fórmula (VII), o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (VII),

en donde:

5 el anillo A es fenilo o heteroarilo;

cada R^A es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -

OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -

S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -

NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-

10 C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo

C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo,

cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e

independientemente con uno o más R^{Aa};

15 o dos R^A en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Aa} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -

OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -

$S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, -

$NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, -

$C(=O)C(=O)NR^cR^d$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 ,

hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 ,

5 alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Aa} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

n es 0-4;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, -

OR^a , $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo

10 C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 ,

heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, o

heterocicloalquilo;

o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un oxo;

o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo; en donde

15 el cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con deuterio,

halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, -

$C(=O)OCH_3$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 ,

hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , o heteroalquilo C_1-C_6 ;

el anillo B es piridinilo;

20 cada R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, -

OR^a , $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, -

$S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, -

$NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, alquilo C_1-

C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e

5 independientemente con uno o más R^{Ba};

cada R^{Ba} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

10

o dos R^{Ba} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

m es 0-3;

15 el anillo D es un anillo bicíclico;

cada R^D es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo,

20

cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Da} ;

o dos R^D en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Da} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -

5 OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -

S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -

NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -

C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆,

hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,

10 alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

o dos R^{Da} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

q es 0-6;

R^{12} es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -

OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -

15 S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -

NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-

C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-

C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, (alquilo C₁-C₆)cicloalquilo, (alquilo C₁-

20 C₆)heterocicloalquilo, (alquilo C₁-C₆)arilo o (alquilo C₁-C₆)heteroarilo; en donde el

alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se

sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{12a} ;

cada R^{12a} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -

OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -

S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -

NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -

5 C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆,

hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆,

alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

o dos R^{12a} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

R^{13} es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -

10 C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-

C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo

C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{14} es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -

C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-

15 C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo

C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

cada R^a es independientemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆,

hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,

alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-

20 C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o alquilo C₁-

C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -

S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

- 5 cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, 10 heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo 15 C₁-C₆; y

- cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o 20 alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -

NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

o R^c y R^d se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un

- 5 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆;

- 10 En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), el anillo A es heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), el anillo A es piridilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), el anillo A es fenilo.

- En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), cada R^A es
- 15 independientemente deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (I), cada R^A es independientemente halógeno o alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), cada R^A es independientemente halógeno.

- 20 En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), n es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), n es 1-3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), n es 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), n es 1.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o deuterioalquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C_1-C_6 . En

5 algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), R^1 y R^2 son hidrógeno.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), el anillo D es un anillo bicíclico de 6 a 12 miembros que comprende opcionalmente de 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S, N, P o B. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), el anillo D es un anillo bicíclico de

10 6 a 12 miembros que comprende opcionalmente de 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S o N. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), el anillo D es un anillo bicíclico de 6 a 12 miembros que comprende opcionalmente de 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y N. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), el

15 anillo D es un anillo bicíclico de 6 a 12 miembros que comprende opcionalmente de 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y N. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), el anillo D es un anillo bicíclico de 6 a 12 miembros que comprende de 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y N. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), el

20 anillo D es un anillo bicíclico de 6 a 12 miembros que comprende de 1-3 heteroátomos que son N.

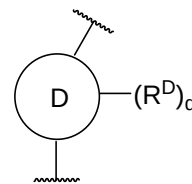
En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), cada R^D es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C_1-C_6 ,

haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo; o dos R^D en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), cada R^D es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo; o dos R^D en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo.

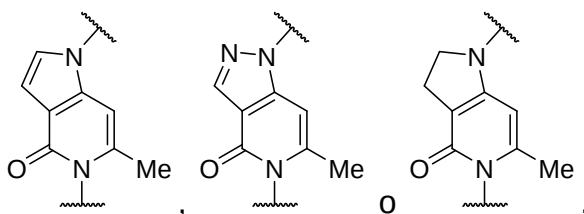
En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), q es 1-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), q es 1-3. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), q es 2-4.

10

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII),



es



15

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), cada R^B es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), cada R^B es independientemente deuterio, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), cada R^B es independientemente alquilo C₁-C₆.

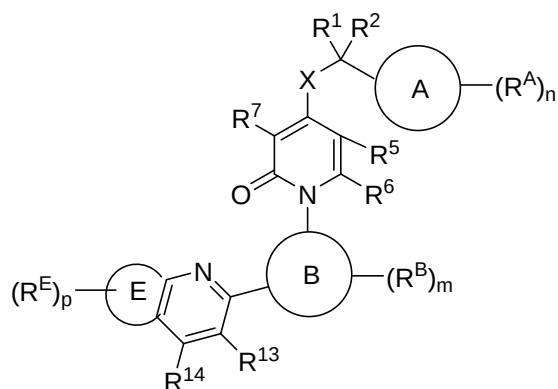
En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), m es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), m es 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), m es 2.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), R¹² es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), R¹² es hidroxialquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), R¹³ es hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VII), R¹⁴ es hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C₁-C₆.

También se describe en la presente descripción un compuesto de Fórmula (VIII), o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (VIII),

en donde:

el anillo A es fenilo o heteroarilo;

cada R^A es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -

OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -

5 S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -

NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-

C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo

C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo,

10 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e

independientemente con uno o más R^{Aa};

o dos R^A en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

cada R^{Aa} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -

OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -

15 S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -

NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -

C(=O)C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆,

hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,

alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

20 o dos R^{Aa} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

n es 0-4;

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -

OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o R¹ y R² se toman juntos para formar un oxo;

- 5 o R¹ y R² se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo; en donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

- 10 X es -C(R³)₂⁻, -NR⁴⁻, -O- o -S-;

cada R³ son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o

- 15 heterocicloalquilo;

o dos R³ se toman juntos para formar un oxo;

R⁴ es hidrógeno, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

- 20 R⁵ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

R^6 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

- 5 R^7 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

el anillo B es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

- 10 cada R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Ba} ;
- 15

o dos R^B en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

- 20 cada R^{Ba} es independientemente deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -

$C(=O)C(=O)NR^cR^d$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o dos R^{Ba} en el mismo átomo se toman juntos para formar un oxo;

5 m es 0-4;

el anillo E es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

cada R^E es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, -

OR^a , $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^b)R^a$, $-SiR^cR^dOR^b$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, -

10 $NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, -

$C(=O)NR^cR^d$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, (alquilo C_1-C_6)cicloalquilo, (alquilo C_1-C_6)heterocicloalquilo, (alquilo C_1-C_6)arilo o (alquilo C_1-C_6)heteroarilo; en donde el

15 alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^{Ea} ;

cada R^{Ea} es independientemente deuterio, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, -

$OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, -

20 $NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, -

$C(=O)C(=O)NR^cR^d$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

o dos R^{Ea} en el mismo átomo se toman en conjunto para formar un oxo;

R¹³ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R¹⁴ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

10 p es 0-4;

cada R^a es independientemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆,

alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

5 opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆; y

10 cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆(cicloalquilo), alquilo C₁-C₆(heterocicloalquilo), alquilo C₁-C₆(arilo), o alquilo C₁-C₆(heteroarilo); en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente y

15 opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆;

20

o R^c y R^d se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -

S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃,
 alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆,
 aminoalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆;

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), el anillo A es
 5 heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), el anillo A
 es piridilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), el anillo A
 es fenilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), cada R^A es
 independientemente deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, alquilo C₁-C₆,
 10 haloalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto
 de Fórmula (VIII), cada R^A es independientemente halógeno o alquilo C₁-C₆. En
 algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), cada R^A es
 independientemente halógeno.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), n es 1 o 2. En
 15 algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), n es 1-3. En algunas
 modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), n es 2. En algunas modalidades
 de un compuesto de Fórmula (VIII), n es 1.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), R¹ y R² son
 independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o
 20 deuteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), R¹
 y R² son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C₁-C₆. En
 algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), R¹ y R² son hidrógeno.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), X es -O-.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), R⁵ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de

5 Fórmula (VIII), R⁵ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), R⁶ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), R⁶ es

10 hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), R⁷ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), R⁷ es

15 hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), el anillo B es un heteroarilo de 6 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), el anillo B es piridinilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), cada R^B es

20 independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), cada R^B es independientemente alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), m es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), m es 1-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), m es 2-4. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), m es 1. En algunas modalidades de un

5 compuesto de Fórmula (VIII), m es 2.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), el anillo E es cicloalquilo.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), cada R^E es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆ o

10 heteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), cada R^E es independientemente -OH o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), p es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), p es 1 o 3. En algunas

15 modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), p es 1. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), p es 2.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), R¹³ es hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (VIII), R¹⁴ es

20 hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción, cada R^a es independientemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde cada alquilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente y opcionalmente

con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -

S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -

5 C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆,

hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades

de un compuesto descrito en la presente descripción, cada R^a es independientemente

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo; en donde cada alquilo,

cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye independientemente y opcionalmente con

10 uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -

S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -

C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆,

hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades

de un compuesto descrito en la presente descripción, cada R^a es independientemente

15 alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En algunas

modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción, cada R^a es

independientemente alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un

compuesto descrito en la presente descripción, cada R^a es independientemente alquilo

C₁-C₆.

20 En algunas modalidades de un compuesto descrito en la presente

descripción, cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo

C₁-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde cada alquilo,

cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente y opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -

S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -

NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

5 C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo

C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto descrito en la presente

descripción, cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo

C₁-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo; en donde cada alquilo, cicloalquilo y

heterocicloalquilo se sustituye independientemente y opcionalmente con uno o más

10 oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -

S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -

C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo

C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un

compuesto descrito en la presente descripción, cada R^b es independientemente

15 hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En

algunas modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción, cada R^b

es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆. En algunas

modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción, cada R^b es

independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

20 En algunas modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción,

cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆,

cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde cada alquilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente y opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆,

- 5 hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción, cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo o heterocicloalquilo; en donde cada alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye independientemente y opcionalmente con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH,
- 10 -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción, cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo o
- 15 heterocicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción, cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción, cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

- En algunas modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción,
- 20 R^c y R^d se unen con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más oxo, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, alquilo C₁-C₆,

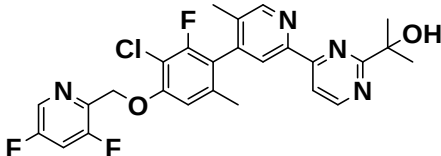
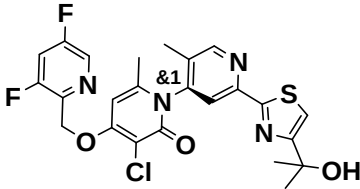
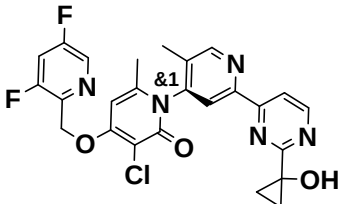
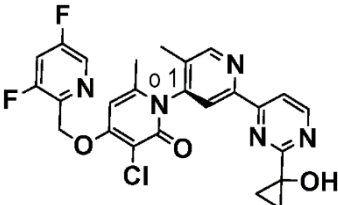
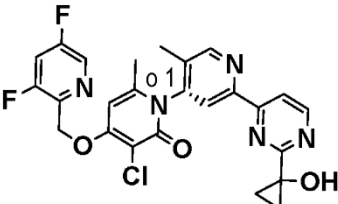
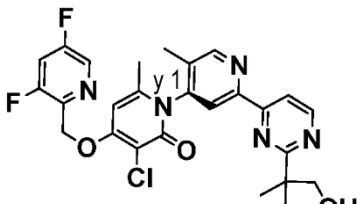
haloalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆.

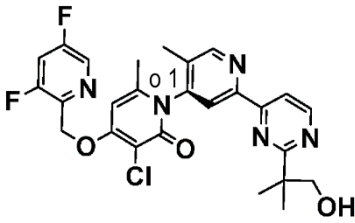
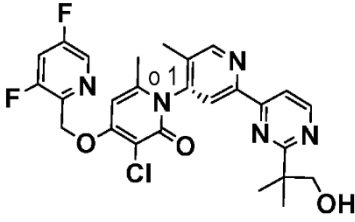
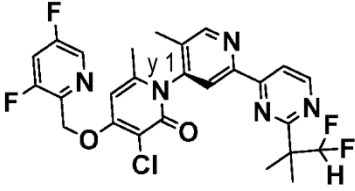
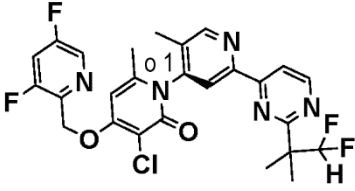
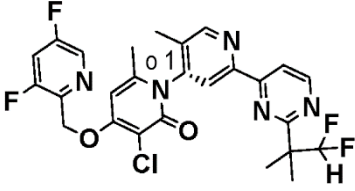
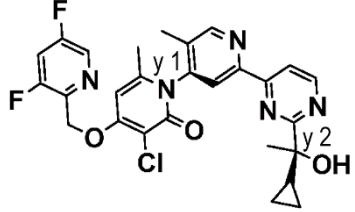
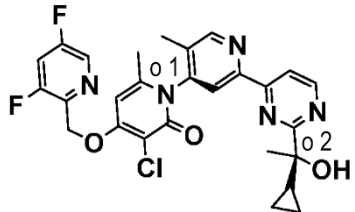
En algunas modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción, cada R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R¹², R^a, R^b, R^c, R^d, y el heterocicloalquilo formado cuando R^c y R^d se unen es independientemente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes como se definen en la presente descripción. En algunas modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción, cada R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R¹², R^a, R^b, R^c, R^d, y el heterocicloalquilo formado cuando R^c y R^d se unen es independientemente sustituido con uno, dos, tres o tres sustituyentes como se definen en la presente descripción. En algunas modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción, cada R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R¹², R^a, R^b, R^c, R^d, y el heterocicloalquilo formado cuando R^c y R^d se unen es independientemente sustituido con uno o dos sustituyentes como se definen en la presente descripción. En algunas modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción, cada R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R¹², R^a, R^b, R^c, R^d, y el heterocicloalquilo formado cuando R^c y R^d se unen es independientemente sustituido con un sustituyente como se define en la presente descripción.

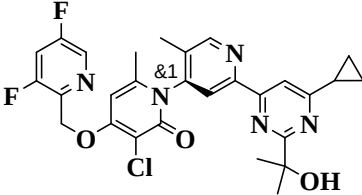
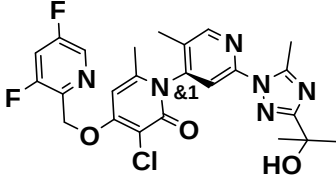
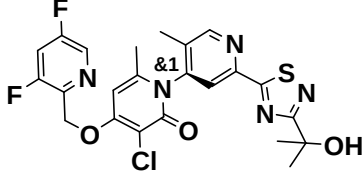
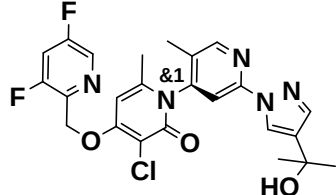
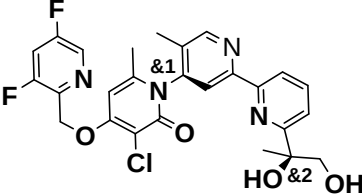
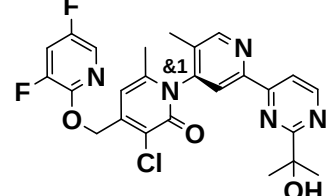
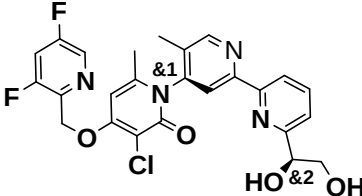
Cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables se contemplan en la presente descripción. A lo largo de la especificación, los grupos y los sustituyentes de estos se eligen por un experto en la técnica para proporcionar entidades y compuestos estables.

En algunas modalidades del compuesto descrito en la presente descripción, o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, es uno de los compuestos en la Tabla 1.

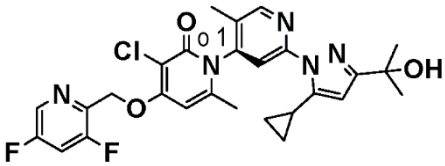
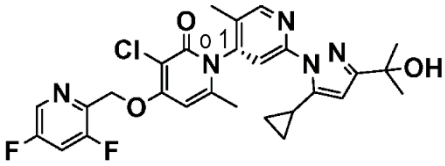
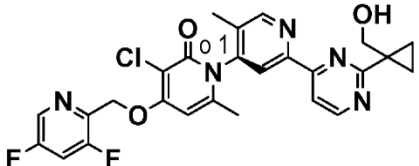
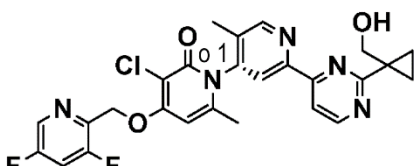
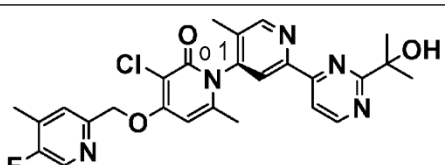
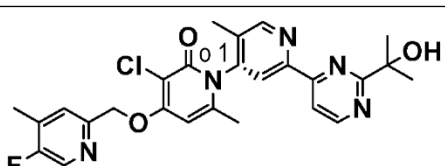
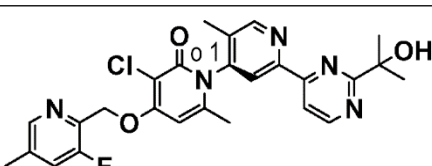
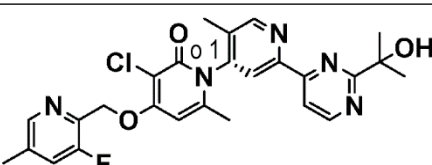
TABLA 1

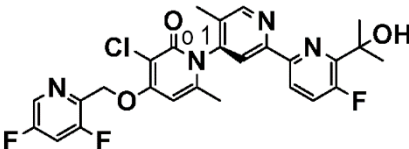
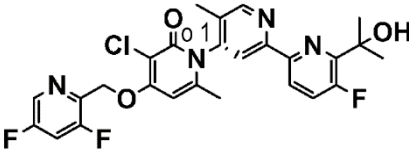
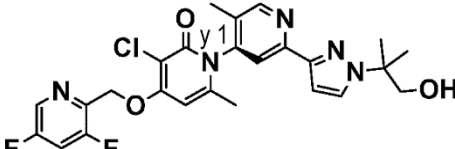
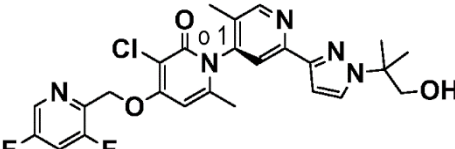
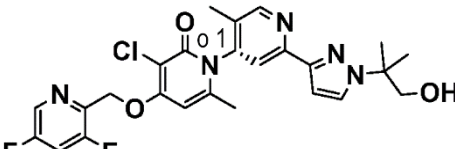
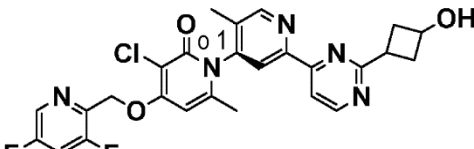
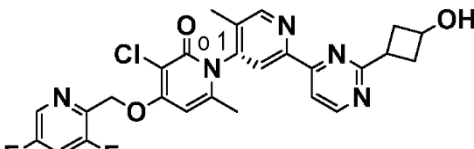
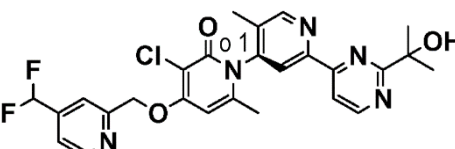
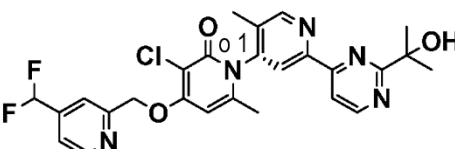
Ej.	Estructura
1	
2*	
3*	
3A*	
3B*	
4*	

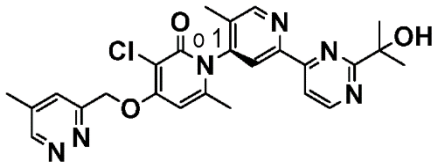
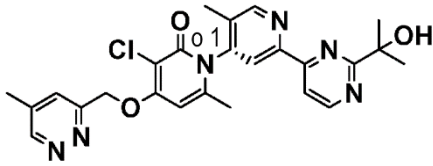
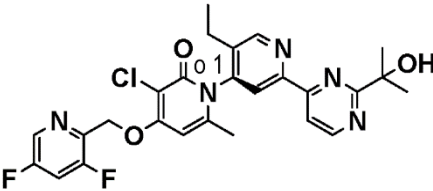
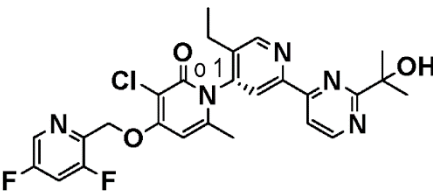
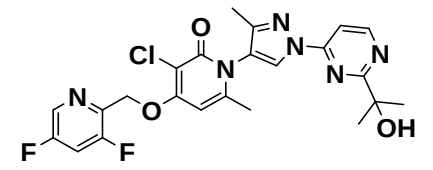
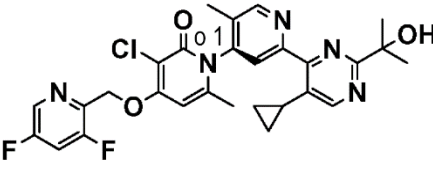
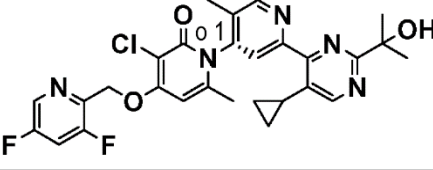
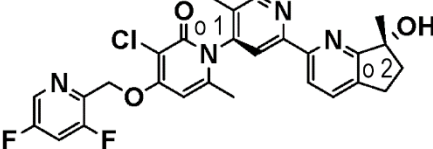
Ej.	Estructura
4A*	
4B*	
5*	
5A*	
5B*	
6*	
6A*	

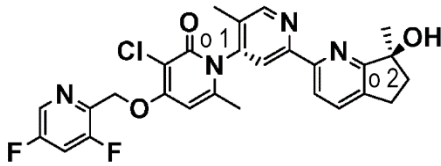
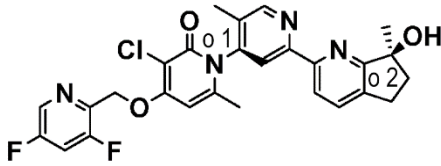
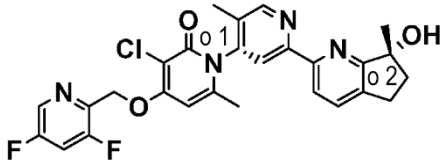
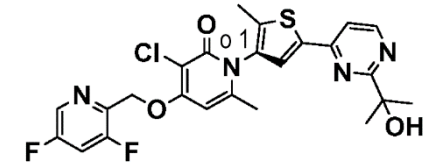
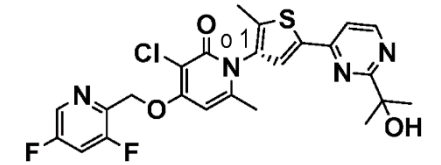
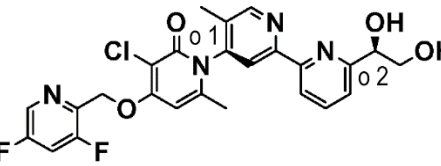
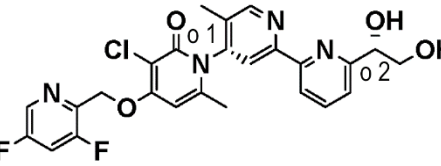
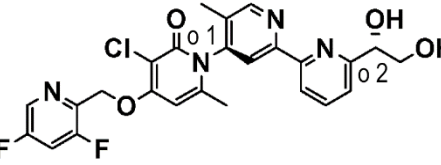
Ej.	Estructura
10*	
11*	
12*	
13*	
14*	
15*	
16*	

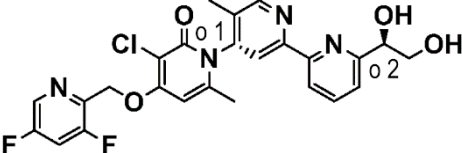
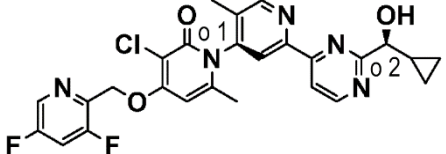
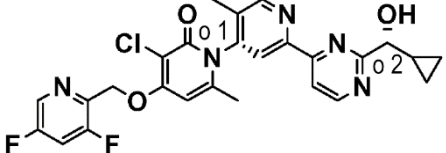
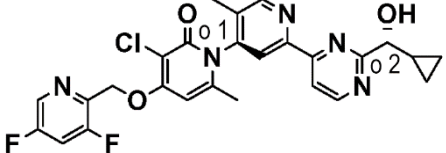
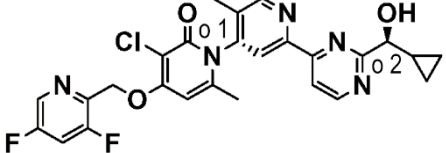
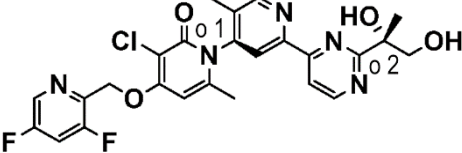
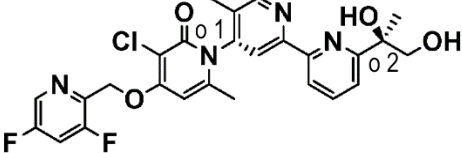
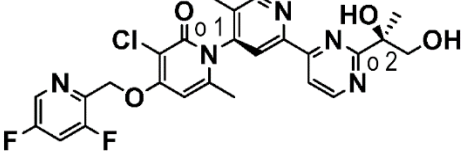
Ej.	Estructura
17*	Chemical structure of compound 17*: A central pyridine ring substituted with a 2,4-difluoromethoxy group, a chlorine atom, and a carbonyl group. It is linked via a thiazole ring to a 1,2,4-triazole ring, which is further substituted with a 2-hydroxypropan-2-yl group.
18A*	Chemical structure of compound 18A*: Similar to 17*, but the triazole ring is linked to a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene system, which has a hydroxyl group at position 2.
18B*	Chemical structure of compound 18B*: Similar to 18A*, but with a different stereochemistry at the hydroxyl group position 2 of the tetrahydronaphthalene system.
18C*	Chemical structure of compound 18C*: Similar to 18A*, but with a different stereochemistry at the hydroxyl group position 2 of the tetrahydronaphthalene system.
18D*	Chemical structure of compound 18D*: Similar to 18A*, but with a different stereochemistry at the hydroxyl group position 2 of the tetrahydronaphthalene system.
19A*	Chemical structure of compound 19A*: A central pyridine ring substituted with a 2,4-difluoromethoxy group, a chlorine atom, and a carbonyl group. It is linked via a thiazole ring to a 1,2,4-triazole ring, which is further substituted with a 2-hydroxypropan-2-yl group.
19B*	Chemical structure of compound 19B*: Similar to 19A*, but with a different stereochemistry at the hydroxyl group position 2 of the tetrahydronaphthalene system.

Ej.	Estructura
20A*	
20B*	
21A*	
21B*	
22A*	
22B*	
23A*	
23B*	

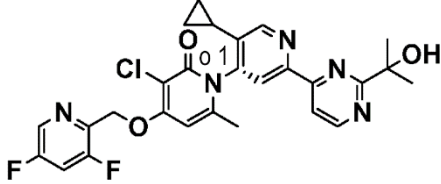
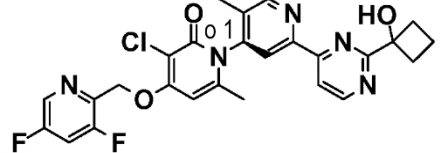
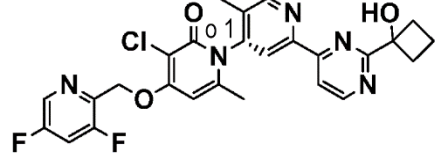
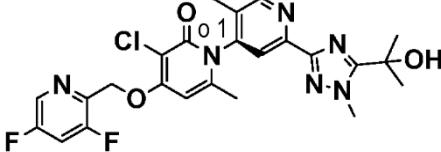
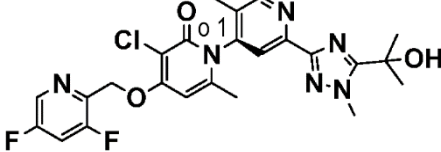
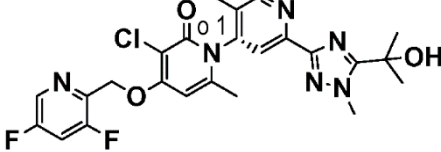
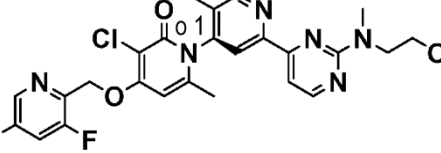
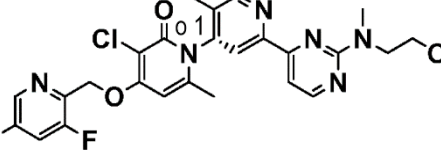
Ej.	Estructura
24A*	
24B*	
25*	
25A*	
25B*	
26A*	
26B*	
27A*	
27B*	

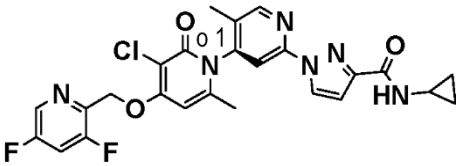
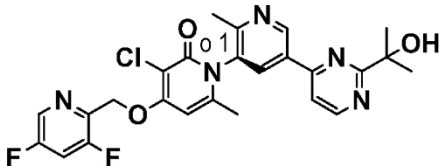
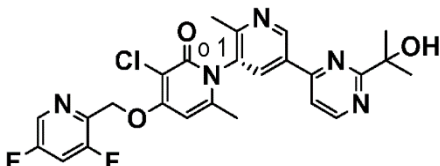
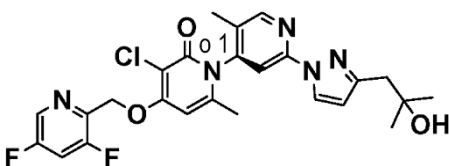
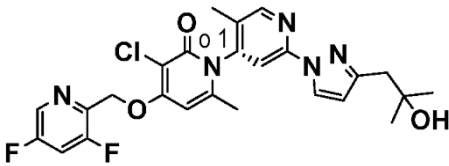
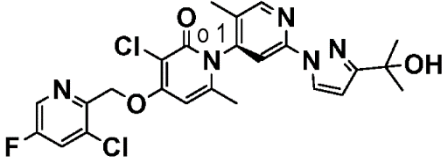
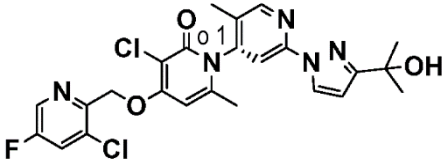
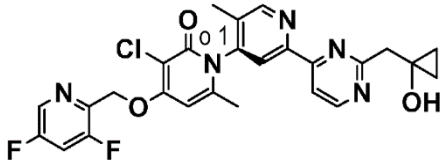
Ej.	Estructura
28A*	
28B*	
29A*	
29B*	
30*	
31A*	
31B*	
32A*	

Ej.	Estructura
32B*	
32C*	
32D*	
33A*	
33B*	
34A*	
34B*	
34C*	

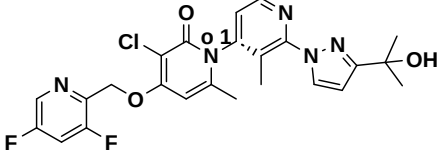
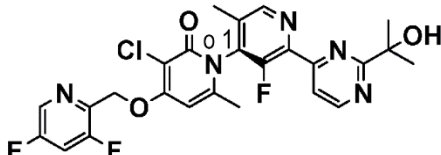
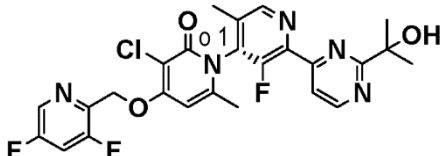
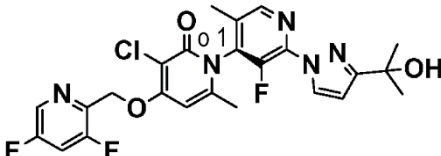
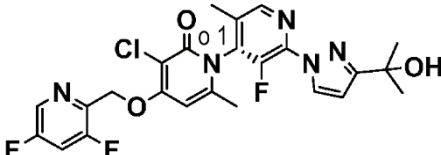
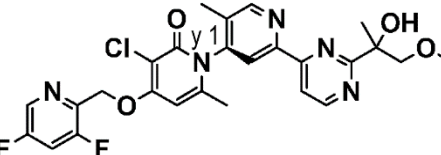
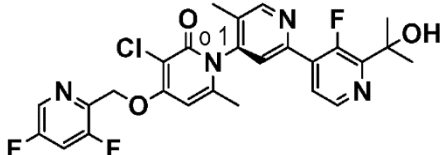
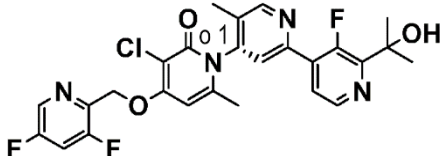
Ej.	Estructura
34D*	
35A*	
35B*	
35C*	
35D*	
36A*	
36B*	
36C*	

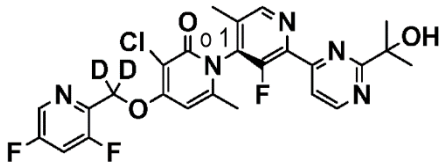
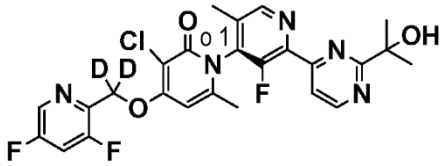
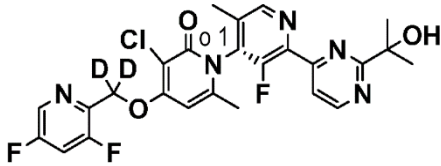
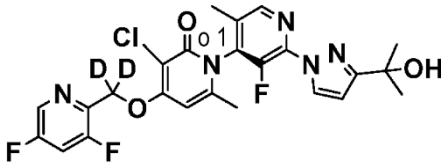
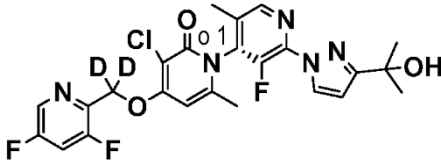
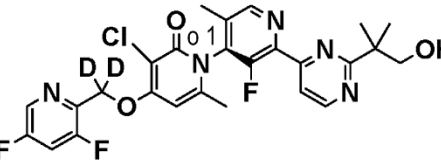
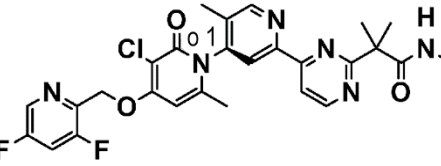
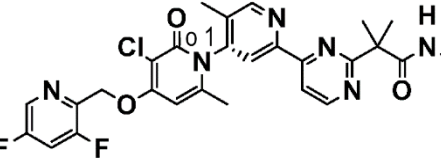
Ej.	Estructura
36D*	
37A*	
37B*	
38A*	
38B*	
39A*	
39B*	
40A*	

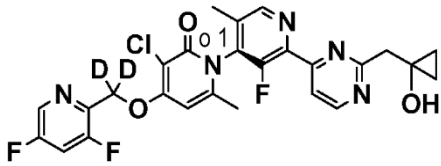
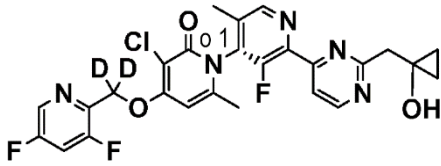
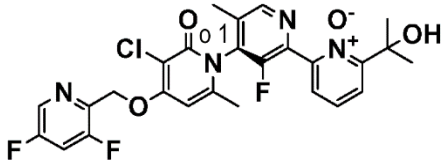
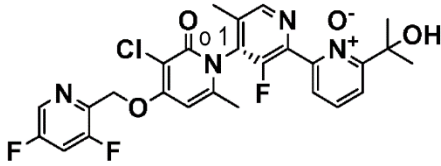
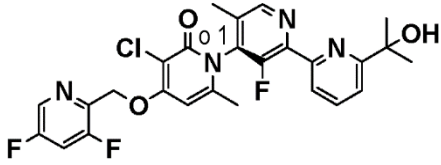
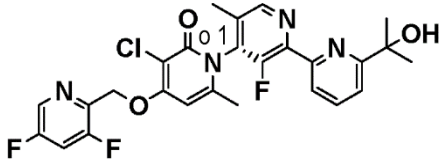
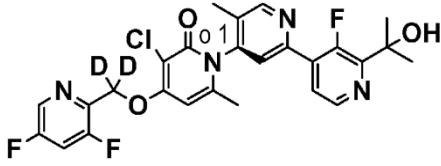
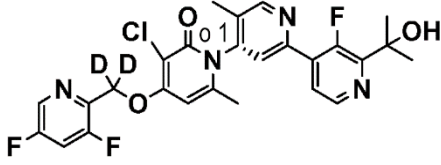
Ej.	Estructura
40B*	
41A*	
41B*	
42A*	
42B*	
43A*	
43B*	
44A*	

Ej.	Estructura
44B*	
45A*	
45B*	
46A*	
46B*	
47A*	
47B*	
48A*	

Ej.	Estructura
48B*	Chemical structure of compound 48B*: A pyridine ring with fluorine atoms at the 3 and 5 positions is connected via a methylene group to an oxygen atom. This oxygen is part of an ester linkage to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring has a chlorine atom at the 6-position and a carbonyl group at the 2-position. It is further substituted with a methyl group at the 4-position and a complex side chain at the 5-position. The side chain includes a pyrazole ring, a methylene group, and a cyclopropylmethanol group.
49A*	Chemical structure of compound 49A*: Similar to 48B*, but the side chain at the 5-position of the pyrimidine ring is different, featuring a pyrazole ring and a methyl group instead of the cyclopropylmethanol group.
49B*	Chemical structure of compound 49B*: Similar to 49A*, but with a different substitution pattern on the pyrazole ring in the side chain.
50A*	Chemical structure of compound 50A*: Similar to 49A*, but with a different substitution pattern on the pyrazole ring in the side chain.
50B*	Chemical structure of compound 50B*: Similar to 49A*, but with a different substitution pattern on the pyrazole ring in the side chain.
51A*	Chemical structure of compound 51A*: Similar to 49A*, but with a different substitution pattern on the pyrazole ring in the side chain.
51B*	Chemical structure of compound 51B*: Similar to 49A*, but with a different substitution pattern on the pyrazole ring in the side chain.
52A*	Chemical structure of compound 52A*: Similar to 49A*, but with a different substitution pattern on the pyrazole ring in the side chain.
52B*	

Ej.	Estructura
	
53A*	
53B*	
54A*	
54B*	
55*	
56A*	
56B*	

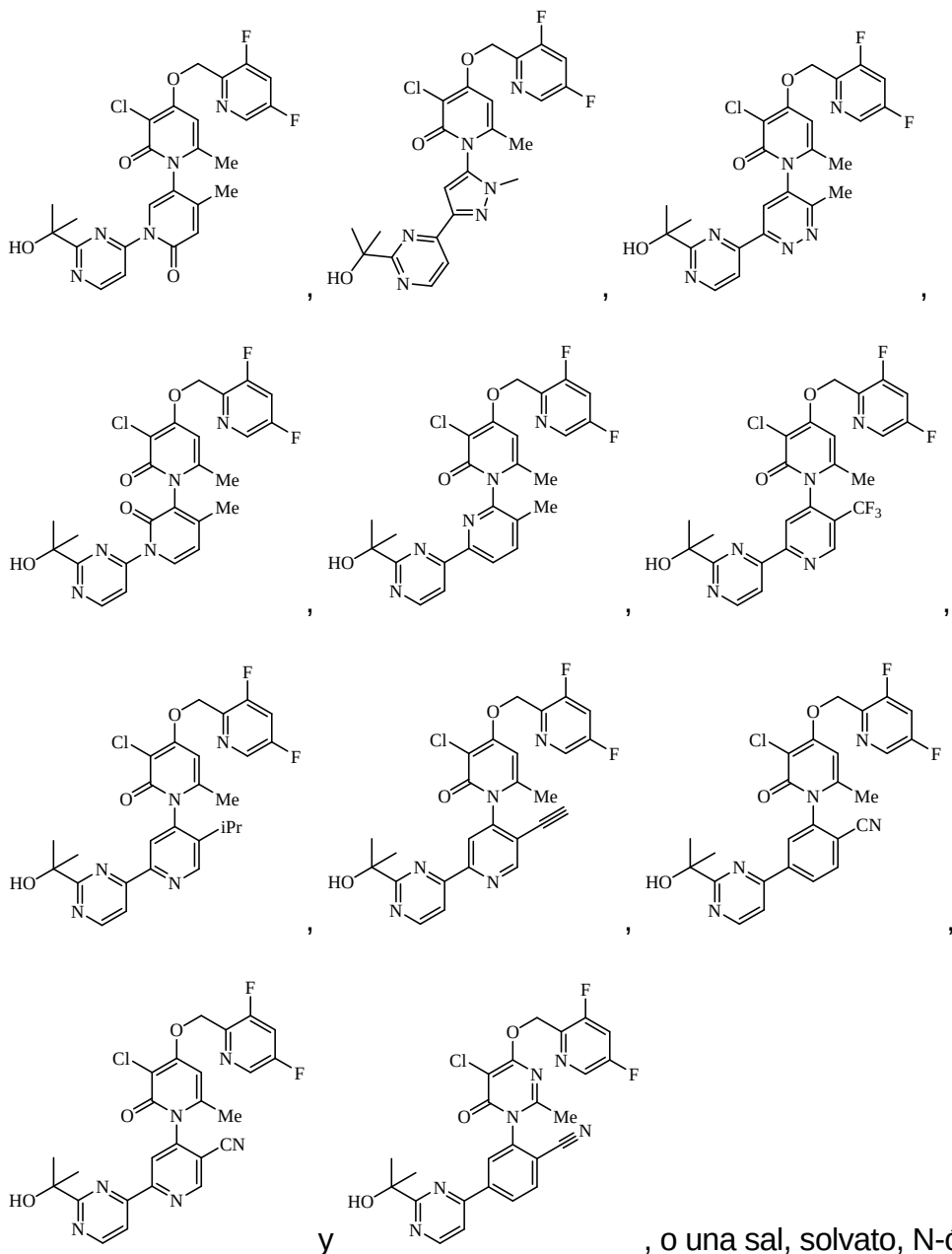
Ej.	Estructura
57A*	
57B*	
58A*	
58B*	
59A*	
59B*	
60A*	
60B*	

Ej.	Estructura
61A*	
61B*	
62A*	
62B*	
63A*	
63B*	
64A*	
64B*	

Ej.	Estructura
65A*	
65B*	
66A*	
66B*	
67A*	
67B*	
68A*	
68B*	

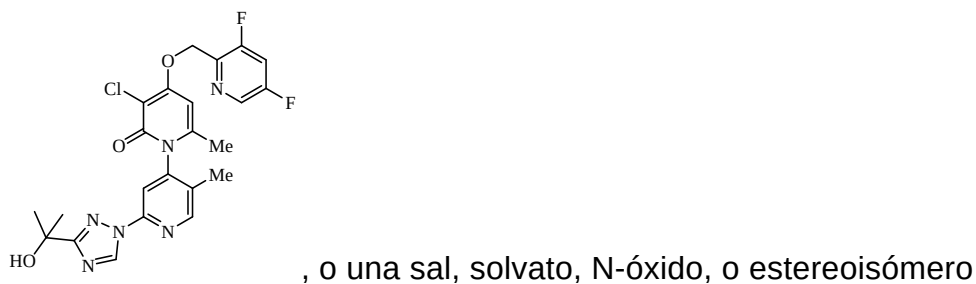
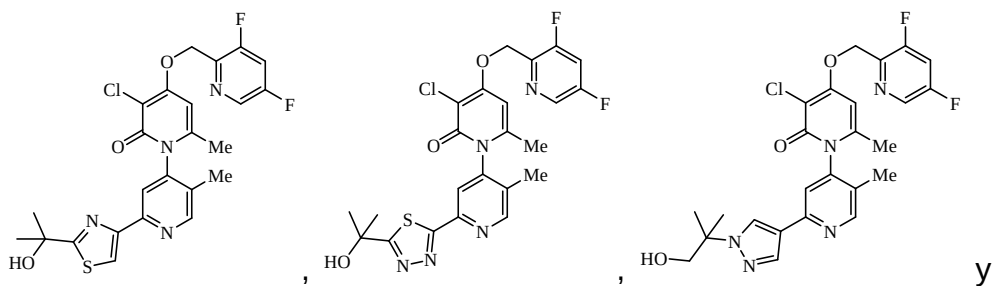
* estereoquímica asignada arbitrariamente.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de:



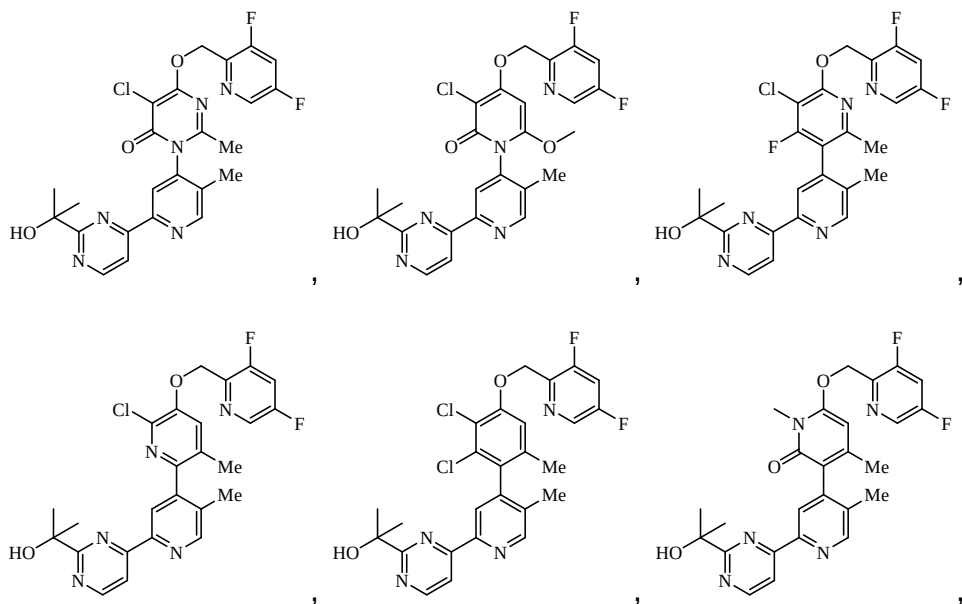
estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

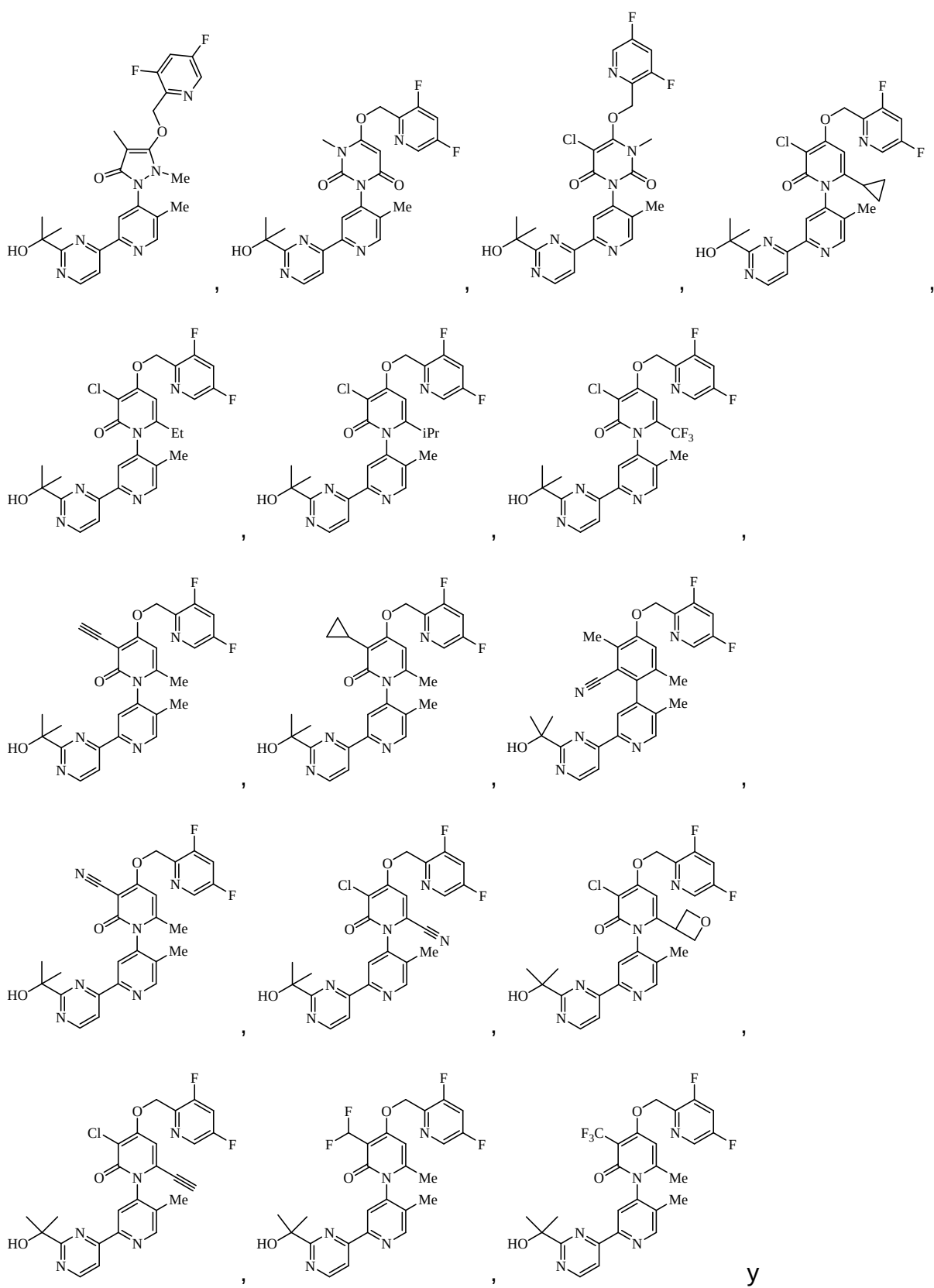
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II) se selecciona de:

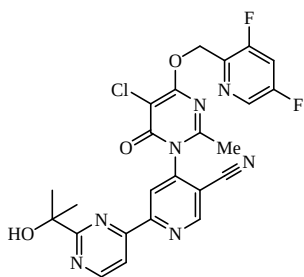


farmacéuticamente aceptable de este.

5 En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (III) se selecciona de:

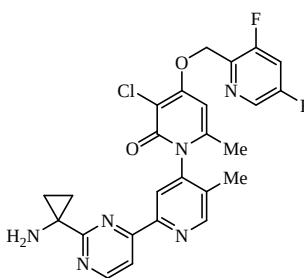




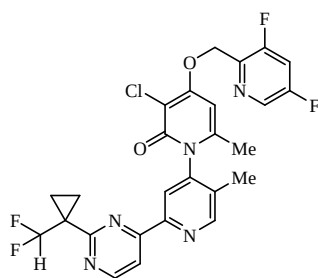


, o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

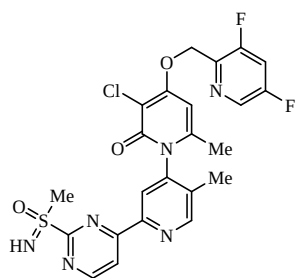
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (IV) se selecciona de:



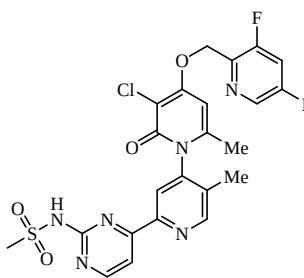
,



,

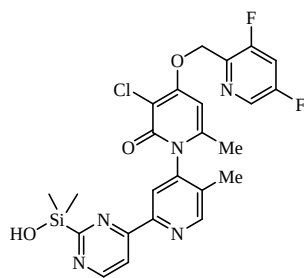


,

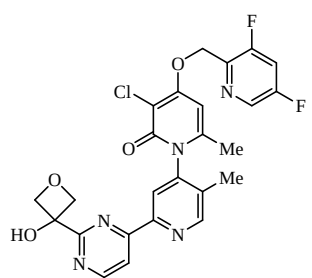


5

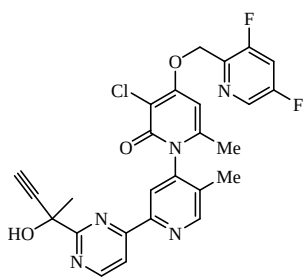
,



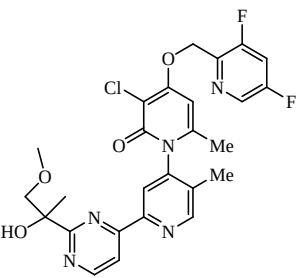
,



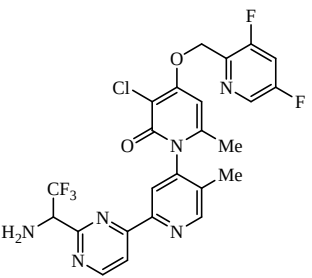
,



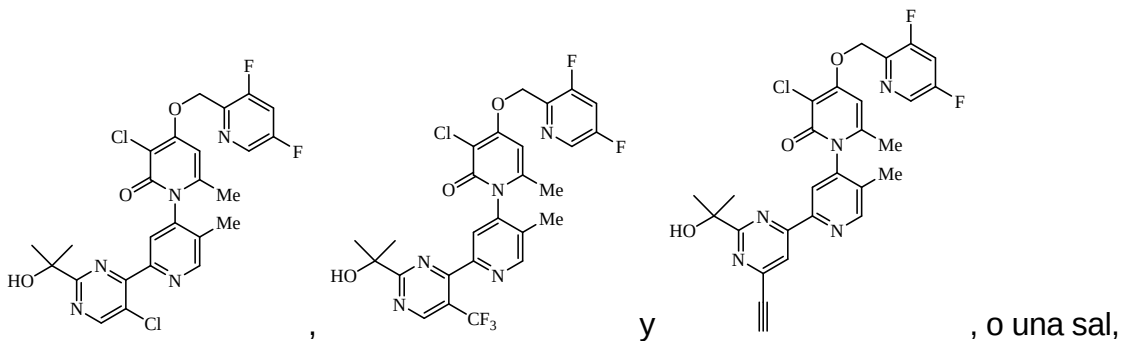
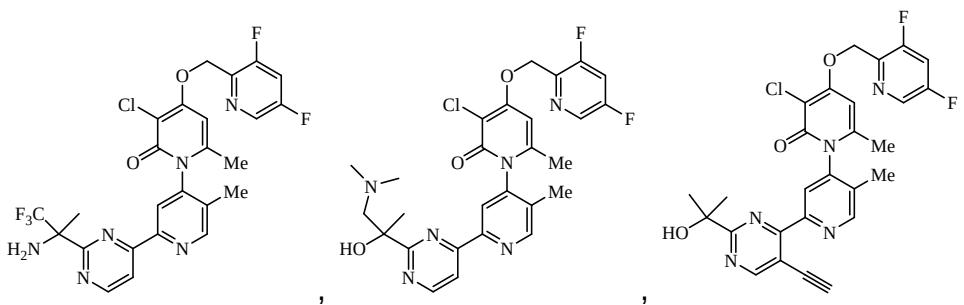
,



,

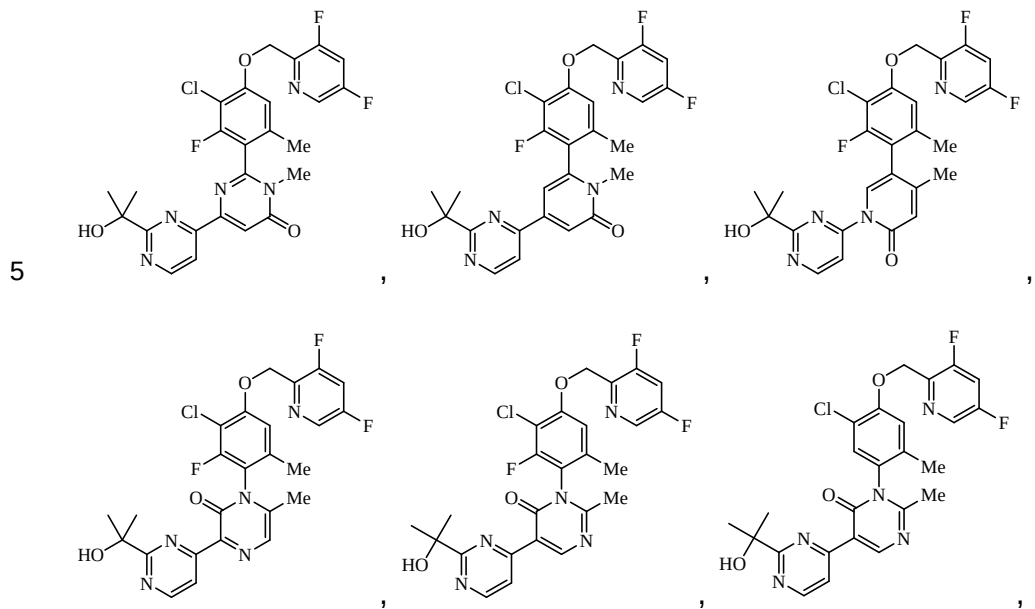


,

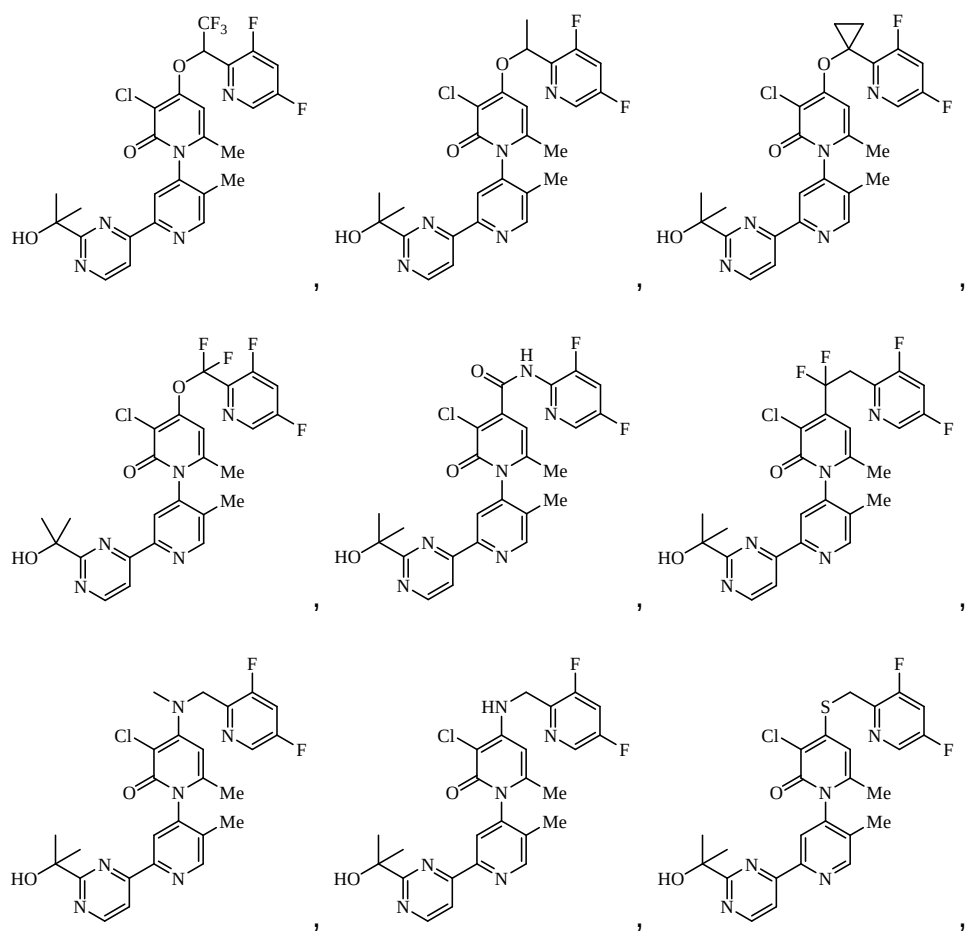


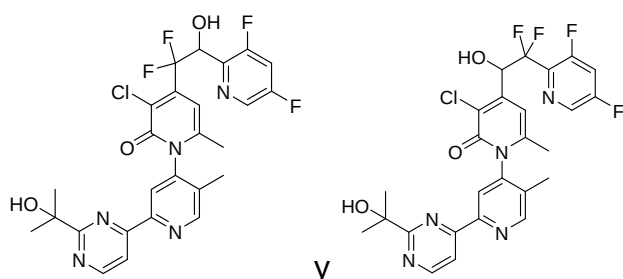
solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (V) se selecciona de:



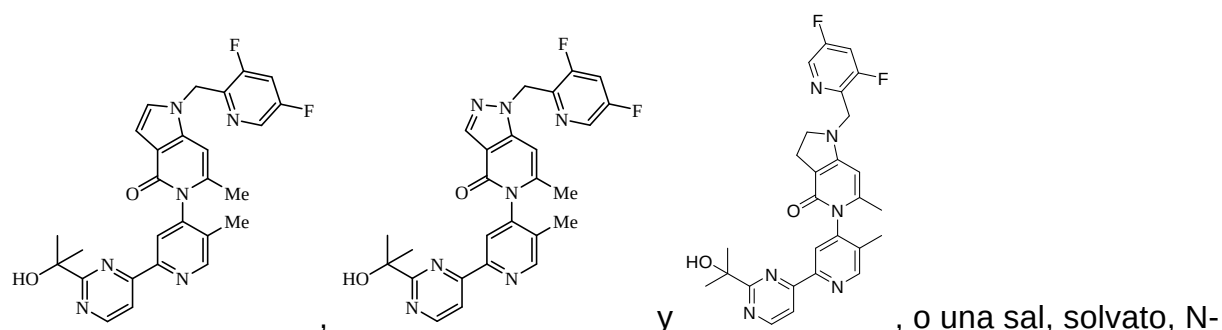
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (VI) se selecciona de:





estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (VII) se selecciona de:



5 óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

Formas adicionales de los compuestos descritos en la presente descripción

Isómeros/estereoisómeros

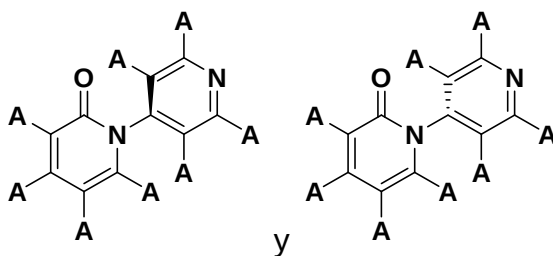
En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción

10 existen como isómeros geométricos. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción poseen uno o más enlaces dobles. Los compuestos presentados en la presente descripción incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas correspondientes de estos. En algunas situaciones, los compuestos descritos en la presente descripción poseen uno o

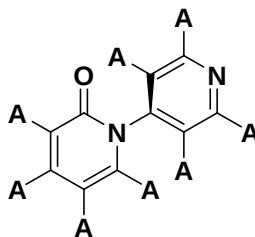
15 más centros quirales y cada centro existe en la configuración R o la configuración S. Los compuestos descritos en la presente descripción incluyen todas las formas

diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas correspondientes de estas. En modalidades adicionales de los compuestos y métodos proporcionados en la presente descripción, las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, que resultan de una única etapa preparativa, combinación o interconversión son útiles para las aplicaciones descritas en la presente descripción. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se preparan como sus estereoisómeros individuales al hacer reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, lo que separa los diastereómeros y recupera los enantiómeros ópticamente puros. En algunas modalidades, se prefieren los complejos disociables. En algunas modalidades, los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se separan aprovechando estas diferencias. En algunas modalidades, los diastereómeros se separan por cromatografía quiral o, preferentemente, mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. En algunas modalidades, el enantiómero ópticamente puro se recupera después, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización.

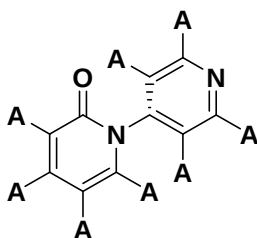
En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción contienen enlaces con rotación impedida, de tal manera que se pueden aislar dos rotámeros o atropisómeros separados. En algunas modalidades, los



atropisómeros son y en donde cada A corresponde al grupo R adecuado como se define en cada una de las Fórmulas (I) a (VIII). En algunas modalidades, estos atropisómeros se separan y se descubre que tienen una actividad biológica diferente, lo que puede resultar ventajoso. En



5 algunas modalidades, el atropisómero es . En algunas



modalidades, el atropisómero es .

Compuestos etiquetados

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción
 10 existen en sus formas etiquetadas isotópicamente. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de tales compuestos etiquetados isotópicamente. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración

de tales compuestos etiquetados isotópicamente como composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción incluyen compuestos etiquetados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en la presente descripción, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra generalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos que se describen en la presente descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloruro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos descritos en la presente descripción y las sales, solvatos, o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de estos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos etiquetados isotópicamente, por ejemplo, aquellos en los que isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C se incorporan, son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , produce determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media in vivo o requisitos de dosificación reducidos.

Sales farmacéuticamente aceptables

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción existen como sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de tales sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de tales sales farmacéuticamente aceptables como composiciones farmacéuticas.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción poseen grupos ácidos o básicos y, por lo tanto, reaccionan con cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, estas sales se preparan *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos descritos en la presente descripción, o un solvato, o estereoisómero de este, o al hacer reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma libre con un ácido o base adecuado, y aislando la sal así formada.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sales preparadas mediante la reacción de compuestos descritos en la presente descripción con un mineral, ácido orgánico o base inorgánica, tales sales incluyen acetato, acrilato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, butin-1,4-dioato, canforato, canforsulfonato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cloruro, citrato, ciclopentanopropionato, decanoato, digluconato,

dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexino-1,6-dioato, hidroxibenzoato, γ -hidroxibutirato, clorhidrato, bromhidrato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isobutirato, lactato, 5 maleato, malonato, metanosulfonato, mandelato metafosfato, metanosulfonato, metoxibenzoato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 1-naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, piro-sulfato, pirofosfato, propiolato, ftalato, fenilacetato, fenilbutirato, propanosulfonato, salicilato, succinato, 10 sulfato, sulfito, succinato, suberato, sebacato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilatoundeconato y xilenosulfonato.

Además, los compuestos descritos en la presente descripción se pueden preparar como sales farmacéuticamente aceptables formadas al hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico

15 farmacéuticamente aceptable, que incluye, pero no se limita a, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico ácido metafosfórico y lo similar; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido 20 málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido arilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-

hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilenbis(3-hidroxi-2-eno-1-ácido carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico. En algunas modalidades, otros ácidos, tales como el oxálico, aunque no son farmacéuticamente aceptables en sí mismos, se emplean en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos descritos en la presente descripción, solvato, o estereoisómero de estos y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción que comprenden un grupo ácido libre reaccionan con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato, bicarbonato, sulfato, de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco o con una amina orgánica primaria, secundaria, terciaria o cuaternaria farmacéuticamente aceptable. Las sales representativas incluyen las sales alcalinas o alcalinotérreas, como las sales de litio, sodio, potasio, calcio y magnesio, y sales de aluminio y lo similar. Los ejemplos ilustrativos de bases incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio, $N^+(\text{alquiloC}_{1-4})_4$, y lo similar.

Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y lo similar. Debe entenderse que los compuestos descritos en la presente descripción también incluyen la cuaternización de cualquier

grupo básico que contenga nitrógeno. En algunas modalidades, mediante tal cuaternización se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Solvatos

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción
5 existen como solvatos. La invención proporciona métodos para tratar enfermedades mediante la administración de tales solvatos. La invención proporciona además métodos para tratar enfermedades mediante la administración de tales solvatos como composiciones farmacéuticas.

Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de
10 un solvente, y, en algunas modalidades, se forman con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y lo similar. 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 descripción se pueden preparar o formar convenientemente durante los procesos descritos en la presente descripción.
15 Además, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden existir en formas solvatadas, así como no solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y métodos proporcionados en la presente descripción.

Tautómeros

20 En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Los compuestos descritos en la presente descripción incluyen todos los tautómeros posibles dentro de las fórmulas descritas en la presente descripción. Los tautómeros son compuestos que son interconvertibles por la migración de un átomo de hidrógeno,

acompañados de un interruptor de un enlace simple y un enlace doble adyacente. En disposiciones de unión donde es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. Se contemplan todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente descripción. La relación exacta de los tautómeros
5 depende de varios factores, que incluyen la temperatura, el solvente y el pH.

Métodos de tratamiento

En la presente descripción se describen compuestos y composiciones generalmente útiles para la inhibición de la actividad quinasa de una o más enzimas. Los
10 ejemplos de quinasas que se inhiben por los compuestos y las composiciones descritos en la presente descripción y contra los cuales los métodos descritos en la presente descripción son útiles incluyen la quinasa p38 MAP, MK2 o un mutante de esta.

La proteína quinasa 2 activada por MAP quinasa ("MK2") es una enzima que en humanos se codifica por el gen MAPKAPK2. Este gen codifica un miembro de la familia
15 de proteínas quinasas Ser/Thr. Esta quinasa se regula a través de la fosforilación directa por la quinasa p38 MAP. Junto con la quinasa p38 MAP, se conoce que esta quinasa está involucrada en muchos procesos celulares que incluyen respuestas inflamatorias y estrés, exportación nuclear, regulación de la expresión génica y proliferación celular. Se demostró que la proteína de choque térmico HSP27 era uno de los sustratos de esta
20 quinasa in vivo. Se han encontrado dos variantes de transcripción que codifican dos isoformas diferentes para este gen.

MK2 es una proteína multidominio que consiste en un dominio rico en prolina N-terminal, un dominio catalítico, un dominio autoinhibidor y en el C-terminal una

señal de exportación nuclear (NES, por sus siglas en inglés) y señal de localización nuclear (NLS, por sus siglas en inglés). Se han caracterizado dos isoformas de MK2 humana. Una isoforma consta de 400 aminoácidos y la otra isoforma de 370 residuos, que se cree que son una variante de empalme a la que le falta la NLS del C-terminal. La MK2 se ubica en el núcleo de la célula y, tras la unión y fosforilación por p38, la NES del MK2 se vuelve funcional y ambas quinasas se cotransportan fuera del núcleo al citoplasma. Curiosamente, el transporte del complejo MK2/p38 no requiere MK2 catalíticamente activa, ya que el mutante del sitio activo, Asp207Ala, todavía se transporta al citoplasma. Se cree que la fosforilación de MK2 humana por p38 en los residuos T222, S272 y T334 activa la enzima al inducir un cambio conformacional del dominio autoinhibidor, exponiendo así el sitio activo para la unión al sustrato. Las mutaciones de dos residuos de dominio autoinhibidor W332A y K326E en MK2 murina demuestran un aumento en la actividad basal y una delección C-terminal del dominio autoinhibidor hace que la enzima sea constitutivamente activa, lo que proporciona evidencia adicional del papel de este dominio en la inhibición de la actividad de MK2.

Las enfermedades o trastornos asociados con MK2 que se tratan por los compuestos descritos en la presente descripción incluyen trastornos autoinmunitarios, trastornos inflamatorios crónicos, trastornos inflamatorios agudos, trastornos autoinflamatorios, trastornos fibróticos, trastornos metabólicos, trastornos neoplásicos y trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno mediado por MK2 es un trastorno autoinmunitario, trastorno inflamatorio crónico y/o agudo, y/o trastorno

autoinflamatorio. Los trastornos autoinmunitarios y/o inflamatorios y/o autoinflamatorios ilustrativos incluyen: enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn), esclerosis múltiple, psoriasis, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis juvenil, artritis psoriásica, artritis reactiva, espondilitis

5 anquilosante, síndromes periódicos asociados a criopirina, síndrome de Muckle-Wells, síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal, síndrome periódico asociado al receptor de TNF, pancreatitis aguda y crónica, aterosclerosis, gota, espondilitis anquilosante, trastornos fibróticos (por ejemplo, fibrosis hepática o fibrosis pulmonar idiopática), nefropatía,

10 sarcoidosis, esclerodermia, anafilaxia, diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 1 o diabetes mellitus tipo 2), retinopatía diabética, enfermedad de Still, vasculitis, sarcoidosis, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, degeneración macular húmeda y seca relacionada con la edad, síndromes hemolíticos autoinmunes, hepatitis autoinmune e inflamatoria, neuropatía autoinmune, insuficiencia

15 ovárica autoinmune, orquitis autoinmune, trombocitopenia autoinmune, enfermedad autoinmune asociada a implantes de silicona, síndrome de Sjogren, fiebre mediterránea familiar, lupus eritematoso sistémico, síndromes de vasculitis (por ejemplo, arteritis temporal de Takayasu y de células gigantes, enfermedad de Behçet o granulomatosis de Wegener), vitíligo, manifestación hematológica secundaria de enfermedades

20 autoinmunes (por ejemplo, anemias), autoinmunidad inducida por fármacos, tiroiditis de Hashimoto, hipofisitis, púrpura trombocítica idiopática, autoinmunidad inducida por metales, miastenia gravis, pénfigo, sordera autoinmune (por ejemplo, enfermedad de Meniere), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndromes autoinmunes

relacionados con HW, enfermedad de Guillain-Barre, enfermedad de Addison, síndrome antifosfolípido, asma, dermatitis atópica, enfermedad celíaca, síndrome de Cushing, dermatomiositis, atrofia adrenal idiopática, trombocitopenia idiopática, síndrome de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, anemia perniciosa, polinosis, poliarteritis

5 nodosa, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, síndrome de Raynaud, síndrome de Reiter, policondritis recurrente, síndrome de Schmidt, tirotoxicosis, sepsis, shock séptico, shock endotóxico, shock tóxico inducido por exotoxinas, sepsis por gram negativos, síndrome de shock tóxico, glomerulonefritis, peritonitis, cistitis intersticial, inflamaciones inducidas por hiperoxia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC,

10 por sus siglas en inglés), vasculitis, reacción injerto contra huésped (por ejemplo, enfermedad de injerto contra huésped), rechazos de aloinjertos (por ejemplo, rechazo agudo de aloinjertos o rechazo crónico de aloinjertos), rechazo temprano de trasplante (por ejemplo, rechazo agudo de aloinjertos), lesión por reperfusión, dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático o fibromialgia), infecciones crónicas,

15 meningitis, encefalitis, miocarditis, gingivitis, trauma posquirúrgico, lesión tisular, lesión cerebral traumática, enterocolitis, sinusitis, uveítis, inflamación ocular, neuritis óptica, úlceras gástricas, esofagitis, peritonitis, periodontitis, dermatomiositis, gastritis, miositis, polimialgia, neumonía y bronquitis.

En algunas modalidades, el trastorno o enfermedad mediada por la MK2

20 incluye es un trastorno fibrótico. Los trastornos fibróticos ilustrativos incluyen esclerosis/esclerodermia sistémica, nefritis por lupus, enfermedad del tejido conectivo, curación de heridas, cicatrización quirúrgica, lesión de la médula espinal, cicatrización del SNC, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar (por ejemplo, fibrosis

pulmonar idiopática o fibrosis quística), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda, lesión pulmonar inducida por fármacos, glomerulonefritis, enfermedad renal crónica (por ejemplo, nefropatía diabética), nefropatía inducida por hipertensión, fibrosis del tracto digestivo

5 o gastrointestinal, fibrosis renal, fibrosis hepática o biliar, fibrosis hepática (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis C o carcinoma hepatocelular), cirrosis (por ejemplo, cirrosis biliar primaria o cirrosis debida a enfermedad del hígado graso (por ejemplo, esteatosis alcohólica y no alcohólica)), fibrosis inducida por radiación (por ejemplo, cabeza y cuello, gastrointestinal o pulmonar), colangitis

10 esclerosante primaria, reestenosis, fibrosis cardíaca (por ejemplo, fibrosis endomiocárdica o fibrosis auricular), cicatrización oftálmica, fibroesclerosis, cánceres fibróticos, fibroides, fibromas, fibroadenomas, fibrosarcomas, arteriopatía por trasplante, queloide, fibrosis mediastínica, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis masiva progresiva y fibrosis sistémica nefrogénica.

15 En algunas modalidades, el trastorno o enfermedad mediada por la MK2 es un trastorno metabólico. Los trastornos metabólicos ilustrativos incluyen obesidad, resistencia a los esteroides, intolerancia a la glucosa y síndrome metabólico.

En algunas modalidades, el trastorno o enfermedad mediada por la MK2 es un trastorno o enfermedad neoplásico. Los trastornos o enfermedades neoplásicos

20 ilustrativos incluyen cánceres. En algunas modalidades, los trastornos o enfermedades neoplásicos ilustrativos incluyen trastornos de la angiogénesis, mieloma múltiple, leucemias (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda y crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda

o leucemia promielocítica), linfomas (por ejemplo, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de células del manto, linfoma de células peludas, linfoma de Burkitt, tumores de mastocitos, enfermedad de Hodgkin o enfermedad no Hodgkin), síndrome mielodisplásico, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma; astrocitoma,

- 5 neuroblastoma, glioma y schwannomas; melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderma pigmentosum, queratocantoma, cáncer folicular tiroides, sarcoma de Kaposi, melanoma, teratoma, rabdomiosarcoma, trastornos metastásicos y óseos, así como cáncer de hueso, boca/faringe, esófago, laringe, estómago, intestino, colon, recto, pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no
- 10 pequeñas o cáncer de pulmón de células pequeñas), hígado, páncreas, nervio, cerebro (por ejemplo, glioma o glioblastoma multiforme), cabeza y cuello, garganta, ovario, útero, próstata, testículos, vejiga, riñón, mama, vesícula biliar, cuello uterino, tiroides, próstata y piel.

- En algunas modalidades, el trastorno mediado por la MK2 es un trastorno
- 15 cardiovascular o cerebrovascular. Los trastornos cardiovasculares ilustrativos incluyen aterosclerosis, restenosis de una arteria coronaria aterosclerótica, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, vasculopatía de aloinjerto cardíaco y accidente cerebrovascular. Las enfermedades cerebrovasculares ilustrativas incluyen trastornos del sistema nervioso central con un componente inflamatorio o
 - 20 apoptótico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, isquemia neuronal y neuropatía periférica.

Dosis

En ciertas modalidades, las composiciones que contienen el compuesto o compuestos descritos en la presente descripción se administran para los tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente al menos uno de los síntomas de la enfermedad o afección. Las cantidades eficaces para este uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso y la respuesta a los fármacos, y el criterio del médico tratante. Las cantidades terapéuticamente eficaces se determinan opcionalmente mediante métodos que incluyen, pero no se limitan a, un ensayo clínico de aumento de dosis y/o rango de dosis.

En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente descripción se administran a un paciente susceptible o, de cualquier otra manera, en riesgo de una enfermedad, trastorno o afección particular. Tal cantidad se define como una “cantidad o dosis profilácticamente efectiva”. En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud, peso y lo similar del paciente. Cuando se usa en pacientes, cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, terapia previa, estado de salud del paciente y respuesta a los fármacos, y el criterio del médico tratante. En un aspecto, los tratamientos profilácticos incluyen administrar a un mamífero, que previamente experimentó al menos un síntoma de o factor de riesgo para la enfermedad que se está trata y está actualmente en remisión, una composición farmacéutica que

comprende un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para prevenir la reaparición de los síntomas de la enfermedad o condición.

En determinadas modalidades en donde la afección del paciente no mejora, a discreción del médico, la administración de los compuestos se administra crónicamente, es decir, durante un período de tiempo prolongado, que incluye durante toda la duración de la vida del paciente para mejorar o, de cualquier otra manera, controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.

En ciertas modalidades en donde el estado de un paciente mejora, la dosis del fármaco que se administra se reduce temporalmente o se suspende temporalmente durante un cierto período de tiempo (*es decir*, un “descanso del fármaco”). En modalidades específicas, la longitud del descanso del fármaco es de entre 2 días y 1 año, lo que incluye solo a manera de ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días o más de 28 días. La reducción de la dosis durante un descanso del fármaco es, a manera de ejemplo, solo de 10 %-100 %, lo que incluye a manera de ejemplo solo 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % y 100 %.

Una vez que se ha producido la mejora de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, en modalidades específicas, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se reducen, en función de los síntomas, a un nivel en el que se retiene la enfermedad, trastorno o afección mejorada. Sin embargo, en ciertas modalidades, el paciente

requiere un tratamiento intermitente o diario a largo plazo ante cualquier reaparición de los síntomas.

La cantidad de un agente dado que corresponde a tal cantidad varía dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la afección de la enfermedad y su gravedad, la identidad (*p. ej.*, peso, sexo) del sujeto o huésped que necesita tratamiento, pero sin embargo se determina de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, que incluyen, *p. ej.*, el agente específico que se administra, la vía de administración, la afección que se está tratando y el sujeto o huésped que se trata.

Sin embargo, en general, las dosis empleadas para el tratamiento de humanos adultos suelen oscilar entre 0,01 mg y 5000 mg por día. En un aspecto, las dosis empleadas para el tratamiento de humanos adultos son de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día. En una modalidad, la dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis única o en dosis divididas administradas simultáneamente o en intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

En una modalidad, las dosis diarias adecuadas para el compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, son de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg por peso corporal. En algunas modalidades, la dosis diaria o la cantidad de activo en la forma de dosis son más bajas o más altas que los rangos indicados en la presente descripción, basadas en una serie de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual. En varias modalidades, las dosis diarias y unitarias se alteran en función de una serie de variables que incluyen,

pero no se limitan a, la actividad del compuesto usado, la enfermedad o afección a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección que se trata y el criterio del médico.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales regímenes terapéuticos se determinan mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, que incluyen, pero no se limitan a, la determinación de la LD₁₀ y el ED₉₀. La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se expresa como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. En determinadas modalidades, los datos obtenidos de ensayos de cultivo celular y estudios en animales se usan en la formulación del rango de dosificación diaria terapéuticamente efectiva y/o la cantidad de dosificación unitaria terapéuticamente efectiva para su uso en mamíferos, incluidos los humanos. En algunas modalidades, la cantidad de dosificación diaria de los compuestos descritos en la presente descripción se encuentra dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen el ED₅₀ con una toxicidad mínima. En ciertas modalidades, el rango de dosificación diaria y/o la cantidad de dosificación unitaria varía dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración usada.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, son modalidades adicionales en las que la cantidad efectiva del compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es: (a) administrada sistémicamente al mamífero; y/o (b) administrada por vía oral al mamífero; y/o (c) administrada por vía intravenosa al mamífero; y/o (d) administrada por inyección al

mamífero; y/o (e) administrada tópicamente al mamífero; y/o (f) administrada de manera no sistémica o local al mamífero.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, son modalidades adicionales que comprenden administraciones únicas de la cantidad efectiva del compuesto, incluidas las modalidades adicionales en las que (i) el compuesto se administra una vez al día; o (ii) el compuesto se administra al mamífero múltiples veces durante el lapso de un día.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, son modalidades adicionales que comprenden administraciones múltiples de la cantidad efectiva del compuesto, incluidas las modalidades adicionales en las que (i) el compuesto se administra continuamente o intermitentemente: como en una dosis única; (ii) el tiempo entre administraciones múltiples es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto se administra al sujeto cada 12 horas; (v) el compuesto se administra al sujeto cada 24 horas. En modalidades adicionales o alternativas, el método comprende un descanso de fármaco, en donde la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se administra se reduce temporalmente; al final del descanso del fármaco, se reanuda la dosificación del compuesto. En una modalidad, la duración del descanso del fármaco varía de 2 días a 1 año.

20

Vías de administración

Las vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, administración oral, intravenosa, rectal, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar,

transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Además, sólo a manera de ejemplo, la administración parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como también inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas e intranasales.

En determinadas modalidades, un compuesto como se describe en la presente descripción se administra de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante una inyección del compuesto directamente en un órgano, más frecuentemente en una preparación de depósito o una formulación de liberación sostenida. En modalidades específicas, las formulaciones de acción prolongada se administran mediante implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Además, en otras modalidades, el fármaco se administra en un sistema de administración de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de órgano. En tales modalidades, los liposomas se dirigen y son absorbidos selectivamente por el órgano. En aun otras modalidades, el compuesto como se describe en la presente descripción se proporciona en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada, o en forma de una formulación de liberación intermedia. En aun otras modalidades, el compuesto descrito en la presente descripción se administra tópicamente.

Composiciones/formulaciones farmacéuticas

Los compuestos descritos en la presente descripción se administran a un sujeto que necesite de estos, ya sea solo o en combinación con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. En una modalidad, los compuestos de esta invención pueden administrarse a animales. Los compuestos se pueden administrar por vía oral o parenteral, incluyendo las vías de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica.

En otro aspecto, en la presente descripción se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se formulan de manera convencional usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción se puede encontrar, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena edic. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms

and Drug Delivery Systems, séptima edic. (Lippincott Williams & Wilkins1999),
incorporado en la presente descripción como referencia para tal divulgación.

En algunas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable se
selecciona de portadores, aglutinantes, agentes de relleno, agentes de suspensión,
5 agentes saborizantes, agentes endulzantes, agentes desintegrantes, agentes
dispersantes, surfactantes, lubricantes, colorantes, diluyentes, solubilizantes, agentes
humectantes, plastificantes, estabilizadores, mejoradores de penetración, agentes
humectantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, conservantes y cualquier
combinación de estos.

10 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción se
administran a un sujeto mediante vías de administración apropiadas, que incluyen,
pero no se limitan a, vías de administración oral, parenteral (p. ej., intravenosa,
subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica. Las
formulaciones farmacéuticas descritas en la presente descripción incluyen, pero no
15 se limitan a, dispersiones líquidas acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires,
suspensiones, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones
liposomales, aerosoles, formas de dosificación oral sólidas, polvos, formulaciones de
liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión
rápida, tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, grageas, formulaciones efervescentes,
20 formulaciones liofilizadas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de
liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones
multiparticuladas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos descritos en la presente descripción, o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos se fabrican de manera convencional, tal como, sólo a manera de ejemplo, por medio de procesos convencionales de
5 mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las composiciones farmacéuticas para uso oral se obtienen al mezclar uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en la presente descripción, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la mezcla
10 de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, rellenos tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma de tragacanto,
15 metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; u otros tales como polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, se añaden agentes desintegrantes, tales como croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una sal de estos, tal como alginato de sodio. En algunas modalidades, se añaden
20 colorantes o pigmentos a las tabletas o recubrimientos de grageas para identificar o caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las composiciones farmacéuticas que se administran por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas y selladas hechas

de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras contienen los ingredientes activos mezclados con relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos
5 activos se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. En algunas modalidades, se agregan estabilizadores.

Las composiciones farmacéuticas para uso parental se formulan como infusiones o inyecciones. En algunas modalidades, la composición farmacéutica
10 adecuada para inyección o infusión incluye soluciones o dispersiones acuosas estériles, o polvos estériles que comprenden un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un portador líquido. En algunas modalidades, el portador líquido es un
15 solvente o un medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, solución salina, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y lo similar), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden además un conservante para prevenir el crecimiento de
20 microorganismos.

Combinaciones

En la presente descripción se describen métodos para tratar un trastorno autoinmunitario, un trastorno inflamatorio crónico, un trastorno inflamatorio agudo, un trastorno autoinflamatorio, un trastorno fibrótico, un trastorno metabólico, un trastorno neoplásico o un trastorno cardiovascular o cerebrovascular que usa un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal, solvato, N-óxido, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con un agente terapéutico adicional.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos antiinflamatorios, fármacos antiateroscleróticos, fármacos inmunosupresores, fármacos inmunomoduladores, fármacos citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la quinasa, bloqueadores de citocinas e inhibidores de moléculas de adhesión celular.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en NSAID, fármacos inmunosupresores, fármacos inmunomoduladores, fármacos citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de angiogénesis, agentes biológicos, esteroides, análogos de vitamina D3, retinoides, otros inhibidores de quinasa, bloqueadores de citocinas, corticosteroides e inhibidores de moléculas de adhesión celular. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en torcetrapib, aspirina, niacina, inhibidores de HMG CoA reductasa (p. ej., atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina), colesvelam, colestiramina, colestipol, gemfibrozil, probucol y clofibrato.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en corticosteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) (p. ej., ibuprofeno, naproxeno, acetaminofeno, aspirina, fenoprofeno (Nalfon), flurbiprofeno (Ansaid), ketoprofeno, oxaprozin (Daypro), diclofenaco sódico (Voltaren), diclofenaco potásico (Cataflam), etodolac (Lodina), indometacina (Indosina), ketorolaco (Toradol), sulindac (Clinoril), tolmetina (Tolectin), meclofenamato (Meclomen), ácido mefenámico (Ponstel), nabumetone (Relafen), piroxicam (Feldene), inhibidores de la cox-2 (p. ej., celecoxib (Celebrex))), inmunosupresores (p. ej., metotrexato (Rheumatrex), leflunomida (Arava), azatioprina (Imuran), ciclosporina (Neoral, Sandimmune), tacrolimus y

10 ciclofosfamida (Cytosan), bloqueadores de CD20 (Rituximab), bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) (p. ej., etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade) y adalimumab (Humira)), Abatacept (CTLA4-Ig) y antagonistas del receptor de interleucina 1 (p. ej., Anakinra (Kineret), inhibidores de la interleucina 6 (p. ej., Actemra), inhibidores de la interleucina 17 (p. ej., AIN457), inhibidores de Janus quinasa (p. ej., Tasocitinib),

15 inhibidores de Syk (p. ej., R788) y cloroquina y sus derivados.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de quinasa del EGFR, un inhibidor de MEK, un inhibidor de VEGFR, un anticuerpo anti-VEGFR2, un anticuerpo KDR, un inhibidor de AKT, un inhibidor de PDK-1, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de tirosina quinasa c-kit/Kdr,

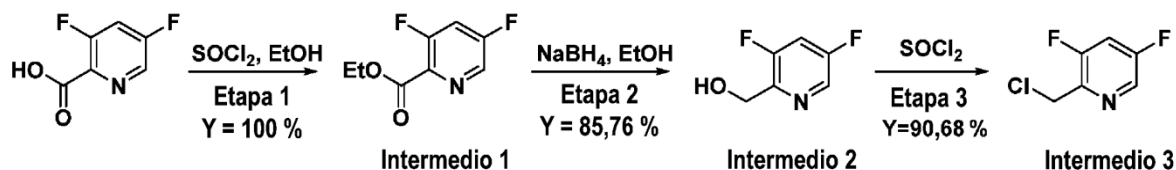
20 inhibidor de tirosina quinasa Bcr-Abl, inhibidor de VEGFR2, un inhibidor de PDGFR-beta, un inhibidor de KIT, un inhibidor de tirosina quinasa Flt3, un inhibidor de la familia de receptores de PDGF, un inhibidor de la familia de tirosina quinasa Flt3, un inhibidor de la familia de receptores de tirosina quinasa RET, un antagonista de receptor de

VEGF-3, un inhibidor de la familia de proteínas quinasa Raf, inhibidor de angiogénesis, inhibidor de Erb2, inhibidor de mTOR, anticuerpo IGF-1R, inhibidor de NFkB, inhibidor del proteosoma, agente de quimioterapia y agente reductor de glucosa.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se administra al mismo tiempo que el compuesto descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional y el compuesto descrito en la presente descripción se administran secuencialmente. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se administra con menos frecuencia que el compuesto descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se administra más frecuentemente que el compuesto descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se administra antes de la administración del compuesto descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se administra después de la administración del compuesto descrito en la presente descripción.

Ejemplo

Intermedio 1, 2, 3



Etapla 1: Preparación de 3,5-difluoropicolinato de etilo:

Se enfrió una solución de ácido 3,5-difluoropiridina-2-carboxílico (50,00 g, 314,28 mmol, 1,00 equiv) en etanol (200 ml) usando un baño de hielo, seguido de la adición de SOCl_2 (50 ml, 689,25 mmol, 2,20 equiv) gota a gota a 0 °C. La mezcla

5 resultante se agitó durante 3 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3,5-difluoropicolinato de etilo (59 g, 100 %) como un líquido incoloro. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 188,1$.

10 **Etapla 2: Preparación de (3,5-difluoropiridina-2-il)metanol:**

A una solución agitada de 3,5-difluoropiridina-2-carboxilato de etilo (40,00 g, 213,74 mmol, 1,00 equiv) en etanol (300 ml) se le añadió NaBH_4 (20,22 g, 534,34 mmol, 2,50 equiv) en porciones a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C bajo una atmósfera de

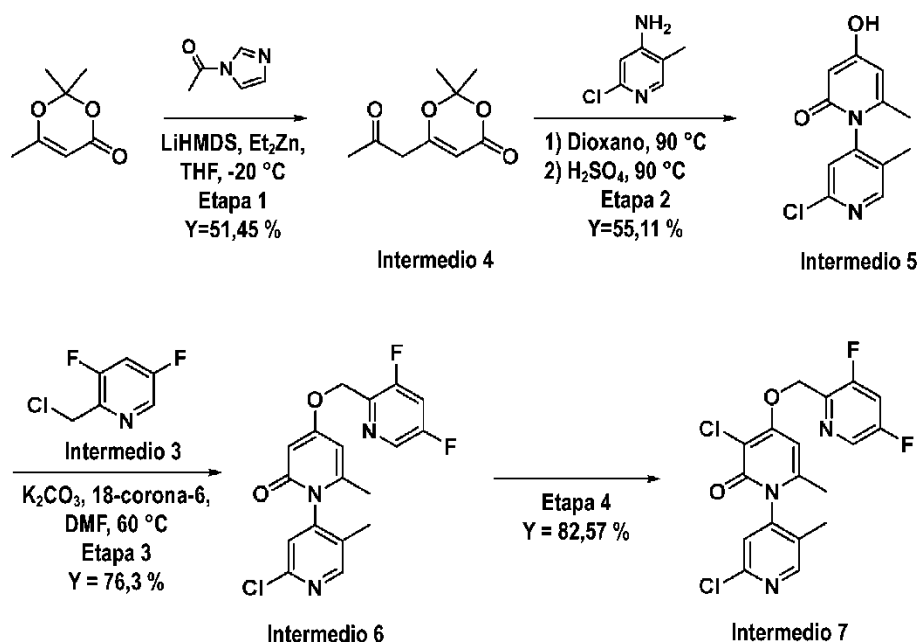
15 nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con NH_4Cl sat. (ac.) a 0 °C. El EtOH se eliminó a presión reducida. La capa acuosa se basificó a pH 10 con Na_2CO_3 saturado (ac., 300 ml), seguido de extracción con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas

20 combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar (3,5-difluoropiridina-2-il)metanol (26,6 g, 85,76 %) como un líquido incoloro. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 146,1$.

Etapa 3: Preparación de 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina:

A una solución agitada de (3,5-difluoropiridina-2-il)metanol (34,00 g, 234,31 mmol, 1,00 equiv) en DCM (500 ml) se le añadió DMF (160 mg), y después se enfrió usando baño de agua helada. A la mezcla anterior se le añadió SOCl₂ (40 ml, 551,40 mmol, 2,35 equiv) gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina (34,75 g, 90,68 %) como un semisólido marrón-amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 164,0. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,35 (d, 1H), 7,28 (td, 1H), 4,73 (d, 2H).

Intermedio 4-7



Etapla 1: Preparación de 2,2-dimetil-6-(2-oxopropil)-1,3-dioxin-4-ona:

Se trató una solución de LiHMDS (3,16 l, 3,16 mol, 1,50 equiv, 1M en THF) en THF (1000 ml) con 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona (300 g, 2,11 mol, 1,00 equiv) durante 1 hora a -20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno seguido por la adición de ZnEt₂ (3,16 l, 3,16 mol, 1,50 equiv, 1M en hexano) gota a gota durante 2 horas a -20 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió acetilimidazol (348,58 g, 3,16 mol, 1,50 equiv) a -10 °C. La mezcla resultante se agitó durante una noche más a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de 1 l de agua/THF (1:1) a -10 °C. La mezcla se acidificó a pH 1-2 con 2M HCl (ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 5 l) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2,2-dimetil-6-(2-oxopropil)-1,3-dioxin-4-ona (200 g, 51,45 %) como un sólido amarillo marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 185,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,35(s, 1H), 3,35 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,72 (d, 6H).

Etapla 2: Preparación de 2'-cloro-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Se agitó una solución de 2,2-dimetil-6-(2-oxopropil)-1,3-dioxin-4-ona (200,00 g, 1,08 mol, 1,00 equiv) y 2-cloro-5-metilpiridina-4-amina (154,83 g, 1,08 mol, 1,00 equiv) en dioxano (2000 ml) durante 3,5 horas a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. A la mezcla anterior se le añadió H₂SO₄ (60 ml, 1,12 mol,

1,05 equiv) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora más a 90 °C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. A la mezcla resultante se le añadió H₂O (1000 ml) y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con Et₂O (3 x 50 ml). Esto dio como resultado 2'-cloro-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (150 g, 55,11 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 251,0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,84 (s, 3H).

10 **Etapas 3: Preparación de 2'-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

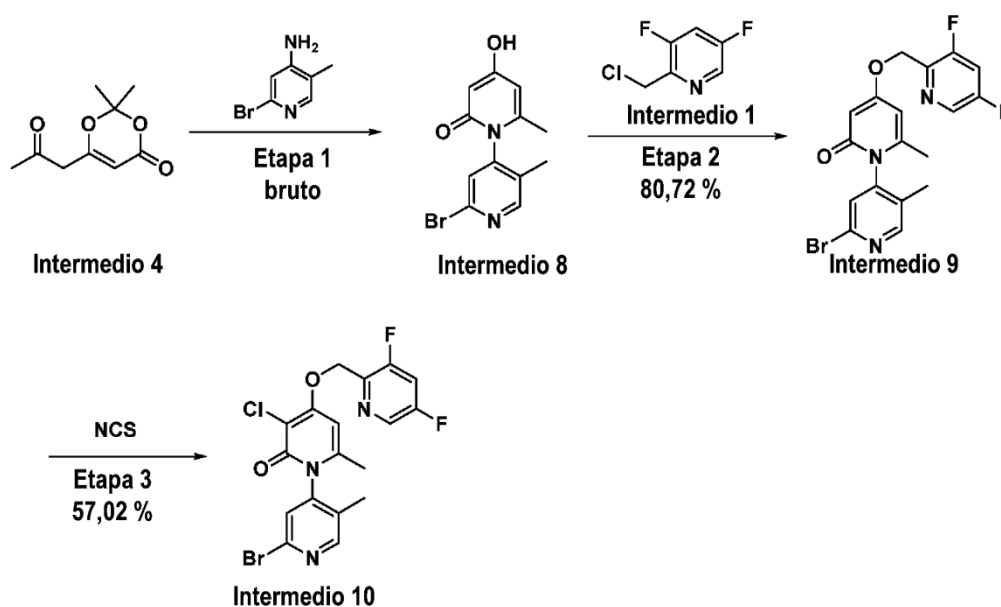
A una mezcla agitada de 2'-cloro-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (20,00 g, 79,78 mmol, 1,00 equiv), 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina (15,66 g, 95,74 mmol, 1,20 equiv), K₂CO₃ (33,08 g, 239,35 mmol, 3,00 equiv) y 18-corona-6 (2,11 g, 7,98 mmol, 0,10 equiv) en DMF (50 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El residuo se disolvió en EA (1500 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 400 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2'-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (23 g, 76,3 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 378,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,13 – 8,01 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 6,03 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

Etapa 4: Preparación de 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2'-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,00 g, 2,65 mmol, 1,00 equiv) y NCS (0,37 g,

- 5 2,78 mmol, 1,05 equiv) en ACN (25 ml) se le añadió 2,2-ácido dicloroacético (0,17 g, 1,32 mmol, 0,50 equiv) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La mezcla resultante se lavó con 2 x 100 ml de
- 10 agua y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró a presión reducida para proporcionar 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (901 mg, 82,57 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =
- 15 411,9.

Intermedio 8-10



Etapa 1: Preparación de 2'-bromo-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Se agitó una mezcla de 2,2-dimetil-6-(2-oxopropil)-1,3-dioxin-4-ona (22,16 g, 120,296 mmol, 1,5 equiv) y 2-bromo-5-metilpiridina-4-amina (15 g, 80,197 mmol, 1,00 equiv) en 1,4-dioxano (200 ml) durante 2 horas a 90 °C, a la mezcla anterior se añadió H₂SO₄ (7,87 g, 80,197 mmol, 1 equiv) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a 90 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. A la mezcla resultante se le añadió H₂O (40 ml) y la suspensión se agitó durante 10 minutos. Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con Et₂O (3 x 10 ml), después se secaron al vacío para proporcionar 2'-bromo-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (22,7 g, crudo) como un sólido amarillo. La mezcla cruda resultante se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 294,9.

Etapas 2: 2'-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de 2'-bromo-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (42,00 g, 142,307 mmol, 1 equiv) y 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina (46,55 g, 284,614 mmol, 2 equiv) en DMF (450 ml) se le añadieron K₂CO₃ (98,34 g,

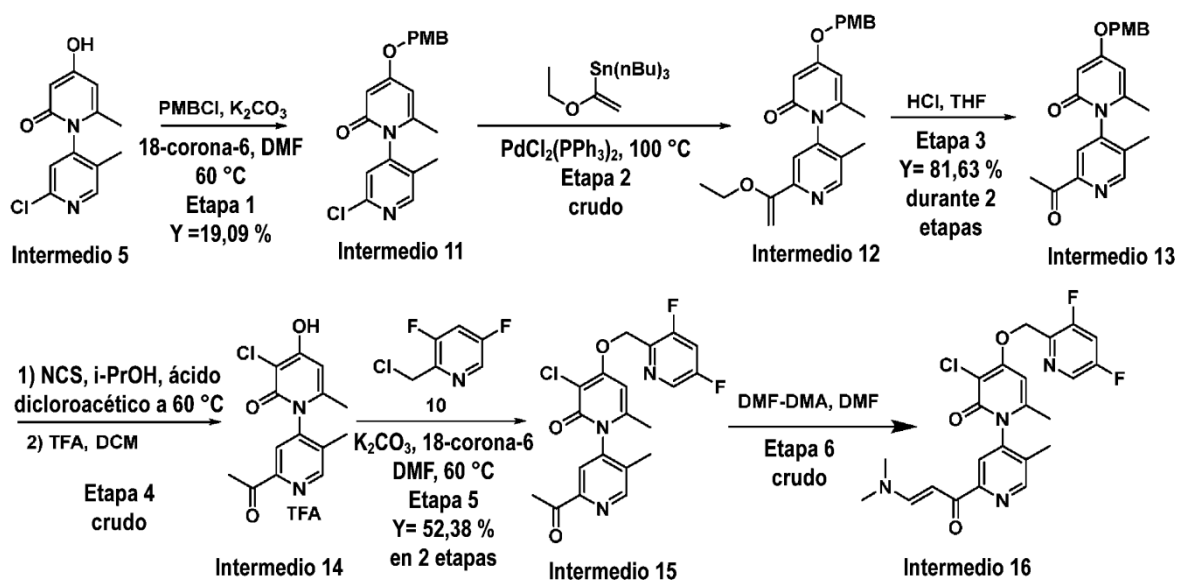
- 5 711,535 mmol, 5,00 equiv) y 18-corona-6 (3,76 g, 14,231 mmol, 0,10 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (1000 ml) y agua (500 ml). La capa orgánica se lavó
- 10 con agua (500 ml) y salmuera (500 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2'-bromo-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (48,5 g, 80,72 %) como un aceite amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 424,0.

15 **Etapas 3: Preparación de 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

- A una mezcla agitada de 2'-bromo-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (12 g, 28,421 mmol, 1 equiv) y NCS (3,79 g, 28,421 mmol, 1 equiv) en 2-propanol (21 ml) se le añadió ácido 2,2-dicloroacético
- 20 (1,2 ml, 2,870 mmol, 0,10 equiv) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. Los sólidos precipitados se recolectaron

por filtración y se lavaron con 2-propanol para proporcionar 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il) metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (7,40 g, 57,02 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 457,9$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,10 (ddd, $J = 10,0, 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 1,98 – 1,94 (m, 6H).

Intermedio 11-16



Etapa 1: 2'-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución de 2'-cloro-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (85,00 g, 339,08 mmol, 1,00 equiv) en DMF (300 ml) se le añadió cloruro de 4-metoxibencilo (159,31 g, 1017,23 mmol, 3,00 equiv), K_2CO_3 (187,45 g, 1356,31 mmol, 4,00 equiv) y 18-corona-6 (4,48 g, 16,95 mmol, 0,05 equiv). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 horas. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EA (1000 ml) y agua

(500 ml). La capa orgánica se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml) y después se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2'-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (24 g, 19,09 %) como

5 un sólido blanquecino. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 371,0$.

Etapas 2: Preparación de 2'-(1-etoxietenil)-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2'-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (24,00 g, 64,72 mmol, 1,00 equiv) y tributil(1-etoxietenil)estannano

10 (28,05 g, 77,67 mmol, 1,20 equiv) en dioxano (200 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2,27 g, 3,23 mmol, 0,05 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 10 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con EA (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida.

15 El producto crudo 2'-(1-etoxietenil)-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (32 g) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 407,1$.

Etapas 3: Preparación de 2'-acetil-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

20 A una solución agitada 2'-(1-etoxietenil)-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (32 g, 78,72 mmol, 1,00 equiv) en THF (200 ml) se le añadió HCl conc. (20 ml) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La

reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se basificó a pH 10 con Na_2CO_3 saturado ac. bajo 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado ac. (200 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidrido. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El

5 residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2'-acetil-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (20 g, 81,63 %, dos etapas) como un sólido blanquecino. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379,1$.

Etapas 4: Preparación de 2'-acetil-3-cloro-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

10 A una mezcla agitada de 2'-acetil-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (19,00 g, 50,21 mmol, 1,00 equiv) y NCS (7,44 g, 55,72 mmol, 1,10 equiv) en i-PrOH (100,00 ml) se le añadió ácido 2,2-dicloroacético (0,39 g, 3,02 mmol, 0,06 equiv) a temperatura ambiente. Y la mezcla se agitó durante 5 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS.

15 La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con i-PrOH frío (10 ml). El sólido resultante se disolvió en DCM (100 ml). A la mezcla anterior se le añadió TFA (100 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión

20 reducida. El residuo se purificó mediante trituración con Et_2O (50 ml). Esto resultó en 2'-acetil-3-cloro-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (14 g, crudo, sal de TFA) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 293,0$.

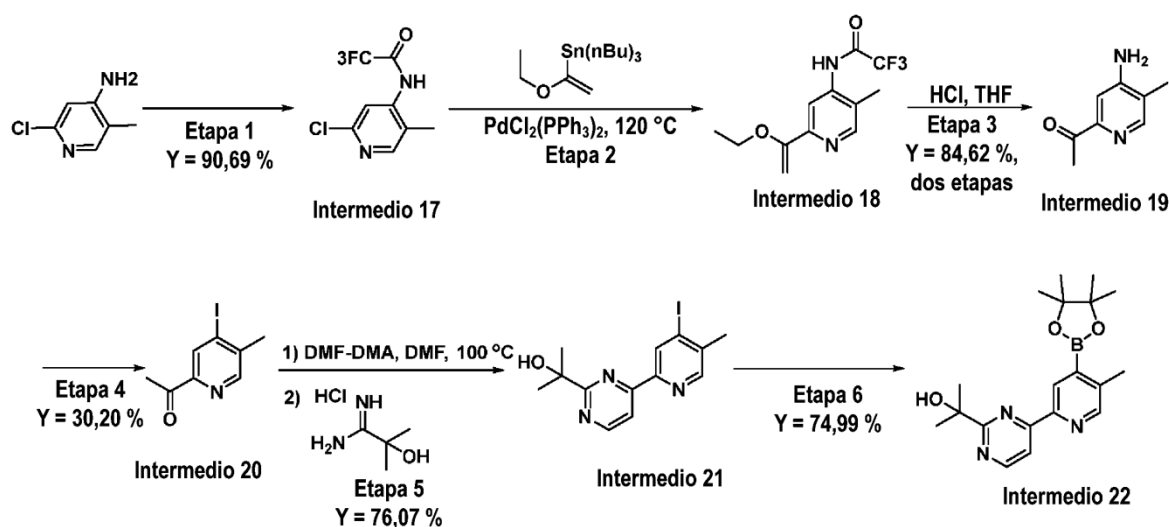
Etapas 5: Preparación de 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Una mezcla de 2'-acetil-3-cloro-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona, sal de TFA (14,00 g, 34,42 mmol, 1,00 equiv), K₂CO₃ (14,27 g, 103,25 mmol, 3,00 equiv), 18-corona-6 (0,91 g, 3,44 mmol, 0,10 equiv) y 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina (8,44 g, 51,60 mmol, 1,50 equiv) en DMF (100,00 ml) se agitó durante 10 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (11 g, 52,38 %, dos etapas) como un sólido blanquecino. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 420,0.

Etapas 6: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Una solución de 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (11,00 g, 26,20 mmol, 1,00 equiv) en DMF-DMA (50 ml) se agitó durante 12 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida.

Intermedio 17-22



Etapa 1: Preparación de N-(2-cloro-5-metilpiridina-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida:

A una solución de agitación de 2-cloro-5-metilpiridina-4-amina (5,00 g, 35,07 mmol, 1,00 equiv) y anhídrido trifluoroacético (14,73 g, 70,13 mmol, 2,00 equiv) en DCM (100 ml) se le añadió TEA (14,19 g, 140,26 mmol, 4,00 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar N-(2-cloro-5-metilpiridina-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (7,60 g, 90,69 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 239,1$.

Etapla 2: Preparación de N-(2-(1-etoxivinil)-5-metilpiridina-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida:

A una solución agitada de N-(2-cloro-5-metilpiridina-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (7,50 g, 31,44 mmol, 1,00 equiv) y tributil(1-etoxietenil)estannano (34,06 g, 94,30 mmol, 3,00 equiv) en dioxano (100 ml) se le añadió cloruro de paladio; bis(trifenilfosfina) (1,10 g, 1,57 mmol, 0,05 equiv) en porciones a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 120 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con EA (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 275,0$.

Etapla 3: Preparación de 1-(4-amino-5-metilpiridina-2-il)etanona:

A una solución agitada de N-[2-(1-etoxietenil)-5-metilpiridina-4-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (11 g, 40,11 mmol, 1,00 equiv) en THF (120 ml) se le añadió HCl conc. (10 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml). La mezcla resultante se lavó con Et₂O (8 x 200 ml). La capa acuosa se basificó a pH 8 con NaHCO₃ saturado (ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

para proporcionar 1-(4-amino-5-metilpiridina-2-il)etanona (4,00 g, 84,62 %, dos etapas) como un sólido marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 151,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

5 **Etapas 4: Preparación de 1-(4-yodo-5-metilpiridina-2-il)etanona:**

A una solución agitada de 1-(4-amino-5-metilpiridina-2-il)etanona (4,00 g, 26,64 mmol, 1,00 equiv) y triyodometano (31,46 g, 79,90 mmol, 3,00 equiv) en THF (50 ml) se le añadió terc-butilnitrito (5,49 g, 53,27 mmol, 2,00 equiv) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1-(4-yodo-5-metilpiridina-2-il)etanona (2,1 g, 30,20 %) como un sólido marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 261,9$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Etapas 5: Preparación de 2-[4-(4-yodo-5-metilpiridina-2-il)pirimidina-2-il]propan-2-ol:

Una mezcla de 1-(4-yodo-5-metilpiridina-2-il)etanona (2,00 g, 7,66 mmol, 1,00 equiv) en DMF-DMA (20 ml) se agitó durante 4 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El

residuo se diluyó con DMF (20 ml). A la mezcla anterior se le añadió 2-hidroxi-2-metilpropanimidamida (1,17 g, 11,49 mmol, 1,50 equiv) en porciones bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas adicionales a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante

- 5 LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (150 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 150 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice
- 10 para obtener 2-[4-(4-yodo-5-metilpiridina-2-il)pirimidina-2-il]propan-2-ol (2,07 g, 76,07 %) como un sólido blancuzco. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 355,9. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 5,31 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

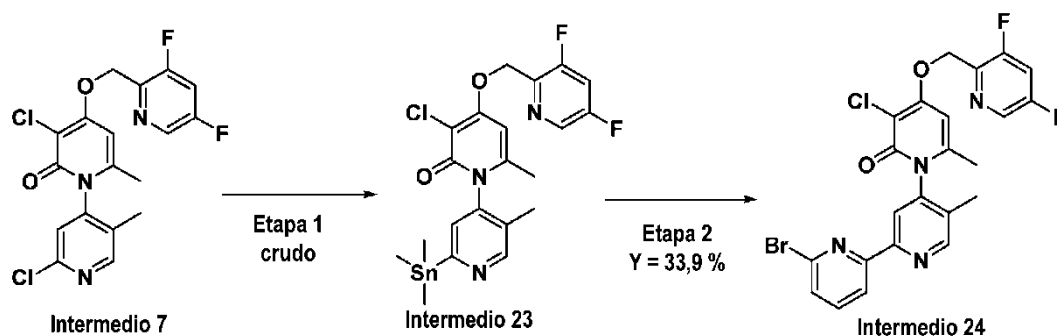
Etapas 6: Preparación de 2-{4-[5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-il]pirimidina-2-il}propan-2-ol:

15

- A una solución agitada de 2-[4-(4-yodo-5-metilpiridina-2-il)pirimidina-2-il]propan-2-ol (200 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv) y bis(pinacolato)diboro (357 mg, 1,41 mmol, 2,50 equiv) en dioxano (5 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (16 mg, 0,03 mmol, 0,05 equiv) y KOAc (221 mg, 2,25 mmol, 4,00 equiv) en porciones a temperatura ambiente bajo una
- 20 atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 120 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (25 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (3 x 25 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2-{4-[5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-il]pirimidina-2-il}propan-2-ol (150 mg, 74,99 %) como un sólido marrón. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 274,1 (la señal de masa del ácido bórico). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (d, 1H), 8,62-8,66 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 5,19 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,36 (s, 12H).

Intermedio 24



Etapa 1: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',6-dimetil-2'-(trimetilstanilo)-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,00 g, 2,42 mmol, 1,00 equiv), Sn₂Me₆ (6,36 g, 19,40 mmol, 8,00 equiv) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (681 mg, 0,97 mmol, 0,40 equiv) y AsPh₃ (0,29 g, 0,97 mmol, 0,40 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La

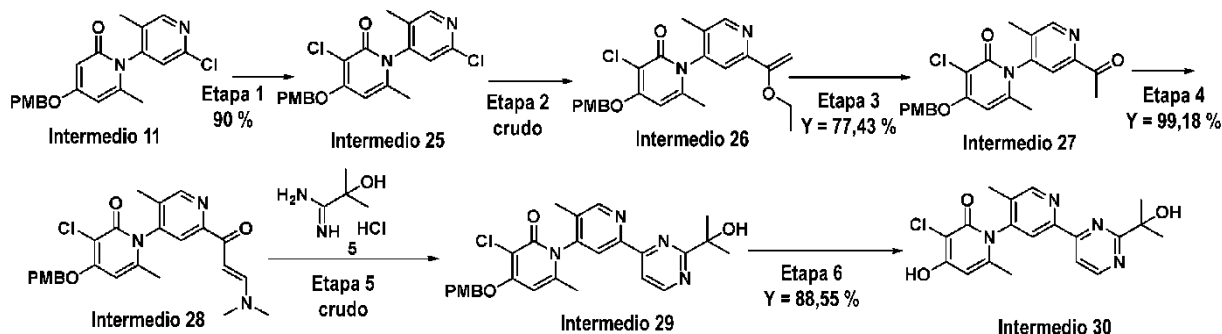
15

mezcla resultante se diluyó con EA (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con KF (ac.) (3 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo (1,78 g) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS:

5 (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 542,3.

Etapla 2: Preparación de 2'-(6-bromopiridina-2-il)-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-(trimetilestanil)-[1,4'-bipiridina]-2-ona (2,00 g, 3,70 mmol, 1,00 equiv) y 2,6-
 10 dibromo-piridina (2,63 g, 11,10 mmol, 3,00 equiv) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,52 g, 0,74 mmol, 0,20 equiv), la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml).
 15 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2'-(6-bromopiridina-2-il)-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (670 mg, 33,9 %) como un sólido amarillo. LC-MS:
 20 (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 535,1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 8,16-8,04 (m, 2H), 7,95 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,49 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -120,14, -120,17, -122,36, -122,39.

Intermedio 25-30**Etapa 1: Preparación de 2',3-dicloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-****5 bipiridina]-2-ona:**

A una mezcla agitada de 2'-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (5 g, 13,483 mmol, 1 equiv) y ácido 2,2-dicloroacético (0,17 ml, 1,348 mmol, 0,1 equiv) en i-PrOH (20,00 ml, 261,705 mmol, 19,41 equiv) se le añadió NCS (1,80 g, 13,483 mmol, 1 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Esto dio como resultado 2',3-dicloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (4,9 g, 90 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 405,1.

15 Etapa 2: 3-cloro-2'-(1-etoxietenil)-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2',3-dicloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (5 g, 12,33 mmol, 1,00 equiv) y dibutil(1-etoxietenil)propilestannano (12,85 g, 37,01 mmol, 3,00 equiv.) en 1,4-dioxano (55 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂

(0,26 g, 0,37 mmol, 0,03 equiv.) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 120 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin
 5 purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 441,1$.

Etapla 3: 2'-acetil-3-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona

A una mezcla agitada de 3-cloro-2'-(1-etoxietenil)-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (4,00 g, 9,07 mmol, 1,00 equiv) en THF (200 ml) se le añadió HCl (4 ml) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de
 10 nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (200 ml). La mezcla resultante se lavó con 2 x 200 ml de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante
 15 cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2'-acetil-3-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (2,90 g, 77,43 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 413,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,07 – 6,95 (m, 2H), 6,79 – 6,73 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

20 **Etapla 4: 3-cloro-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ono:**

A una mezcla agitada de 2'-acetil-3-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (2,90 g, 7,02 mmol, 1,00 equiv) en DMF-DMA (25 ml) a

temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 3-cloro-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-4-[(4-

- 5 metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (3,26 g, 99,18 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 470,1$.

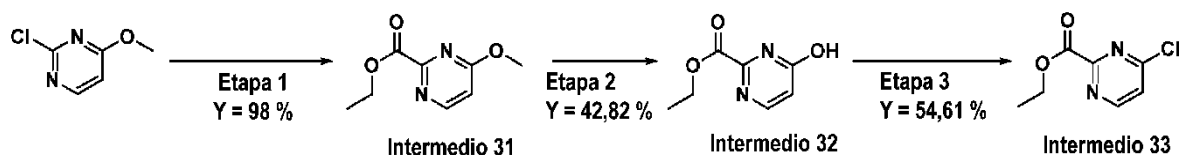
Etapas 5: 3-cloro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

- A una mezcla agitada de 3-cloro-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-4-[(4-
- 10 metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (3,30 g, 7,05 mmol, 1,00 equiv) y K_2CO_3 (2,92 g, 21,15 mmol, 3,00 equiv) en IPA (33 ml) se le añadió clorhidrato de 2-hidroxi-2-metilpropanimidamida (1,95 g, 14,10 mmol, 2,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se
- 15 monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (200 ml). La mezcla resultante se lavó con 2 × 200 ml de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS:
- 20 (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 507,0$.

Etapas 6: 3-cloro-4-hidroxi-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 3-cloro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (3,70 g, 7,29 mmol, 1,00 equiv) en CH_2Cl_2 (50 ml) se añadió TFA (15 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (200 ml). La mezcla resultante se lavó con 2 × 200 ml de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-cloro-4-hidroxi-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (2,50 g, 88,55 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 387,1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,62 (br, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,53 (s, 6H).

Intermedio 31-33



Etapla 1: Preparación de 4-metoxipirimidina-2-carboxilato de etilo:

A una solución agitada de 2-cloro-4-metoxipirimidina (100,00 g, 691,75 mmol, 1,00 equiv) en EtOH (6,00 l) se le añadió Et₃N (140,00 g, 1383,50 mmol, 2,00 equiv) y Pd(dppf)Cl₂ (10,00 g, 13,66 mmol, 0,05 equiv) en un tanque de presión. La mezcla se
 5 purgó con nitrógeno durante 2 minutos y después se presurizó a 50 atm con monóxido de carbono a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-metoxipirimidina-2-carboxilato de etilo (123,50 g, 98,00 %) como un
 10 sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 183,0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,36 (q, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,34 (t, 3H).

Etapla 2: Preparación de 4-hidroxipirimidina-2-carboxilato de etilo:

A una solución agitada de 4-metoxipirimidina-2-carboxilato de etilo (83,50 g, 458,34 mmol, 1,00 equiv) en MeCN (1,00 l) se le añadió TMSI (262 ml, 1833,36 mmol, 4,00 equiv) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera
 15 de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 °C. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM (500 ml) y después se concentró a
 20 presión reducida. Repetir los pasos anteriores tres veces. El residuo se purificó mediante trituración con hexano (800 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 4-hidroxipirimidina-2-carboxilato de etilo

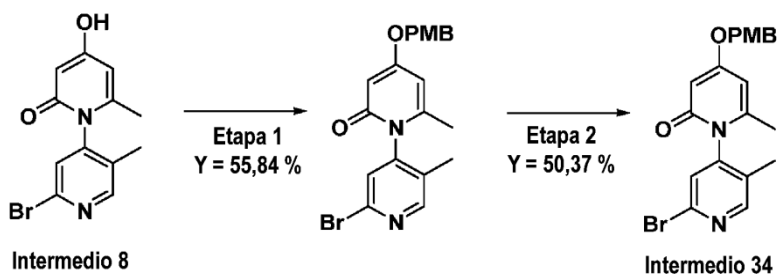
(33,00 g, 42,82 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 169,1$.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,34 (q, 2H), 1,32 (t, 3H).

Etapas 3: Preparación de 4-cloropirimidina-2-carboxilato de etilo:

A una mezcla agitada de 4-hidroxipirimidina-2-carboxilato de etilo (33,00 g, 196,25 mmol, 1,00 equiv) en DCE (1,20 l) se le añadió POCl_3 (73 ml, 785,00 mmol, 4,00 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla resultante se agitó adicionalmente durante la noche a 50 °C. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua/hielo (600 ml) a 0 °C. La mezcla se basificó a pH 7-8 con Na_2CO_3 saturado (ac.). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 800 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 800 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-cloropirimidina-2-carboxilato de etilo (20,00 g, 54,61 %) como un aceite amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 187,0$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 4,40 (q, 2H), 1,34 (t, 3H).

Intermedio 34



Etapla 1: Preparación de 2'-bromo-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

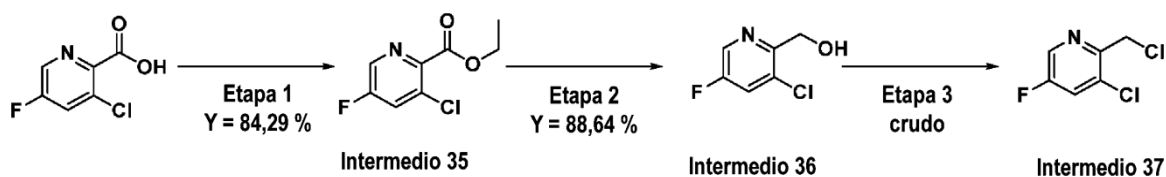
A una solución de 2'-bromo-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (7,00 g, 23,72 mmol, 1,00 equiv) en DMF (50 ml) se le añadió PMBCl (11,14 g, 71,15 mmol, 3,00 equiv), K₂CO₃ (13,11 g, 94,872 mmol, 4,00 equiv) y 18-corona-6 (310 mg, 1,19 mmol, 0,05 equiv). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EA (500 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2'-bromo-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (5,5 g, 55,84 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 415,0/417,0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,03 – 6,92 (m, 2H), 6,12 (dd, 1H), 5,93 (d, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,96(s, 3H), 1,85 (s, 3H).

Etapla 2: Preparación de 2'-bromo-3-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de 2'-bromo-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (5,50 g, 13,24 mmol, 1,00 equiv) y NCS (1,95 g, 14,57 mmol, 1,10 equiv) en IPA (20 ml) se le añadió ácido 2,2-dicloroacético (100 mg, 0,80 mmol, 0,06 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se

recolectaron mediante filtración para proporcionar 2'-bromo-3-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (3 g, 50,37 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 451,1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,04 – 6,96 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Intermedio 35-37



10 Etapa 1: Preparación de 3-cloro-5-fluoropiridina-2-carboxilato de etilo:

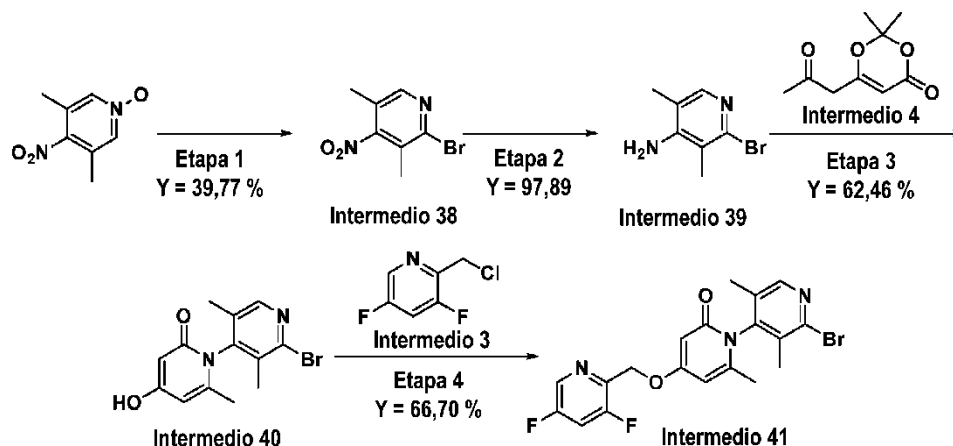
Se enfrió una solución de ácido 3-cloro-5-fluoropiridina-2-carboxílico (4,50 g, 25,63 mmol, 1,00 equiv) en EtOH (100 ml) con un baño de hielo. A la mezcla anterior se le añadió SOCl_2 (6,13 g, 51,53 mmol, 2,01 equiv) gota a gota durante 3 minutos a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3-cloro-5-fluoropiridina-2-carboxilato de etilo (4,40 g, 84,29 %) como un líquido incoloro. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 203,9$.

Etapla 2: Preparación de (3-cloro-5-difluoropiridina-2-il)metanol:

A una solución agitada de 3-cloro-5-fluoropiridina-2-carboxilato de etilo (2,10 g, 10,31 mmol, 1,00 equiv) en EtOH (30 ml) se le añadió NaBH₄ (0,98 g, 25,90 mmol, 2,51 equiv) en porciones a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La
5 mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat. (ac.) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para eliminar el EtOH, después se extrajo con EA (3 x
10 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar (3-cloro-5-fluoropiridina-2-il)metanol (2 g, 95,24 %) como un aceite amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 162,0.

Etapla 3: Preparación de 3-cloro-2-(clorometil)-5-fluoropiridina:

15 A una solución agitada de (3-cloro-5-fluoropiridina-2-il)metanol (2,10 g, 12,99 mmol, 1,00 equiv) en DCM (30 ml) se le añadió DMF (0,1 ml, 1,30 mmol, 0,10 equiv) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió SOCl₂ (2,3 ml, 32,49 mmol, 2,50 equiv) gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se
20 monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío, para proporcionar 3-cloro-2-(clorometil)-5-fluoropiridina (2,00 g, crudo) como un aceite amarillo marrón. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 179,90.

Intermedio 38-41**5 Etapa 1: Preparación de 2-bromo-3,5-dimetil-4-nitropiridina:**

A una solución agitada de 3,5-dimetil-4-nitropiridina-1-ol (5,00 g, 29,38 mmol, 1,00 equiv) en DCE (100 ml) se le añadió POBr₃ (12,64 g, 44,07 mmol, 1,50 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante

LCMS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El residuo se basificó a pH 10 con Na₂CO₃ saturado (ac.) a 0 °C. La reacción se vertió en agua (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2-bromo-3,5-dimetil-4-nitropiridina (5,40 g, 39,77 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 231,1/233. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,24 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Etapas 2: Preparación de 2-bromo-3,5-dimetilpiridina-4-amina:

Una mezcla de 2-bromo-3,5-dimetil-4-nitropiridina (5,40 g, 23,37 mmol, 1,00 equiv), Fe (2,61 g, 46,74 mmol, 5,00 equiv) y CaCl_2 (12,97 g, 116,86 mmol, 5,00 equiv) en EtOH (60 ml) se agitó durante 3 horas a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con etanol (500 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (500 ml). La capa EtOAc se lavó con Na_2CO_3 (ac.) (2 x 300 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Para obtener 2-bromo-3,5-dimetilpiridina-4-amina (4,60 g, 97,89 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 201,0/203,0$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,57 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

Etapas 3: Preparación de 2'-bromo-4-hidroxi-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

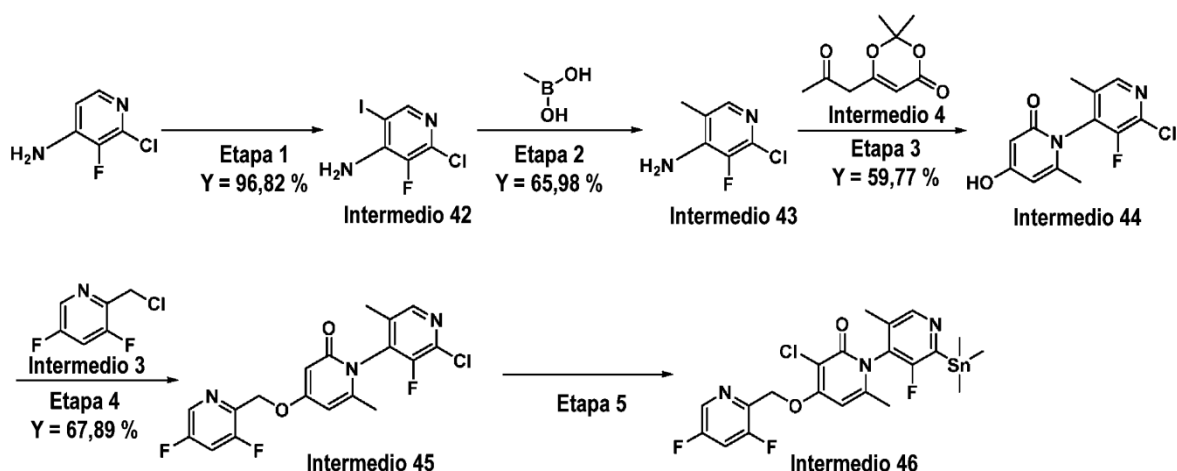
Se agitó una solución de 2-bromo-3,5-dimetilpiridina-4-amina 2,30 g, 11,43 mmol, 1,00 equiv) y 2,2-dimetil-6-(2-oxopropil)-1,3-dioxin-4-ona (2,11 g, 11,43 mmol, 1,00 equiv) en dioxano (15 ml) durante 3,5 horas a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. A la mezcla anterior se le añadió H_2SO_4 (1,12 g, 11,43 mmol, 1,00 equiv) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a 90 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa para proporcionar 2'-bromo-4-hidroxi-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,70 g, 62,46 %) como un aceite amarillo marrón. LC-MS: (ES+H,

m/z): $[M+H]^+ = 309,2/311,2$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,25 (s, 1H), 7,69 – 7,57 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 6,06 (d, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

Etapas 4: Preparación de 2'-bromo-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

- 5 Una mezcla de 2'-bromo-4-hidroxi-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,70 g, 5,49 mmol, 1,00 equiv), 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina (1,35 g, 8,24 mmol, 1,50 equiv), 18-corona-6 (0,15 g, 0,55 mmol, 0,10 equiv) y K_2CO_3 (3,04 g, 21,99 mmol, 4,00 equiv) en DMF (15 ml) se agitó durante 4 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS.
- 10 La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El residuo se disolvió en EA (400 ml). La mezcla se lavó con agua (3 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2'-bromo-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona
- 15 (1,60 g, 66,70 %) como un sólido verde amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 436,2/438,2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 – 8,02 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,26 (d, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).

Intermedio 42-56



Etapa 1: Preparación de 2-cloro-3-fluoro-5-yodopiridina-4-amina:

A una solución agitada de 2-cloro-3-fluoropiridina-4-amina (5,00 g, 34,11 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN (150 ml) se le añadió NIS (9,21 g, 40,94 mmol, 1,20 equiv) e hidrato de ácido 4-metilbenceno-1-sulfónico (0,32 g, 1,70 mmol, 0,05 equiv) en porciones a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (300 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 150 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-3-fluoro-5-yodopiridina-4-amina (9,00 g, 96,82 %) como un sólido marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 272,9. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 1H), 6,69 (s, 2H).

Etapla 2: Preparación de 2-cloro-3-fluoro-5-metilpiridina-4-amina:

A una mezcla agitada de 2-cloro-3-fluoro-5-yodopiridina-4-amina (9,00 g, 33,03 mmol, 1,00 equiv) y ácido metilborónico (3,95 g, 66,06 mmol, 2,00 equiv) en tolueno (200 ml) y H₂O (20 ml) se le añadieron C₂GC₃ (16,14 g, 49,55 mmol, 1,50 equiv.), Pcy₃ (0,46 g, 1,65 mmol, 0,05 equiv) y Pd(OAc)₂ (0,37 g, 1,65 mmol, 0,05 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-3-fluoro-5-metilpiridina-4-amina (3,50 g, 65,98 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 161,00. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ 7,75 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).

Etapla 3: Preparación de 2'-cloro-3'-fluoro-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2-cloro-3-fluoro-5-metilpiridina-4-amina (3,00 g, 18,68 mmol, 1,00 equiv) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadieron 2,2-dimetil-6-(2-oxopropil)-1,3-dioxin-4-ona (6,88 g, 37,36 mmol, 2,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura

ambiente. A la mezcla anterior se le añadió H_2SO_4 (1,83 g, 18,68 mmol, 1,00 equiv) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales a 90 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida.

- 5 El residuo se purificó mediante trituración con agua (200 ml). El sólido se recolectó por filtración y se purificó adicionalmente mediante trituración con hexano (200 ml) para proporcionar 2'-cloro-3'-fluoro-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (3,00 g, 59,77 %) como un sólido marrón. LC-MS: (ES+ H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 269,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 2,06 (s, 10 3H), 1,89 (s, 3H).

Etapas 4: Preparación de 2'-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

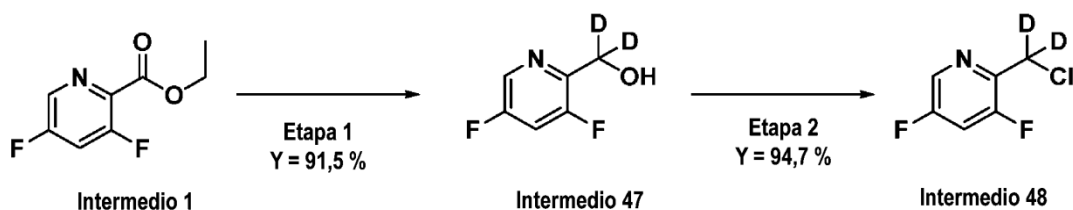
- A una mezcla agitada de 2'-cloro-3'-fluoro-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (2,00 g, 7,44 mmol, 1,00 equiv) y 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina (1,83 g, 15 11,16 mmol, 1,50 equiv) en DMF (60 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (7,28 g, 22,33 mmol, 3,00 equiv) y 18-corona-6 (196,7 mg, 0,74 mmol, 0,10 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con 20 agua (150 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el filtrado se

concentró a presión reducida para proporcionar 2'-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (2,00 g, 67,89 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 396,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,12 – 8,04 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,27 (d, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

Etapas 5: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (500 mg, 1,16 mmol, 1,00 equiv) y Sn_2Me_6 (761,56 mg, 2,32 mmol, 2,00 equiv) en dioxano (8 ml) se le añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (163,15 mg, 0,23 mmol, 0,20 equiv) y AsPh_3 (71,18 mg, 0,23 mmol, 0,20 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 560,0$.

Intermedio 47-48

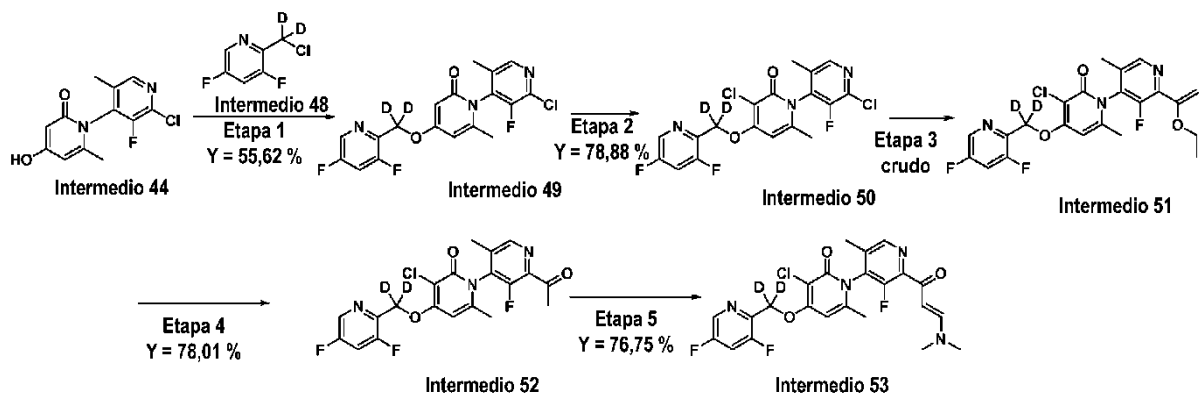


Etapla 1: Preparación de (3,5-difluoropiridina-2-il)metan-d2-ol:

A una solución agitada de 5-cloro-3-fluoropiridina-2-carboxilato de etilo (500,00 g, 2671,71 mmol, 1,00 equiv) en CD₃OD (500 ml) y THF (1000 ml) se le añadió NaBD₄ (111,84 g, 2671,71 mmol, 1,00 equiv) en porciones a 0 °C bajo aire de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se inactivó mediante la adición de D₂O (200 ml) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc (2000 ml) y se lavó con agua (2000 ml) y salmuera (2000 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (3,5-difluoropiridina-2-il)metan-d2-ol metanol (360,00 g, 91,5 %) como un aceite amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 148,1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (d, 1H), 7,88 (ddd, 1H), 5,37 (s, 1H).

Etapla 2: Preparación de 2-(clorometil-d2)-3,5-difluoropiridina:

A una solución agitada de (3,5-difluoropiridina-2-il)metan-d2-ol (300,00 g, 2039,13 mmol, 1,00 equiv) en DCM (1000 ml) se le añadió DMF (14,91 g, 203,91 mmol, 0,10 equiv) y SOCl₂ (606,44 g, 5097,84 mmol, 2,50 equiv) gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 2-(clorometil-d2)-3,5-difluoropiridina (320,00 g, 94,7 %) como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 166,1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (d, 1H), 8,04 - 7,93 (m, 1H).

Intermedio 49-53

5 **Etapa 1: Preparación de 2'-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

A una mezcla agitada de 2'-cloro-3'-fluoro-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,70 g, 6,32 mmol, 1,00 equiv) y 2-[cloro(2H₂)metil]-3,5-difluoropiridina (1,57 g, 9,49 mmol, 1,50 equiv) en DMF (60 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (6,18 g, 18,98 mmol, 3,00 equiv) y 18-corona-6 (0,17 g, 0,63 mmol, 0,10 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (150 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml).

15 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2'-cloro-4-[(3,5-

difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,40 g, 55,62 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 398,1.

Etapla 2: Preparación de 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

5 A una solución agitada de 2'-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,40 g, 3,52 mmol, 1,00 equiv) y NCS (0,61 g, 4,57 mmol, 1,30 equiv) en i-PrOH se le añadió ácido dicloroacético (0,05 g, 0,35 mmol, 0,10 equiv) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno.

10 La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con 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) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el filtrado se concentró a

15 presión reducida para proporcionar 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,2 g, 78,88 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 432,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,12 – 8,03 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,91 (s, 3H).

20 **Etapla 3: 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-2'-(1-etoxietenil)-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

 A una solución agitada de 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,20 g, 2,77 mmol, 1,00 equiv) y tributil(1-

etoxietenil)estannano (2,01 g, 5,55 mmol, 2,00 equiv) en dioxano de 24,00 ml se le añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,10 g, 0,14 mmol, 0,05 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 120 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468,1$.

Etapas 4: Preparación de

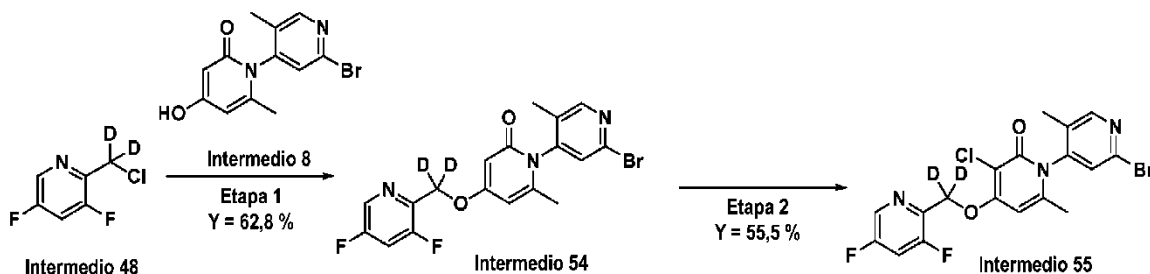
2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H2)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

La mezcla anterior se diluyó con 1,4-dioxano (80 ml), después se le añadió HCl (0,94 g, 25,65 mmol, 10,00 equiv) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla se basificó a pH 8 con NaHCO_3 saturado (ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H2)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (880 mg, 78,01 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440,20$.

Etapas 5: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Se agitó una solución de 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (880 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv) en DMF-DMA (6 ml) durante 2 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con hexano (3 x 2 ml). Esto dio como resultado 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (760 mg, 76,75 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 495,1.

Intermedio 54-55



Etapas 1: Preparación de 2'-bromo-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d₂]-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de 2'-bromo-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (100,00 g, 338,82 mmol, 1,00 equiv), 18-corona-6 (5,37 g, 3,00 mmol, 0,40 equiv) y K₂CO₃ (42,14 g, 304,94 mmol, 3,00 equiv) en DMF (200 ml) se le añadió 2-(clorometil-

d2)-3,5-difluoropiridina (27,75 g, 152,47 mmol, 1,50 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno.

La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 500 ml). El filtrado se diluyó con EA (3000 ml). La

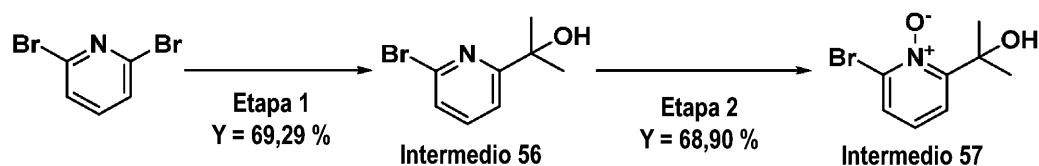
5 mezcla resultante se lavó con salmuera (3 x 2000 ml) y agua (5 x 2000 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante trituración con Et₂O (3 x 250 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar 2'-bromo-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d2)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (90 g, 62,8 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 424,0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,08 (ddd, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,13 (dd, 1H), 6,03 (d, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

Etapas 2: Preparación de 2'-bromo-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d2)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2'-bromo-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d2)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (100,00 g, 235,71 mmol, 1,00 equiv) y NCS (37,77 g, 282,85 mmol, 1,20 equiv) en IPA (500 ml) se le añadió ácido 2,2-dicloroacético (3,04 g, 23,57 mmol, 0,10 equiv) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con IPA frío (4 x 30 ml), para proporcionar 2'-bromo-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d2)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (60,00 g, 55,5 %) como un sólido blanco.

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 458,0$. ^1H NMR 300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,10 (ddd, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 1,96 (s, 6H).

Intermedio 56-57



5

Etapa 1: Preparación de 2-(6-bromopiridina-2-il)propan-2-ol:

A una solución agitada de 2,6-dibromo-piridina, (25,00 g, 105,53 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (50 ml) se le añadió n-BuLi (46,43 ml, 116,08 mmol, 1,10 equiv, 2,5M en THF) gota a gota a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió acetona (9,19 g, 158,29 mmol, 1,5 equiv) gota a gota durante 10 minutos a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con NH_4Cl (ac.) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2-(6-bromopiridina-2-il)propan-2-ol (15,80 g, 69,29 %) como un líquido incoloro. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 216,2/218,2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,73 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 5,33 (s, 1H), 1,43 (s, 6H).

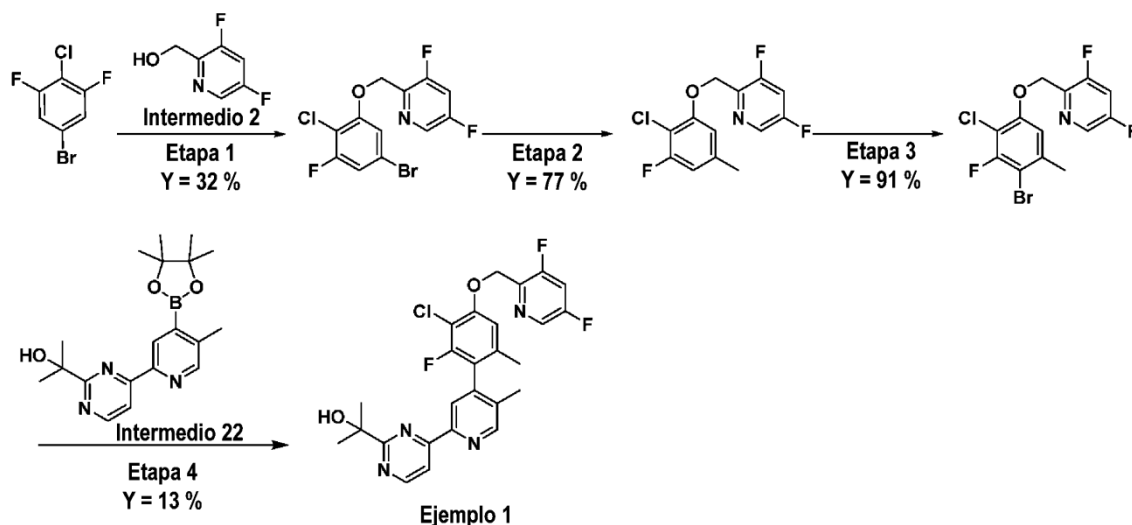
20

Etapa 2: Preparación de 2-bromo-6-(2-hidroxipropan-2-il)piridina-1-ilo-1-olato:

A una solución agitada de 2-(6-bromopiridina-2-il)propan-2-ol (5,00 g, 23,14 mmol, 1,00 equiv) en DCM (50 ml) se le añadió m-CPBA (11,98 g, 69,42 mmol, 3,00 equiv) en porciones a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 24 horas a 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2-bromo-6-(2-hidroxipropan-2-il)piridina-1-ilo-1-olato (3,70 g, 68,90 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 232,3/234,3$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,70 – 6,04 (m, 1H), 1,58 (s, 6H).

Ejemplo 1

15



Etapla 1: Preparación de 2-(5-bromo-2-cloro-3-fluorofenoximetil)-3,5-difluoropiridina:

Se agitó una mezcla de 5-bromo-2-cloro-1,3-difluorobenceno (6,00 g, 26,38 mmol, 1,00 equiv), (3,5-difluoropiridina-2-il)metanol (3,83 g, 26,38 mmol, 1,00 equiv), 18-corona-6 (0,70 g, 2,64 mmol, 0,10 equiv) y K_2CO_3 (10,94 g, 79,15 mmol, 3,00 equiv) en DMF (100 ml) durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y la fracción pura se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(5-bromo-2-cloro-3-fluorofenoximetil)-3,5-difluoropiridina (3,00 g, 32 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 351,9/353,9$. ^{1} RMN de H (400 MHz, $dMSO-d_6$) δ 8,58 (d, 1H), 8,07 (td, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,41 (d, 2H).

Etapla 2: Preparación de 2-(2-cloro-3-fluoro-5-metilfenoximetil)-3,5-difluoropiridina:

Una mezcla de 2-(5-bromo-2-cloro-3-fluorofenoximetil)-3,5-difluoropiridina (3,00 g, 8,51 mmol, 1,00 equiv), ácido metilborónico (0,76 g, 12,77 mmol, 1,50 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (313 mg, 0,43 mmol, 0,05 equiv) y K_2CO_3 (3,53 g, 25,53 mmol, 3,00 equiv) en dioxano: Se agitó $H_2O = 10:1$ (100 ml) durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y la fracción pura se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2-cloro-3-fluoro-5-metilfenoximetil)-3,5-difluoropiridina (1,90 g, 77 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$

= 288,1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (d, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 5,30 (d, 2H), 2,32 (s, 3H).

Etapla 3: Preparación de 2-(4-bromo-2-cloro-3-fluoro-5-metilfenoximetil)-3,5-difluoropiridina:

5 Se agitó una mezcla de 2-(2-cloro-3-fluoro-5-metilfenoximetil)-3,5-difluoropiridina (1,30 g, 4,52 mmol, 1,00 equiv) y NBS (804 mg, 4,52 mmol, 1,00 equiv) en MeCN durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y la fracción

10 pura se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(4-bromo-2-cloro-3-fluoro-5-metilfenoximetil)-3,5-difluoropiridina (1,50 g, 91 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 365,9/367,9$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (d, 1H), 8,09-8,04 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,36 (d, 2H), 2,39 (s, 3H).

Etapla 4: Preparación de 3-{5-cloro-4-[(2,4-difluorofenil)metoxi]-2-metil-6-oxopirimidina-1-il}-N-metoxi-N,4-dimetilbenzamida:

15

Se agitó una mezcla de 2-{4-[5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-il]pirimidina-2-il} propan-2-ol (50 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), 2-(4-bromo-2-cloro-3-fluoro-5-metilfenoximetil)-3,5-difluoropiridina (62 mg, 0,17 mmol, 1,20 equiv), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10 mg, 0,01 mmol, 0,10 equiv) y Cs_2CO_3 (138 mg, 0,42 mmol, 3,00 equiv)

20 en dioxano: H_2O =20:1 (1 ml) durante 3 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 2-[4-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2-fluoro-6-metilfenil})-5-

metilpiridina-2-il)pirimidina-2-il]propan-2-ol (50 mg, crudo) como un sólido blanquecino.

El producto crudo (50 mg) se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones

puras se concentraron y liofilizaron para proporcionar 2-[4-(4-{3-cloro-4-[(3,5-

difluoropiridina-2-il)metoxi]-2-fluoro-6-metilfenil]-5-metilpiridina-2-il)pirimidina-2 -

5 il]propan-2-ol (13 mg, 13 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+$

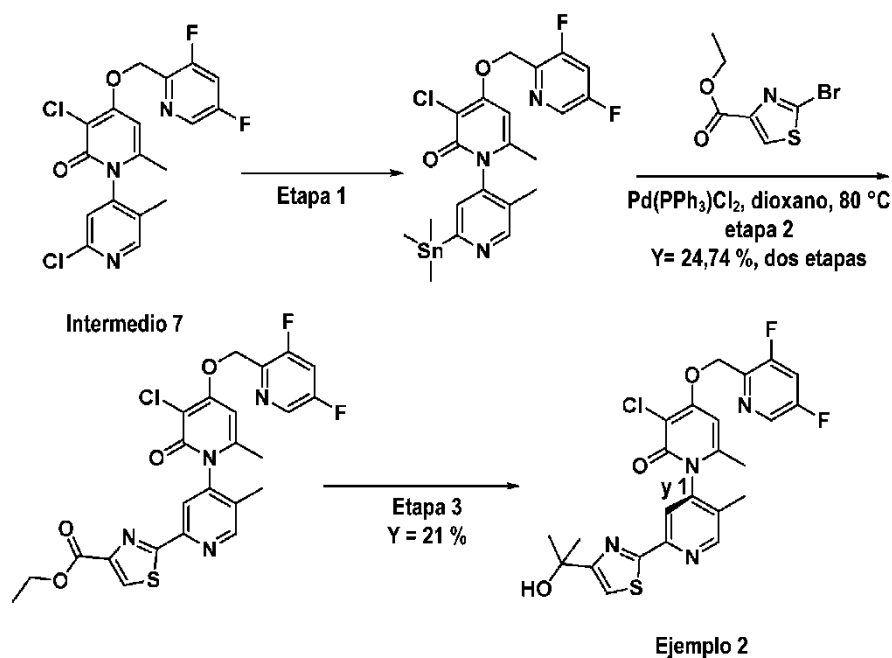
= 515,15. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,53

(s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,10 (td, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,23 (s, 1H), 2,13 (s, 3H),

2,06 (s, 3H), 1,52 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -115,32, -120,15, -122,47.

Ejemplo 2

10



Etapas 1: Preparación de 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla de 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (500 mg, 1,21 mmol, 1,00 equiv) y hexametildistanano

- 5 (477 mg, 1,46 mmol, 1,20 equiv) en dioxano (10 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (170 mg, 0,24 mmol, 0,20 equiv) y AsPh_3 (74 mg, 0,24 mmol, 0,20 equiv) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla se usó
- 10 directamente en la siguiente etapa. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 542,1$.

Etapas 2: Preparación de 2-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo:

A la última etapa de la mezcla de reacción se le añadió 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (432,59 mg, 1,833 mmol, 1,50 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (170 mg,

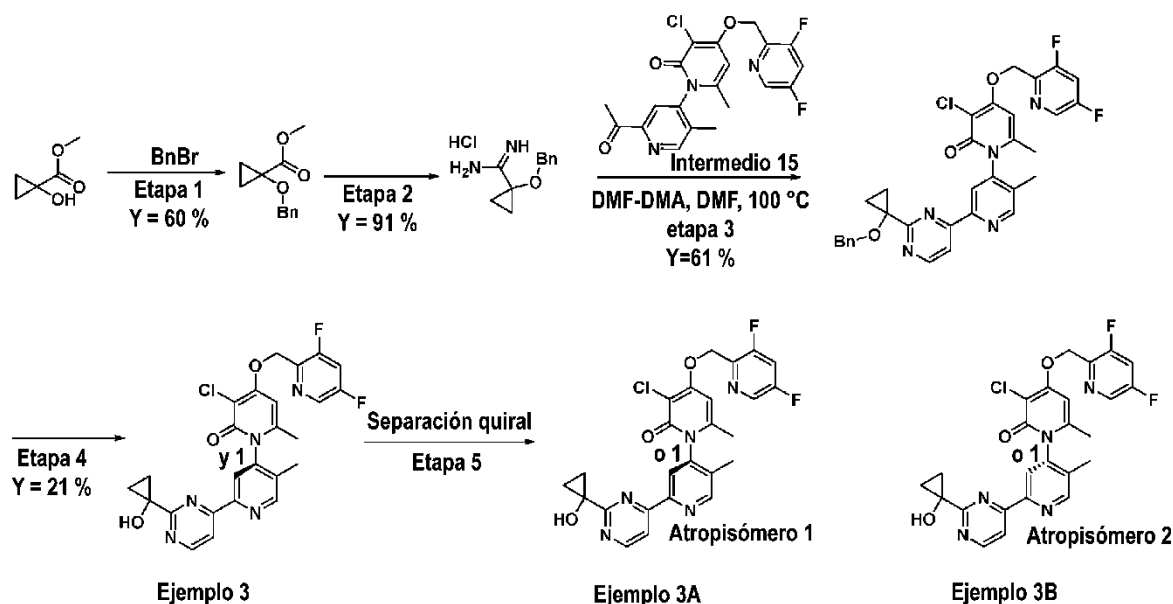
15 0,24 mmol, 0,20 equiv) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar un producto crudo (210 mg). El producto crudo (210 mg) se

20 purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa y las fracciones puras se concentraron para proporcionar 2-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (160 mg, 24,74 %, dos etapas) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 533,1$.

Etapla 3: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla de 2-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv) en THF (5 ml) se le añadió CH_3MgBr (0,6 ml, 0,56 mmol, 3,00 equiv) gota a gota a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con MeOH (1 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó directamente por HPLC preparativa y las fracciones puras se concentraron y liofilizaron para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (20,3 mg, 21 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518,8$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,72 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,10 (ddd, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,23 (s, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,15, -122,34.

Ejemplo 3 y ejemplo 3A y ejemplo 3B



Etapa 1: Preparación de 1-(benciloxi)ciclopropano-1-carboxilato de metilo:

Una solución de 1-hidroxyciclopropano-1-carboxilato de metilo (3,00 g,

- 5 25,84 mmol, 1,00 equiv) en DMF (20 ml) se trató con NaH (0,93 g, 38,75 mmol, 1,50 equiv, 60 % silvestre) durante 30 minutos a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno seguido de la adición de bromuro de bencilo (8,84 g, 51,67 mmol, 2,00 equiv) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS y TLC. La
- 10 reacción se inactivó mediante la adición de agua/hielo (150 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 150 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1-(benciloxi)ciclopropan-

1-carboxilato de metilo (3,20 g, 60 %) como un aceite incoloro. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,47 – 7,23 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,37 – 1,16 (m, 4H).

Etapas 2: Preparación de clorhidrato de 1-(benciloxi)ciclopropano-1-carboximidamida:

5 A una mezcla agitada de NH_4Cl (2,50 g, 46,74 mmol, 9,64 equiv) en tolueno (20 ml, 188,00 mmol, 38,77 equiv) se le añadió trimetilaluminio (19,25 ml, 534,09 mmol, 110,15 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió 1-(benciloxi)ciclopropano-1-

10 carboxilato de metilo (1,00 g, 4,85 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (10 ml) gota a gota durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante una noche adicional a 80 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con EtOH (5 x 20 ml). El filtrado se concentró a presión

15 reducida. Esto dio como resultado clorhidrato de 1-(benciloxi)ciclopropano-1-carboximidamida (1,00 g, 91 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 191,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,85 (d, 4H), 7,56 – 7,23 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 1,48 (s, 4H).

Etapas 3: Preparación de 2'-{2-[1-(benciloxi)ciclopropil]pirimidina-4-il}-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetilo-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

20

Se agitó una solución de 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (200 mg, 0,48 mmol, 1,00 equiv) en DMF-DMA (5 ml) durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se

concentró al vacío. A la mezcla anterior se le añadió clorhidrato de 1-(benciloxi)ciclopropano-1-carboximidamida (324 mg, 1,43 mmol, 3,00 equiv) y K_2CO_3 (395 mg, 2,86 mmol, 6 equiv) en IPA (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche adicional a 100 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA= 1:3) para proporcionar 2'-[2-[1-(benciloxi)ciclopropil]pirimidina-4-il]-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (185 mg, 65 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 602,2$.

Etapas 4: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidrox ciclopropil)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Se agitó una mezcla de 2'-[2-[1-(benciloxi)ciclopropil]pirimidina-4-il]-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (150 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv) y $AlCl_3$ (199 mg, 1,49 mmol, 6,00 equiv) en tolueno (10 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con DCM:MeOH=5:1 (3 x 10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo (100 mg) se purificó mediante HPLC preparativa, las fracciones puras se concentraron y liofilizaron para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidrox ciclopropil)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (26,3 mg, 21 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+=511,85$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,91 – 8,84 (m, 2H), 8,61 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,18 – 8,07 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 2,11 (s, 3H),

1,98 (s, 3H), 1,43 – 1,31 (m, 2H), 1,21-1,18 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,14 -122,34.

Etapa 5: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidrox ciclopropil)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil- [1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidrox ciclopropil)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Se aisló 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidrox ciclopropil)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (30 mg, 0,059 mmol, 1,00 equiv) mediante HPLC quiral prep. La fracción pura se concentró y se liofilizó para proporcionar el rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidrox ciclopropil)pirimidina-4-il]- 5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (isómero 1, 13,6 mg, ee %= 100 %) como un sólido blanco y el rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidrox ciclopropil)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (isómero 2, 11,8 mg, ee %= 99,8 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 3A (isómero 1):

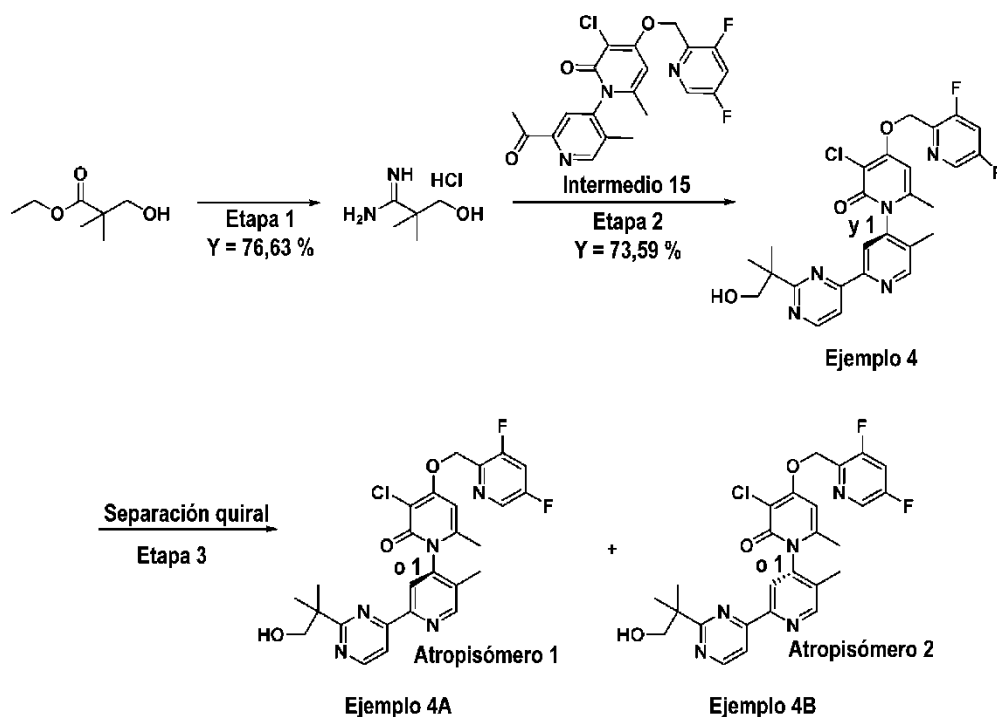
LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511,80$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 – 8,83 (m, 2H), 8,61 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,11 (td, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,43 – 1,30 (m, 2H), 1,18 (d, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,14, -122,35.

Ejemplo 3B (isómero 2):

LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511,80$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 – 8,83 (m, 2H), 8,61 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,11 (td, 1H), 6,85 (s, 1H),

6,05 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,43 – 1,30 (m, 2H), 1,18 (d, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -122,35.

Ejemplo 4, 4A, 4B



5

Etapa 1: Preparación de clorhidrato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanimidamida:

A una mezcla agitada de NH_4Cl (9,15 g, 171,02 mmol, 5,00 equiv) en tolueno (40 ml) se añadió AlMe_3 (85,51 ml, 2 M en tolueno, 171,02 mmol, 5,00 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y después se agitó a temperatura ambiente hasta que no se generó gas. A la mezcla anterior se le añadió una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de etilo (5,00 g, 34,20 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla

resultante se agitó durante una noche adicional a 80 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (30 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (500 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (30 ml). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOH (15 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado clorhidrato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanimidamida) (4 g, crudo) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 2H), 8,62 (s, 2H), 5,43 (t, 1H), 3,48 (d, 2H), 1,18 (s, 6H).

10 Etapa 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Una solución de 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (450 mg, 0,95 mmol, 1,00 equiv) en DMF-DMA (6 ml) se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto crudo (550 mg) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. A una solución del producto crudo anterior en IPA (20 ml) se le añadió 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanimidamida, sal de HCl (1,80 g crudo 2, 11,58 mmol, 10,00 equiv) y K₂CO₃ (1,60 g, 11,58 mmol, 10,00 equiv), y después la mezcla se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la

filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (450 mg, 73,59 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 528,25. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,11 (ddd, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 4,56 (t, 1H), 3,73 (d, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,35 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,11, -120,14, -122,31, -122,336.

Etapas 3: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

El racemato 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (65 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 4A, 18 mg, ee % = 99,5 %) y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidroxi-2-metilpropano-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 4B, 23 mg, ee % = 99,4 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 4A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 528,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,12 – 8,05 (m, 1H),

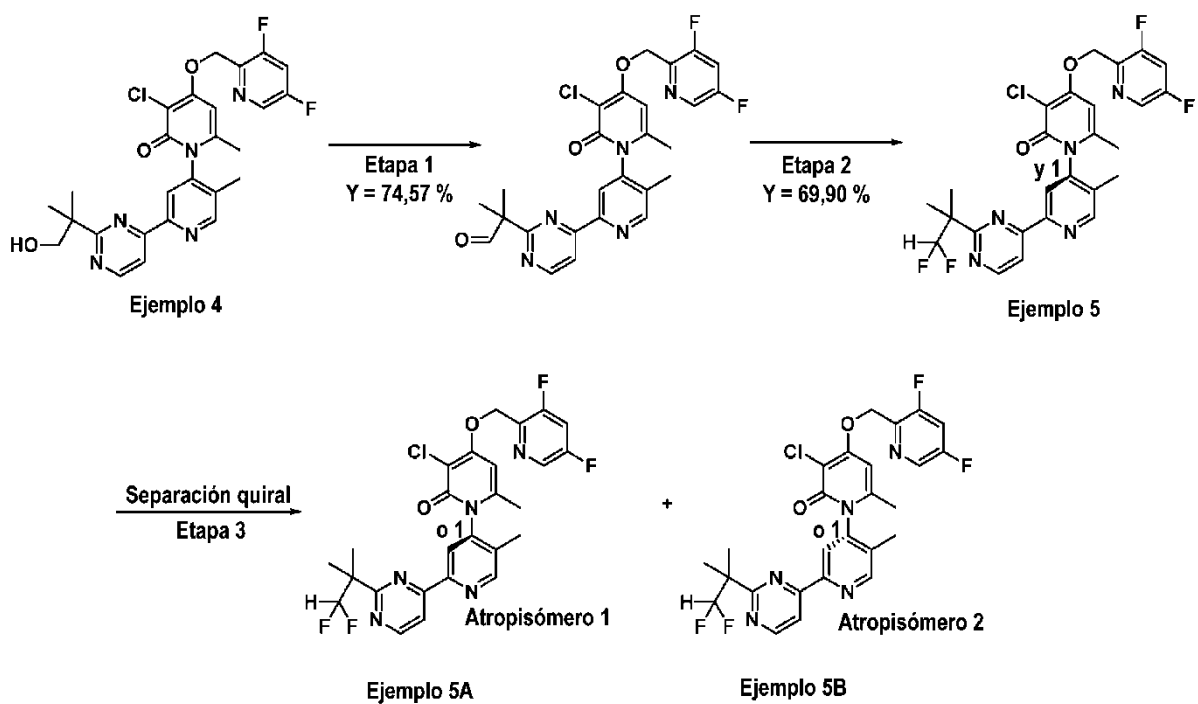
6,83 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 4,59 (t, 1H), 3,73 (d, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,34 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,06, -120,08, -122,20, -122,22.

Ejemplo 4B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 528,2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,92

5 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,10 – 8,03 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,48 (d, 2H), 4,62 (t, 1H), 3,72 (d, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,33 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,03, -120,05, -122,11, -122,13.

Ejemplo 5, 5A, 5B



Etapla 1: Preparación de 2-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirimidina-2-il)-2-metilpropanal:

A una mezcla agitada de Dess-Martin (422 mg, 1,00 mmol, 1,50 equiv.) en DCM (10 ml) se le añadió una solución de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-
 5 hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (350 mg, 0,66 mmol, 1,00 equiv) en DCM (5 ml) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El solvente se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc
 10 (100 ml). La mezcla resultante se lavó con 3 x 100 ml de solución saturada de NaHCO₃. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-
 15 [1,4'-bipiridina]-2'- il}pirimidina-2-il)-2-metilpropanal (260 mg, 74,57 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 526,2.

Etapla 2: Preparación de 3-cloro-2'-[2-(1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución de 2-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-
 20 oxo-[1,4'-bipiridina] -2'-il}pirimidina-2-il)-2-metilpropanal (260 mg, 0,49 mmol, 1,00 equiv) en DCE (10 ml) se le añadió BAST (547 mg, 2,47 mmol, 5,00 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó después durante la noche a 80 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se dejó a temperatura

ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-cloro-2'-[2-(1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(3,5 -difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (195 mg, 69,90 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 548,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,11 (ddd, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,75 (t, 1H), 5,50 (d, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,45 (d, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,11, -120,13, -122,29, -122,31, -128,77.

10 Etapa 3: Preparación de rel-3-cloro-2'-[2-(1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-2'-[2-(1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

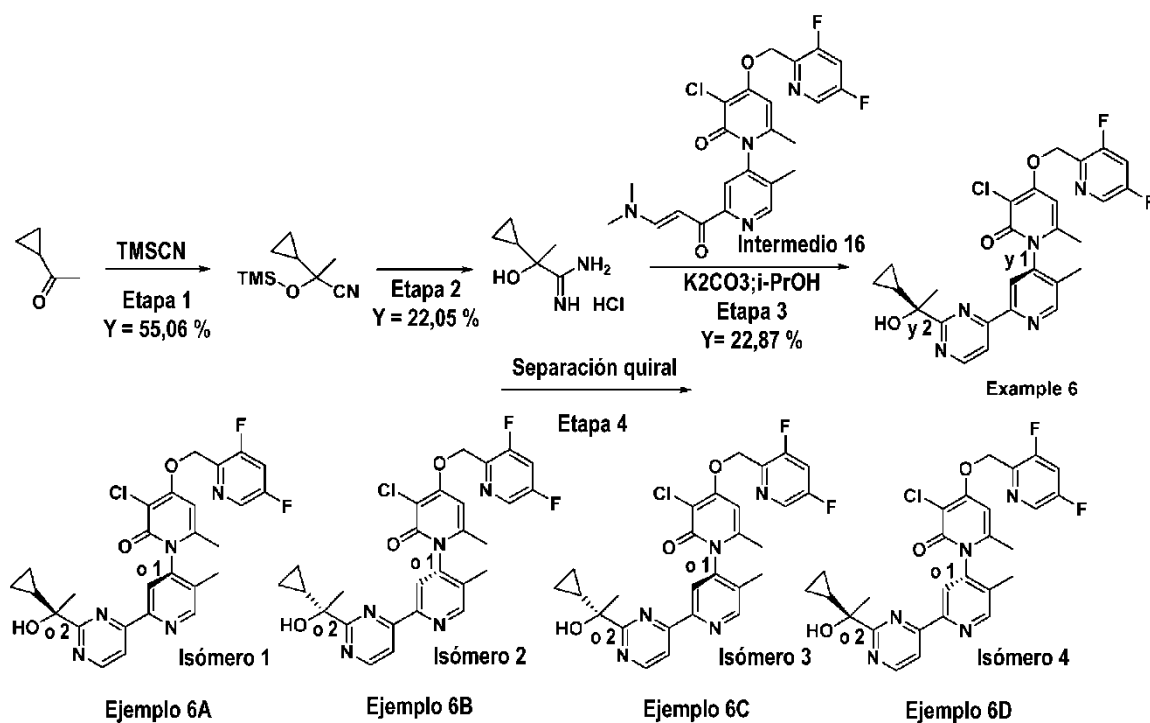
El racemato 3-cloro-2'-[2-(1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (135 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar rel-3-cloro-2'-[2-(1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 5A, 53 mg, ee %=100 %) y rel-3-cloro-2'-[2-(1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 5B, 50 mg, ee %=100 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 5A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 548,2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,18 – 8,05 (m, 1H), 6,98 – 6,54 (m, 2H), 5,50 (d, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,12, -120,14, -122,29, -122,31, -128,77.

Ejemplo 5B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 548,2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,16 – 8,07 (m, 1H), 6,95 – 6,55 (m, 2H), 5,50 (d, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,11, -120,14, -122,28, -122,31, -128,77.

Ejemplo 6, 6A, 6B, 6C, 6D

Etapa 1: Preparación de 2-ciclopropil-2-[(trimetilsilil)oxi]propanonitrilo:

A una solución agitada de ciclopropil metil cetona (10,00 g, 118,90 mmol, 1,00 equiv) y cianuro de trimetilsililo (14,15 g, 142,60 mmol, 1,20 equiv) en THF (150 ml) se le añadió ZnI_2 (1,90 g, 5,90 mmol, 0,05 equiv) en porciones a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2-ciclopropil-2-[(trimetilsilil)oxi]propanonitrilo (12,00 g, 55,06 %) como un aceite incoloro. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ 1,65 (s, 3H), 1,25 – 1,11 (m, 1H), 0,70 – 0,49 (m, 4H), 0,24 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de sal HCl de 2-carbamimidoil-2,2-dimetilacetato de metilo:

A una solución agitada de 2-ciano-2,2-dimetilacetato de metilo (12,00 g, 94,40 mmol, 1,00 equiv) en MeOH (30 ml) se le añadió HCl (236 ml, 944,0 mmol, 10,00 equiv, 4 M en CH_3OH) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. A la mezcla anterior en CH_3OH (30,00 ml) se le añadió una solución de NH_3 (470 ml, 1,88 mol, 20,00 equiv, 4 M en CH_3OH) gota a gota durante 20 minutos a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante una noche adicional a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó

mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto se precipitó mediante la adición de EtOH (30 ml). La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con EtOH (2 x 30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante trituración con Et₂O (3 x 20 ml). Esto dio
 5 como resultado una sal HCl de 2-carbamimidoil-2,2-dimetilacetato de metilo (3 g, 22,05 %) como un semisólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 129,3. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,94 (s, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,40 – 1,24 (m, 1H), 0,58 – 0,30 (m, 4H).

Etapas 3: Preparación de 3-cloro-2'-[2-(1-ciclopropil-1-hidroxietil)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:
 10

A una mezcla agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-5',6 -dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (50 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv) y 2-ciclopropil-2-hidroxipropanimidamida, sal HCl (108 mg, 0,84 mmol, 8,00 equiv) en i-PrOH (1 ml) se le agregaron K₂CO₃ (291 mg, 2,10 mmol, 20,00
 15 equiv) en porciones a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con
 20 salmuera (2 x 5 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía inversa combiflash. La fracción pura se concentró al vacío para proporcionar 3-cloro-2'-[2-(1-ciclopropil-1-hidroxietil)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-

difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (13,0 mg, 22,87 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 539,90. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (dd, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,13 – 8,08 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,92 (d, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (d, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,43 – 1,36 (m, 1H), 0,48 – 0,37 (m, 1H), 0,41 – 0,29 (m, 2H), 0,17 – 0,11 (m, 1H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -122,30.

Etapas 4: Preparación de rel-3-cloro-2'-[2-(1-ciclopropil-1-hidroxietil)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona, rel-3-cloro-2'-[2-(1-ciclopropil-1-hidroxietil)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona, rel-3-cloro-2'-[2-(1-ciclopropil-1-hidroxietil)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

El racemato 3-cloro-2'-[2-(1-ciclopropil-1-hidroxietil)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (200 mg) se separó mediante HPLC quiral preparatoria para proporcionar el primer pico eluido (80 mg, ejemplos 6A y B) y el segundo pico eluido (80 mg, ejemplos 6C y D).

El primer pico eluido se separó adicionalmente mediante HPLC quiral preparatoria para proporcionar rel-3-cloro-2'-[2-(1-ciclopropil-1-hidroxietil)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 6A, 29,3 mg, ee = 95,3 %) y rel-3-cloro-2'-[2-(1-ciclopropil-1-hidroxietil)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 6B, 32,3 mg, ee = 98,7 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 6A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 539,90. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,11 (td, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,42 – 1,36 (m, 1H), 0,49 – 0,46 (m, 1H), 0,41 – 0,37 (m, 2H), 0,13 – 0,12 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,30, -122,33.

Ejemplo 6B:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 540,10. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,10 (td, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,44 – 1,38 (m, 1H), 0,49 – 0,46 (m, 1H), 0,41 – 0,37 (m, 2H), 0,13 – 0,12 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,16, -122,31, -122,33.

El segundo pico eluido anterior se separó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar rel-3-cloro-2'-[2-(1-ciclopropil-1-hidroxietil)pirimidina-4-il]-4-[(3, 5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 6C, 28,0 mg, ee = 99,5 %) y rel-3-cloro-2'-[2-(1-ciclopropil-1-hidroxietil)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 6D, 28,8 mg, ee = 95,1 %) como sólido blanco.

Ejemplo 6C:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 540,2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,10 (td, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,94 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 0,48 –

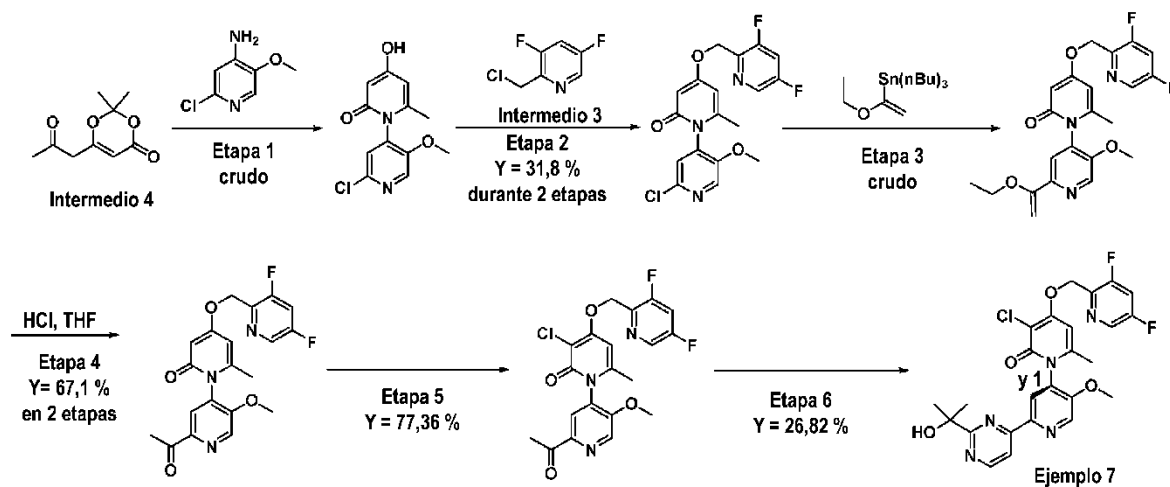
0,44 (m, 1H), 0,40 – 0,38 (m, 2H), 0,13 – 0,12 (m, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,16, -122,32, -122,34.

Ejemplo 6D:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 540,2$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,10 (td, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,94 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,44 – 1,38 (m, 1H), 0,50 – 0,48 (m, 1H), 0,39 – 0,34 (m, 2H), 0,13 – 0,12 (m, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,16, -122,31, -122,33.

Ejemplo 7

10



Etapa 1: Preparación de 2'-cloro-4-hidroxi-5'-metoxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2,2-dimetil-6-(2-oxopropil)-1,3-dioxin-4-ona (1,16 g, 6,31 mmol, 1,00 equiv) en 1,4-dioxano (17 ml) se le añadió 2-cloro-5-metoxipiridina-4-amina (1,00 g, 6,31 mmol, 1,00 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 90 °C bajo una atmósfera de

nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se le añadió H_2SO_4 (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se le añadió H_2O (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml). La torta de filtración se concentró a presión reducida para proporcionar 2'-cloro-4-hidroxi-5'-metoxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (990 mg, crudo) como un sólido amarillo marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 267,1$.

Etapas 2: Preparación de 2'-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-metoxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2'-cloro-4-hidroxi-5'-metoxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (990 mg, crudo) y 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina (911 mg, 5,57 mmol, 1,50 equiv) en DMF (20 ml) se le añadieron 18-corona-6 (10 mg, 0,04 mmol, 0,01 equiv) y K_2CO_3 (1,54 g, 11,14 mmol, 3,00 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 2'-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-metoxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (790 mg, 31,8 % en 2 etapas) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 394,0$.

Etapla 3: Preparación de 4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(1-etoxietenil)-5'-metoxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2'-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-metoxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (790 mg, 2,01 mmol, 1,00 equiv) y tributil(1-

- 5 etoxietenil)estannano (1,45 g, 4,01 mmol, 2,00 equiv) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (141 mg, 0,20 mmol, 0,10 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con EA (2 x 20 ml).
- 10 El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(1-etoxietenil)-5'-metoxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (860 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430,0$.

Etapla 4: Preparación de 2'-acetil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-metoxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

- 15 A una solución agitada de 4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(1-etoxietenil)-5'-metoxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (860 mg, crudo) en THF (10 ml) se le añadió HCl (0,20 ml, 6,59 mmol, 28,27 equiv) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se basificó con
- 20 solución saturada de carbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 2'-acetil-4-[(3,5-

difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-metoxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (540 mg, 67,1 % en 2 etapas) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 402,0$.

Etapas 5: Preparación de 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-metoxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

5 A una solución agitada de 2'-acetil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-metoxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (500 mg, 1,25 mmol, 1,00 equiv) y NCS (175 mg, 1,31 mmol, 1,05 equiv) en MeCN (10 ml) se le añadieron ácido 2,2-dicloroacético (16 mg, 0,12 mmol, 0,10 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó
10 mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-metoxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (420 mg, 77,36 %). LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 436,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,16 –
15 8,03 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,48 (d, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

Etapas 6: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5'-metoxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

 Una solución de 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-metoxi-
20 6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (370 mg, 0,85 mmol, 1,00 equiv.) en DMF-DMA (3 ml) se agitó durante 12 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. A la mezcla anterior en DMF

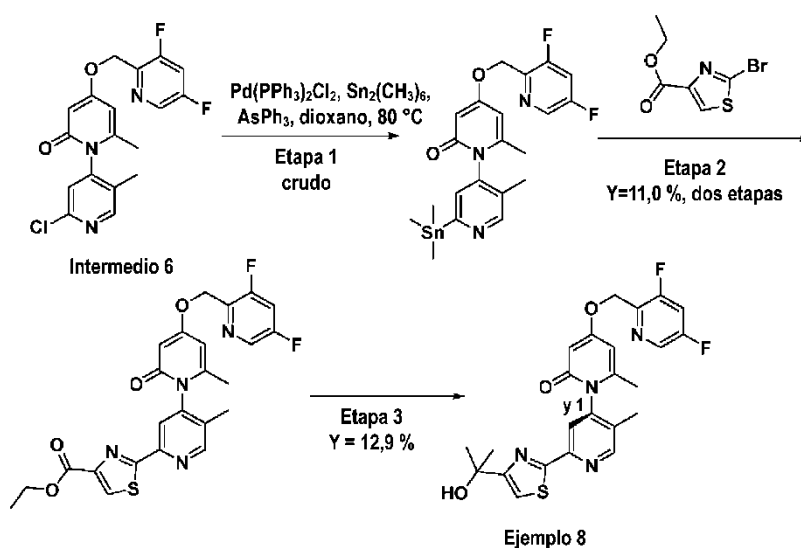
(5 ml) se le añadió clorhidrato de 2-hidroxi-2-metilpropanimidamida (353 mg, 2,55 mmol, 3,00 equiv) y K_2CO_3 (587 mg, 4,25 mmol, 5,00 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas adicionales a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla

5 se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparatoria para proporcionar fracciones puras. Las fracciones puras se concentraron al vacío y después se liofilizaron para proporcionar 3-cloro-

10 4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5'-metoxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (120,9 mg, 26,82 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 529,90$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,10 (ddd, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,53 (d, 6H). ^{19}F NMR

15 (377 MHz, DMSO) δ -120,16, -122,38.

Ejemplo 8



Etapa 1: Preparación de 4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

5 A una mezcla de 2'-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,10 g, 2,91 mmol, 1,00 equiv) y hexametildistanano (1,14 g, 3,48 mmol, 1,20 equiv) en dioxano (20 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,41 g, 0,58 mmol, 0,20 equiv) y AsPh₃ (0,18 g, 0,58 mmol, 0,20 equiv) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C bajo una

10 atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 508,1.

Etapa 2: Preparación de 2-(4-bromo-2-cloro-3-fluoro-5-metilfenoximetil)-3,5-difluoropiridina:

15 A la última etapa de la mezcla de reacción se le añadió 2-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (680 mg, 2,91 mmol, 1,00 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,41 g,

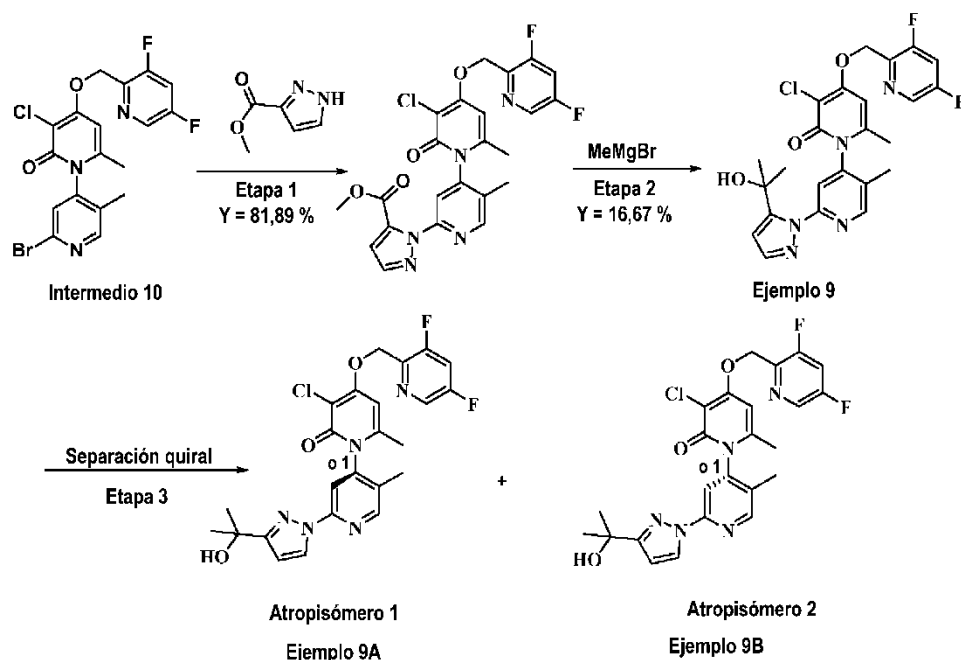
0,58 mmol, 0,20 equiv) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó en primer lugar mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar un producto crudo (300 mg). El producto crudo (300 mg) se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa y las fracciones puras se concentraron para proporcionar 2-{4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2,5'-dimetil-6-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (160 mg, 11,0 %, dos etapas) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 499,0$.

10 **Etapas 3: Preparación de 4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5',6 -dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

A una mezcla de 2-{4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2,5'-dimetil-6-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (160 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv) en THF (5 ml) se le añadió CH_3MgBr en THF (1,0 ml, 0,96 mmol, 3,00 equiv, 1M) gota a gota a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con MeOH (1 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó directamente por HPLC preparativa, y las fracciones puras se concentraron y liofilizaron para proporcionar 4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (20 mg, 12,9 %) como sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 485,0$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,11-8,06 (m, 1H), 7,91 (s, 1H),

7,53 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,22 (s, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,29, -122,43.

Ejemplo 9, 9A, 9B



5

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2-oxo-2H-[1,4'-bipiridina]-2'-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo:

A una solución agitada de 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (200 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv) y 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (110 mg, 0,88 mmol, 2,00 equiv) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadieron K_2CO_3 (121 mg, 0,88 mmol, 2,00 equiv), CuI (17 mg, 0,09 mmol, 0,20 equiv) y N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (25 mg, 0,18 mmol, 0,40 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se purificó

15

directamente mediante cromatografía inversa combiflash. Las fracciones puras se concentraron al vacío para proporcionar 1-(3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2-oxo-2H-[1,4'-bipiridina]-2'-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (180 mg, 81,89 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 502,10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (d, 1H), 8,67 – 8,58 (m, 2H), 8,14 – 8,05 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Etapas 2: Preparación de 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,30 mmol, 1,00 equiv) en THF (8 ml) se le añadió MeMgBr (3 ml, 2,99 mmol, 10,00 equiv, 1 M en THF) gota a gota a -30 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con NH₄Cl (ac.) a temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida reversa para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa. Las fracciones puras se concentraron al vacío y después se liofilizaron para proporcionar 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (25 mg, 16,67 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 502,14 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, 1H), 8,57 – 8,49 (m,

2H), 8,14 – 8,05 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,11 (s, 1H), 2,01 (d, 6H), 1,48 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,15, -122,32.

Etapas 3: Preparación de rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

El racemato 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (80 mg) se separó mediante HPLC preparatoria quiral. La fracción pura se concentró a presión reducida para proporcionar rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 9A, 34 mg, ee =100 %) y rel-3-cloro-4- ((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 9B, 32,9 mg, ee=100 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 9A:

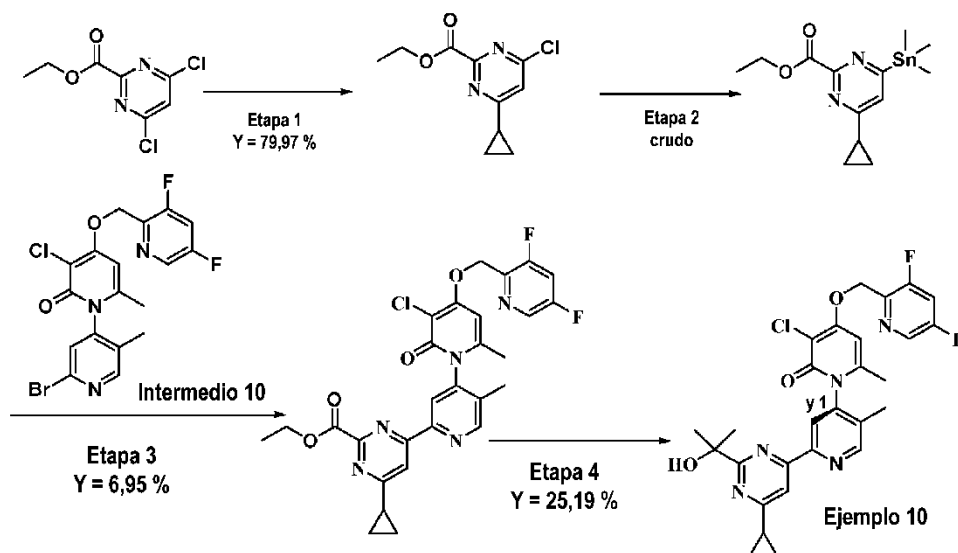
LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 502,2$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,48 (d, 2H), 5,09 (s, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,15, -120,17, -120,34, -122,37.

Ejemplo 9B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 502,2$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,56

(d, 1H), 5,48 (d, 2H), 5,09 (s, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,15, -120,17, -120,34, -122,37.

Ejemplo 10



5

Etapa 1: Preparación de 4-cloro-6-ciclopropilpirimidina-2-carboxilato de etilo:

A una solución agitada de 4,6-dicloropirimidina-2-carboxilato de etilo (500 mg, 2,262 mmol, 1,00 equiv) y ácido ciclopropilborónico (194,30 mg, 2,262 mmol, 1 equiv) en tolueno (5 ml) y H_2O (0,5 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (37,48 mg, 0,068 mmol, 0,03 equiv) y Cs_2GC_3 (1474,03 mg, 4,524 mmol, 2 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con agua (2 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-cloro-6-

15

ciclopropilpirimidina-2-carboxilato de etilo (410 mg, 79,97 %) como un aceite amarillo.

MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 227,0$

Etapla 2: Preparación de 4-ciclopropil-6-(trimetilestannil)pirimidina-2-carboxilato de etilo:

5 A una solución agitada de 4-cloro-6-ciclopropilpirimidina-2-carboxilato de etilo (400 mg, 1,765 mmol, 1,00 equiv) y Sn_2Me_6 (636,01 mg, 1,942 mmol, 1,10 equiv) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (247,74 mg, 0,353 mmol, 0,2 equiv) y AsPh_3 (162,13 mg, 0,529 mmol, 0,3 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo una

10 atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 357,0$

Etapla 3: Preparación de 4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-6-ciclopropilpirimidina-2-carboxilato de etilo:

15 A una solución agitada de 4-ciclopropil-6-(trimetilestannil)pirimidina-2-carboxilato de etilo (630 mg, 1,775 mmol, 1,00 equiv) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió 2'-bromo-3-cloro-4- [(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (405,19 mg, 0,887 mmol, 0,50 equiv) y AsPh_3 (108,68 mg, 0,355 mmol, 0,2 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (373,66 mg, 0,532 mmol, 0,3 equiv) a temperatura ambiente bajo

20 una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 días a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

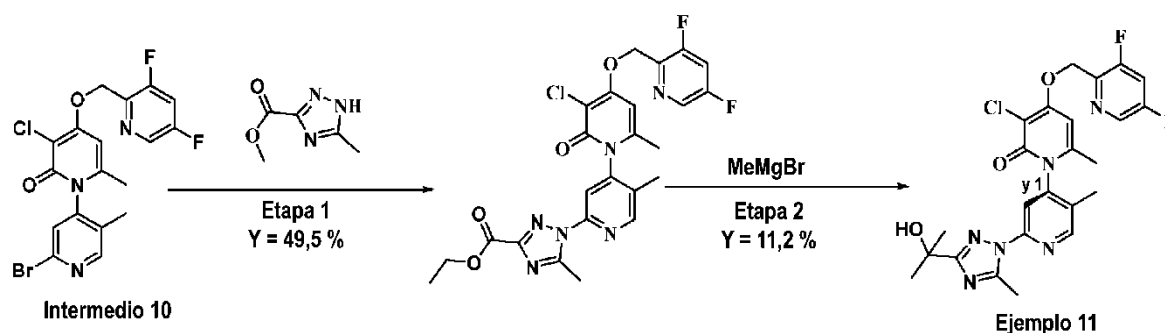
TLC preparatoria (PE/EA 1:1) para proporcionar 4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-6-ciclopropilpirimidina-2-carboxilato de etilo (70 mg, 6,95 %) como un sólido amarillo. MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 568,3

Etapas 4: Preparación de 3-cloro-2'-[6-ciclopropil-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-

bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-6-ciclopropilpirimidina-2-carboxilato de etilo (70 mg, 0,123 mmol, 1,00 equiv) en THF (1 ml) se le añadió MeMgBr (44,09 mg, 0,369 mmol, 3 equiv) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat. (ac.) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo (60 mg) se purificó por HPLC preparativa para obtener 3-cloro-2'-[6-ciclopropil-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (17,2 mg, 25,19 %) como un sólido blanco. MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 554,1 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,58 – 5,41 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,18 – 1,08 (m, 4H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,10, -120,13, -122,24, -122,27.

Ejemplo 11



Etapa 1: Preparación de 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-5-metil-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo:

5 Una mezcla de 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (400 mg, 0,876 mmol, 1,00 equiv), 5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (271,8 mg, 1,752 mmol, 2 equiv), K₂CO₃ (242,12 mg, 1,752 mmol, 2 equiv), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (249,18 mg, 1,752 mmol, 2,00 equiv) y CuI (41,7 mg, 0,220 mmol, 0,25 equiv) en 1,4-dioxano

10 (6 ml) se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en 20 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el

15 filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-5-metil-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (240 mg, Y = 49,03 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 531,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,60 (d,

1H), 8,10 (t, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,35 (q, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,32 (t, 3H).

Etapas 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1,2,4-triazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

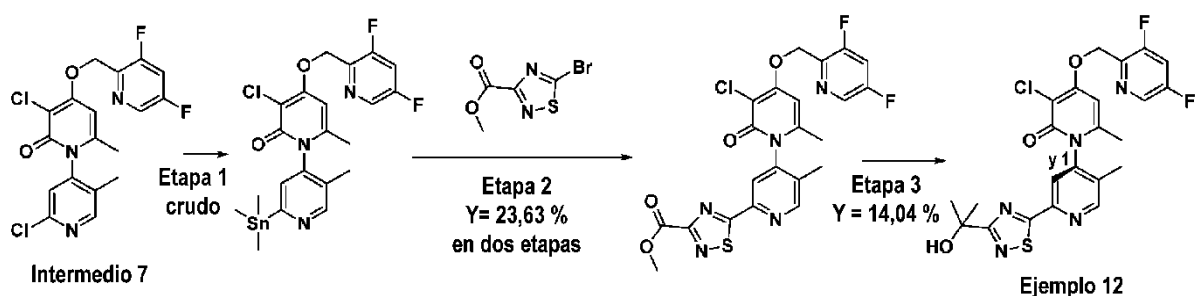
5 A una solución agitada de 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-5-metil-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,377 mmol, 1,00 equiv) en THF (10 ml) se le añadió bromo(metil)magnesio (3,77 ml, 10 equiv, 1M en THF) gota a gota a -30 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La reacción se monitoreó

10 mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-

15 difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxiopropano-2-il)-5-metil-1,2,4-triazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (22,4 mg, Y = 11,2 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 517,25. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,14-8,07 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,15 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,51 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,127, -120,151,

20 -122,289, -122,313.

Ejemplo 12



Etapa 1: Preparación de 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2'-(trimetilestanil)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

5 A una solución de 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (500 mg, 1,213 mmol, 1,00 equiv) y hexametildistanano (476,88 mg, 1,456 mmol, 1,2 equiv) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (170,27 mg, 0,243 mmol, 0,2 equiv) y AsPh₃ (74,29 mg, 0,243 mmol, 0,2 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de

10 nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 542,1.

Etapa 2: Preparación de 5-(3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2-oxo-2H-[1,4'-bipiridina]-2'-il)-1,2,4-tiadiazol-3-carboxilato de metilo:

15 Se añadieron 5-bromo-1,2,4-tiadiazol-3-carboxilato de metilo (136,16 mg, 0,611 mmol, 0,50 equiv), CuI (232,52 mg, 1,221 mmol, 1 equiv) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (171,39 mg, 0,244 mmol, 0,2 equiv) a la solución de reacción (100 % de rendimiento asumido) en la etapa anterior a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La

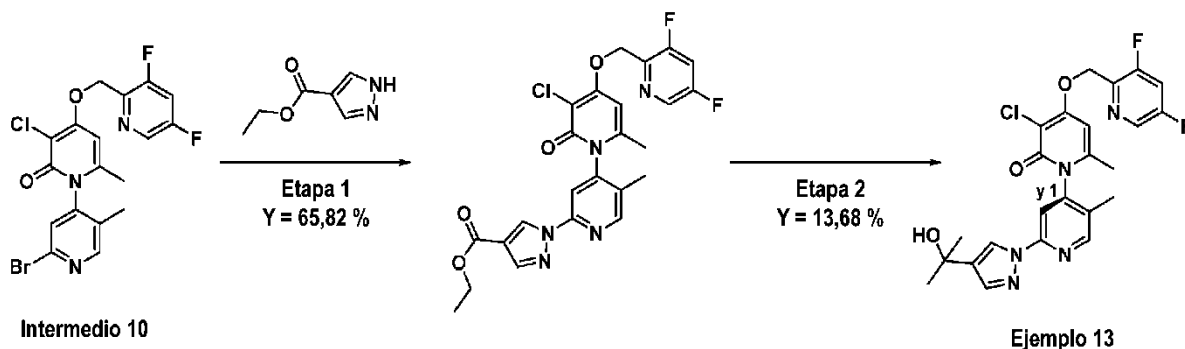
20 reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura

ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 5-(3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2-oxo-2H-[1,4'-bipiridina]-2'-il)-1,2,4-tiadiazol-3-carboxilato de metilo (150 mg, 23,63 %, durante dos etapas) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 520,0$.

Etapas 3: Preparación de 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 5-(3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2-oxo-2H-[1,4'-bipiridina]-2'-il)-1,2,4-tiadiazol-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,289 mmol, 1 equiv) en THF (5 ml) se le añadió CH_3MgBr (0,58 ml, 0,578 mmol, 2 equiv, 1 M en THF) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto crudo (50 mg). El producto crudo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (21,3 mg, 14,04 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 520,1$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,85 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (td, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,46 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,31, -122,33.

Ejemplo 13



5 **Etapa 1: Preparación de 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-4-carboxilato de etilo:**

A una solución agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (300 mg, 0,766 mmol, 1 equiv), 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (215 mg, 1,534 mmol, 2,00 equiv), K₂CO₃ (212 mg, 1,534 mmol, 2,00 equiv) y CuI

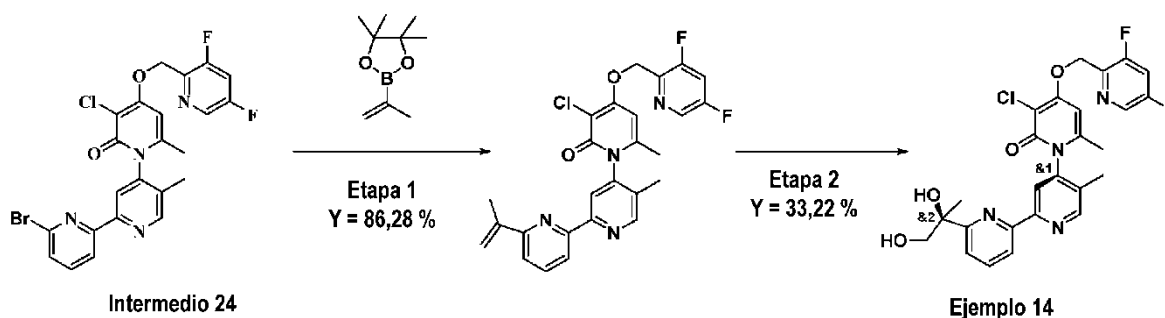
10 (36,5 mg, 0,192 mmol, 0,25 equiv) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (218 mg, 1,533 mmol, 2,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

15 de gel de sílice para proporcionar 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-4-carboxilato de etilo (260 mg, 65,82 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 516,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14-8,06 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,50-5,57 (m, 2H), 4,28 (q, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,32 (t, 3H).

Etapla 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[4-(2-hidroxipropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos se añadió 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0,388 mmol, 1 equiv) en THF (5 ml). Después del reemplazo del nitrógeno, la temperatura del sistema de reacción se redujo a -10 °C. A la mezcla anterior se le añadió MeMgBr (4 ml, 34,719 mmol, 10 equiv) gota a gota a -10 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[4-(2-hidroxipropano-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (28,4 mg, 13,68 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 502,10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,15 – 8,05 (m, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 6,82 – 6,77 (m, 1H), 5,48 (d, 2H), 5,05 (s, 1H), 2,06 – 1,96 (m, 6H), 1,47 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,32, -122,34.

Ejemplo 14



Etapa 1: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-[6-(prop-1-en-2-il)piridina-2-il]-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2'-(6-bromopiridina-2-il)-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (150 mg, 0,281 mmol, 1 equiv) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (70,84 mg, 0,422 mmol, 1,5 equiv) en dioxano (2 ml) y H₂O (0,2 ml) se añadieron CsF (85,38 mg, 0,562 mmol, 2 equiv) y Pd(PPh₃)₄ (64,95 mg, 0,056 mmol, 0,2 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NH₄Cl (ac.) saturado (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA 1:1) para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-[6-(prop-1-en-2-il)piridina-2-il]-[1,4'-bipiridina]-2-ona (200 mg, 86,28 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 495,2.

Etapa 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)piridina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

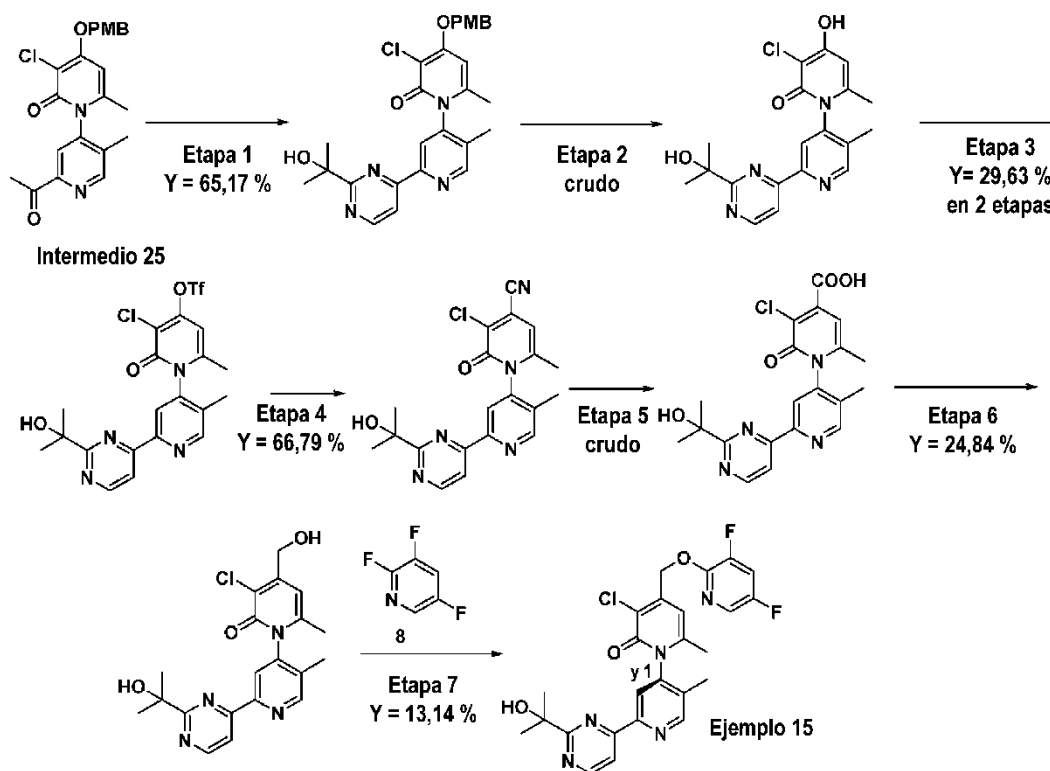
A una solución agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-[6-(prop-1-en-2-il)piridina-2-il]-[1,4'-bipiridina]-2-ona (200 mg, 0,242 mmol, 1 equiv,

60 %) y NMO (56,81 mg, 0,485 mmol, 2,00 equiv) en THF (3 ml) y t-BuOH (1 ml) se le añadieron $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (44,67 mg, 0,121 mmol, 0,50 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó

5 mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró; la torta de filtración se lavó con THF (2 x 3 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa. Esto dio como resultado 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)piridina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (42,6 mg, 33,22 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z):

10 $[M+H]^+ = 529,10$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,59-4,55 (m, 1H), 3,69 – 3,48 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,43 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,12, -120,14, -122,33, -122,35.

Ejemplo 15



Etapa 1: Preparación de 3-cloro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

- 5 A una solución agitada de 2'-acetil-3-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (2 g, 4,84 mmol, 1,00 equiv) en DMF-DMA (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. A una
- 10 solución agitada de la mezcla anterior se le añadió K₂CO₃ (3,35 g, 24,22 mmol, 5 equiv) y clorhidrato de 2-hidroxi-2-metilpropanimidamida (2,01 g, 14,53 mmol, 3 equiv) en DMF (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó

mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa para proporcionar 3-cloro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,6 g, 65,17 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z):

5 $[M+H]^+ = 507,1$.

Eta**pa 2: Preparación de 3-cloro-4-hidroxi-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

A una solución agitada de 3-cloro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,6 g, 3,16 mmol, 1,00 equiv) y TFA (5 ml, 67,32 mmol, 21,33 equiv) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante trituración con éter dietílico (10 ml) para proporcionar 3-cloro-4-hidroxi-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1 g, amarillo semisólido, sal TFA). LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 387,0$.

Eta**pa 3: Preparación de 3-cloro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-4-trifluorometanosulfonato de ilo:**

A una solución agitada de 3-cloro-4-hidroxi-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1 g, 100 % de rendimiento asumido, 2,58 mmol, 1,00 equiv) lutidina (415,6 mg, 3,88 mmol, 1,5 equiv) y DMAP (31,6 mg, 0,26 mmol, 0,1 equiv) en DCM (10 ml) se añadieron Tf_2O (948,2 mg, 3,36 mmol, 1,3 equiv) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una

atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 3-cloro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-4-iltrifluorometanosulfonato (486 mg, 29,63 % en 2 etapas) como un aceite amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 519,0$.

Etapas 4: Preparación de 2-{3-cloro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-4-il}acetonitrilo:

A una solución agitada de 3-cloro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-4-il trifluoroetanosulfonato (360 mg, 0,69 mmol, 1,00 equiv) y $Zn(CN)_2$ (48,89 mg, 0,42 mmol, 0,6 equiv) en DMF (4 ml) se añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (80,17 mg, 0,07 mmol, 0,1 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 2-{3-cloro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-4-il}acetonitrilo (190 mg, 66,79 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 396,0$.

Etapas 5: Preparación de 3-cloro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-4-ácido carboxílico:

A una solución agitada de 3-cloro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-4-carbonitrilo (190 mg, 0,48 mmol, 1,00 equiv) en EtOH (10 ml) se le añadió NaOH (96 mg, 2,40 mmol, 5,00 equiv) en temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2

horas adicionales a 100 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se acidificó usando ácido cítrico. La mezcla resultante se diluyó con EA (3 x 50 ml). La mezcla resultante se lavó con NaCl ac. (50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-cloro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-4-ácido carboxílico (290 mg, crudo) como un sólido blanco, usado sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 415,1.

Etapas 6: Preparación de 3-cloro-4-(hidroximetil)-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 3-cloro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-4-ácido carboxílico (250 mg, 0,603 mmol, 1,00 equiv) en THF (10 ml) se le añadió CDI (117,26 mg, 0,724 mmol, 1,20 equiv) en porciones a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla anterior se añadió a una solución de NaBH₄ (68,40 mg, 1,809 mmol, 3,00 equiv) en THF (10 ml) y H₂O (4 ml) gota a gota durante 5 minutos a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. La reacción se inactivó añadiendo NaHCO₃ (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa para proporcionar 3-cloro-4-(hidroximetil)-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (60 mg, 24,84 %) como un sólido marrón. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 401,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,25 (d, 1H),

6,66 (s, 1H), 5,74 – 5,65 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,60 – 4,50 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

Etapas 7: Preparación de 3-cloro-4-[[[(3,5-difluoropiridina-2-il)oxi]metil]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

5 Una mezcla de 3-cloro-4-(hidroximetil)-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (40 mg, 0,100 mmol, 1 equiv), 2,3,5-trifluoropiridina (26,56 mg, 0,200 mmol, 2 equiv) y Cs_2CO_3 (97,54 mg, 0,300 mmol, 3 equiv) en dioxano (4 ml) se agitó durante 5 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se

10 diluyó con EA (50 ml). La mezcla resultante se lavó con 2 x 50 ml de NaCl (ac.). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar 3-cloro-4-[[[(3,5-difluoropiridina-2-il)oxi]metil]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (7 mg,

15 13,14 %) como un sólido gris. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514,10$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (dd, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,31 – 8,21 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,07 (ddd, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,60 – 5,43 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,52 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -133,74, -134,05.

20 **Ejemplo 16**

A una mezcla agitada de 2'-(6-bromopiridina-2-il)-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (150 mg, 0,281 mmol, 1 equiv), K₂CO₃ (77,68 mg, 0,562 mmol, 2 equiv) y 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (86,57 mg, 0,562 mmol, 2 equiv) en 1,4-dioxano (2,5 ml) y H₂O (0,5 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (22,89 mg, 0,028 mmol, 0,1 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó mediante combi-flash de fase inversa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(6-etenilpiridina-2-il)-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (100 mg, 73,99 %) como un sólido blanco. LC-MS:

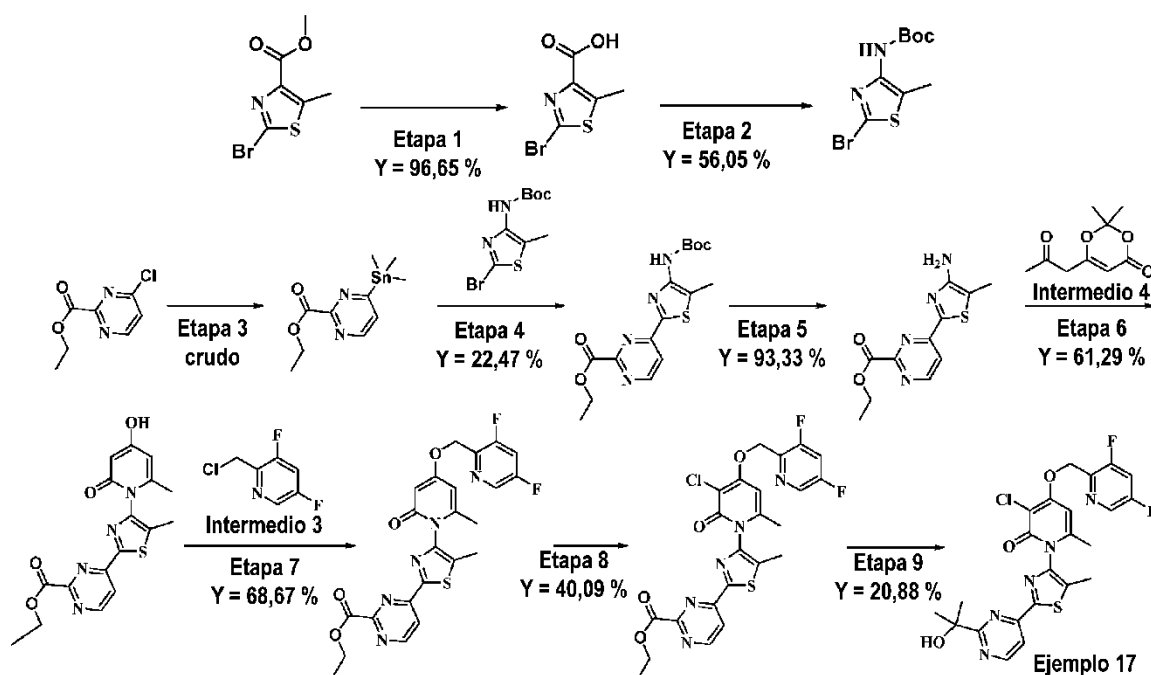
(ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 481,12. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,15 – 8,05 (m, 1H), 8,00 – 7,91 (m, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,47 – 6,37 (m, 1H), 5,56 – 5,45 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

Etapas 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(1,2-dihidroxi)etil]piridina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de NMO (48,72 mg, 0,416 mmol, 2 equiv) y 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(6-etenilpiridina-2-il)-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (100 mg, 0,208 mmol, 1 equiv) en THF (1,5 ml) y t-BuOH (0,5 ml) se le añadió K₂OsO₄·2H₂O (38,31 mg, 0,104 mmol, 0,5 equiv) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con tiosulfato sódico sat. (ac.) (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo (100 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(1,2-dihidroxi)etil]piridina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (46,6 mg, 43,35 %) como un sólido blanco. LC-MS:

(ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 515,12. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,32 – 8,22 (m, 2H), 8,15 – 8,06 (m, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,44 (t, 1H), 4,72 – 4,58 (m, 2H), 3,81 – 3,68 (m, 1H), 3,62 – 3,48 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,136, -120,154, -122,345, -122,364.

Ejemplo 17



Etapa 1: Preparación de 2-bromo-5-metil-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico:

A una solución agitada de 2-bromo-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

5 (5,5 g, 23,297 mmol, 1,00 equiv) en THF (25 ml) se le añadió LiOH (1,12 g, 46,768 mmol, 2,01 equiv) en agua (25 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se acidificó a pH = 4 con HCl conc. La mezcla resultante se extrajo con

10 EtOAc (3 x 100 ml). Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-bromo-5-metil-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (5 g, 96,65 %) como un sólido rojo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 221,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,17 (s, 1H), 2,67 (s, 3H).

Etapla 2: Preparación de N-(2-bromo-5-metil-1,3-tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo:

A una solución agitada de 2-bromo-5-metil-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (5 g, 22,516 mmol, 1,00 equiv) y 2-metilpropan-2-ol (16,69 g, 225,160 mmol, 10,00 equiv) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) se le añadió DPPA (6,82 g, 24,768 mmol, 1,1 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con EA (100 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (3 x 100 ml) y NaCl (ac.) (100 mL). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar N-(2-bromo-5-metil-1,3-tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo (3,7 g, 56,05 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H-56]⁺ = 238,9. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 2,19 (d, 3H), 1,43 (s, 9H).

Etapla 3: Preparación de 4-(trimetilestannil)pirimidina-2-carboxilato de etilo:

A una solución agitada de 4-cloropirimidina-2-carboxilato de etilo (1,5 g, 8,039 mmol, 1,00 equiv) y Sn₂Me₆ (6,58 g, 20,084 mmol, 2,50 equiv) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,69 g, 2,412 mmol, 0,30 equiv) y AsPh₃ (0,49 g, 1,608 mmol, 0,2 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con 5 x 100 ml de agua y NaCl (ac.) (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 317,0

Etapas 4: Preparación de 4-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}pirimidina-2-carboxilato:

A una solución agitada de 4-(trimetilestannil)pirimidina-2-carboxilato de etilo (2,5 g, 7,938 mmol, 1,00 equiv) y N-(2-bromo-5-metil-1,3-tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo (1,86 g, 6,350 mmol, 0,8 equiv) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió CuI (1,51 g, 7,938 mmol, 1 equiv) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,11 g, 1,588 mmol, 0,2 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla de reacción se repartió entre EA (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml), la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}pirimidina-2-carboxilato de etilo (650 mg, 22,47 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H-56]⁺ = 309,1.

Etapas 5: Preparación de 4-(4-amino-5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo:

A una solución agitada de 4-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}pirimidina-2-carboxilato de etilo (650 mg, 1,784 mmol, 1 equiv) en DCM (2 ml) se le añadió HCl(gas) en 1,4-dioxano (2 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con EA (100 ml). La mezcla

resultante se lavó con agua (3 x 100 ml). Se secó sobre Na₂SO₄anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-amino-5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo (440 mg, 93,33 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 265,1.

5 **Etapla 6: Preparación de 4-[4-(4-hidroxi-2-metil-6-oxopiridina-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-2-il]pirimidina-2-carboxilato de etilo:**

Una solución de 4-(4-amino-5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo (440 mg, 1,665 mmol, 1 equiv) y 2,2-dimetil-6-(2-oxopropil)-1,3-dioxin-4-ona (613,27 mg, 3,330 mmol, 2 equiv) en dioxano (5 ml) se agitó durante 3 horas a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. A la mezcla anterior se le añadió H₂SO₄ (163,28 mg, 1,665 mmol, 1 equiv) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a 90 °C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida.

15 A la mezcla resultante se le añadió H₂O (25 ml) y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con Et₂O (3 x 50 ml). Esto dio como resultado 4-[4-(4-hidroxi-2-metil-6-oxopiridina-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-2-il]pirimidina-2-carboxilato de etilo (380 mg, 61,29 %) como un sólido amarillo.

20 **Etapla 7: Preparación de 4-(4-{4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2-metil-6-oxopiridina-1-il}-5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo:**

A una solución agitada de 4-[4-(4-hidroxi-2-metil-6-oxopiridina-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-2-il]pirimidina-2-carboxilato de etilo (380 mg, 1,020 mmol, 1 equiv) y 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina (417,22 mg, 2,550 mmol, 2,5 equiv) en DMF (10 ml)

se le añadió 18-corona-6 (80,91 mg, 0,306 mmol, 0,3 equiv) y K_2CO_3 (423,08 mg, 3,060 mmol, 3 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó

5 mediante LCMS. La mezcla de reacción se repartió entre EA (100 ml) y agua (100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (200 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . La solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-(4-{4-[(3,5-
difluoropiridina-2-il)metoxi]-2-metil-6-oxopiridina-1-il}-5- metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidina-
10 2-carboxilato de etilo (350 mg, 68,67 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 500,1$.

Etapas 8: Preparación de 4-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-5-metil-1,3 -tiazol-2-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo:

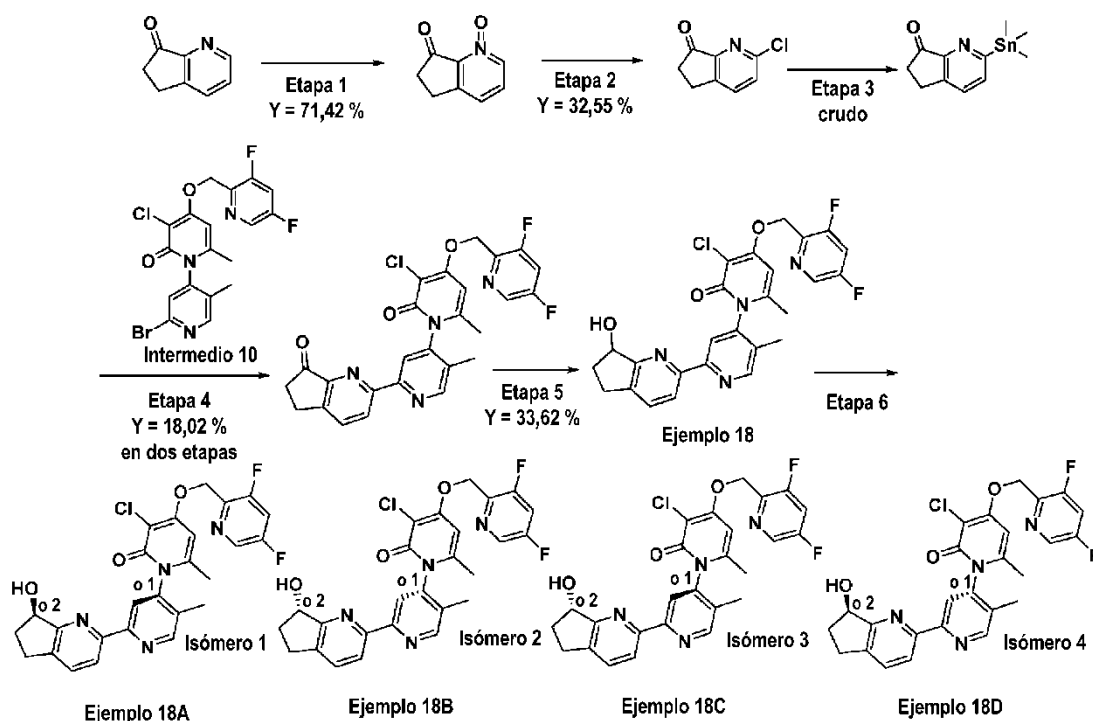
A una solución agitada de 4-(4-{4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2-metil-6-
15 oxopiridina-1-il}-5-metil-1,3- tiazol-2-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo (350 mg, 0,701 mmol, 1 equiv) y NCS (121,64 mg, 0,911 mmol, 1,3 equiv) en IPA (5 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de
20 reacción se repartió entre EA (10 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo (300 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-(4-{3-cloro-4-
[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina- 1-il}-5-metil-1,3-tiazol-2-

il)pirimidina-2-carboxilato de etilo (150 mg, 40,09 %) como un aceite amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 534,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,11 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,18 – 8,04 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,52 (d, 2H), 4,44 (q, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,38 (t, 3H).

5 **Etapas 9: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-{2-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5-metilo-1,3-tiazol-4-il}-6-metilpiridina-2-ona:**

A una solución agitada de 4-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo (150 mg, 0,281 mmol, 1 equiv) en THF se le añadió MeMgBr (335,00 mg, 2,810 mmol, 10 equiv) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con MeOH a 0 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo (150 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-{2-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-il}-6-metilpiridina-2-ona (30,5 mg, 20,88 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 520,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,17 – 8,04 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,52 (d, 2H), 5,17 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,05 (d, 3H), 1,57 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,21, -120,24, -122,44, -122,46.

20 **Ejemplo 18A, 18B, 18C, 18D**



Etapa 1: Preparación de 5H,6H-1λ⁵-ciclopenta[b]piridina-1,7-diona:

A una solución agitada de 5H,6H-ciclopenta[b]piridina-7-ona (5 g, 37,552 mmol, 1,00 equiv) en DCM (150 ml) se le añadió m-CPBA (12,96 g, 75,104 mmol, 2,00 equiv) en porciones a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 5H,6H-1λ⁵-ciclopenta[b]piridina-1,7-diona (4 g, 71,42 %) como un sólido negro. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 150,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 3,02 (t, 2H), 2,64 (t, 2H).

Etapla 2: Preparación de 2-cloro-5H,6H-ciclopenta[b]piridina-7-ona:

A una solución agitada de 5H,6H-1lambda5-ciclopenta[b]piridina-1,7-diona (3,5 g, 23,466 mmol, 1,00 equiv) en DCE (80 ml) se le añadió POCl₃ (17,99 g, 117,330 mmol, 5 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La

5 mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2-cloro-5H,6H-ciclopenta[b]piridina-7-ona (1,28 g, 32,55 %) como un

10 sólido negro. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 168,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 3,09 (t, 2H), 2,71(t, 2H).

Etapla 3: Preparación de 2-(trimetilestannil)-5H,6H-ciclopenta[b]piridina-7-ona:

Una mezcla de 2-cloro-5H,6H-ciclopenta[b]piridina-7-ona (250 mg, 1,492 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (209,41 mg, 0,298 mmol, 0,20 equiv),

15 AsPh₃ (91,36 mg, 0,298 mmol, 0,2 equiv) y Sn₂Me₆ (488,74 mg, 1,492 mmol, 1 equiv) en dioxano (8 ml) se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 298,0.

20 **Etapla 4: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-{7-oxo-5H,6H-ciclopenta[b]piridina-2- il}-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

Se añadió 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (328,67 mg, 0,719 mmol, 0,6 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (168,39 mg,

0,240 mmol, 0,20 equiv) y CuI (228,44 mg, 1,199 mmol, 1 equiv) a la solución de reacción en la etapa anterior a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EA (200 ml), se lavó con 3 x 150 ml de NaHCO₃ sat. (ac.). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida. Y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-{7-oxo-5H,6H-ciclopenta[b]piridina-2-il}-[1,4'-bipiridina]-2-ona (110 mg, 18,02 %, durante dos etapas) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 508,8. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ 8,71 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

Etapa 5: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-{7-hidroxi-5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridina-2-il}-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-{7-oxo-5H,6H-ciclopenta[b]piridina-2-il}-[1,4'-bipiridina]-2-ona (400 mg, 0,786 mmol, 1 equiv) en THF (10 ml) se le añadió NaBH₄ (59,47 mg, 1,572 mmol, 2 equiv) en porciones a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat. (ac.) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de

sílice para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-{7-hidroxi-5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridina-2-il}-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (135 mg, 33,62 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 510,8$.

Etapas 6: Preparación de rel-(R)-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(7-

5 **hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-2-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona, rel-(R)-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-2-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona, rel-(R)-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-2-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-(R)-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-2-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

Se aisló 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-{7-hidroxi-5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridina-2-il}-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (135 mg, 0,264 mmol, 1 equiv) mediante HPLC preparativa para proporcionar 2 picos. El primer pico (53 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el ejemplo 18A (18,3 mg) y el ejemplo 18B (16,9 mg) como sólido blanco. El segundo pico (45 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el ejemplo 18C (14,1 mg) y el ejemplo 18D (14,3 mg) como sólido blanco.

Ejemplo 18A:

20 LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 510,80$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 – 8,01 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,42 (d, 1H), 5,07 – 4,93 (m, 1H), 3,05 – 2,91 (m, 1H),

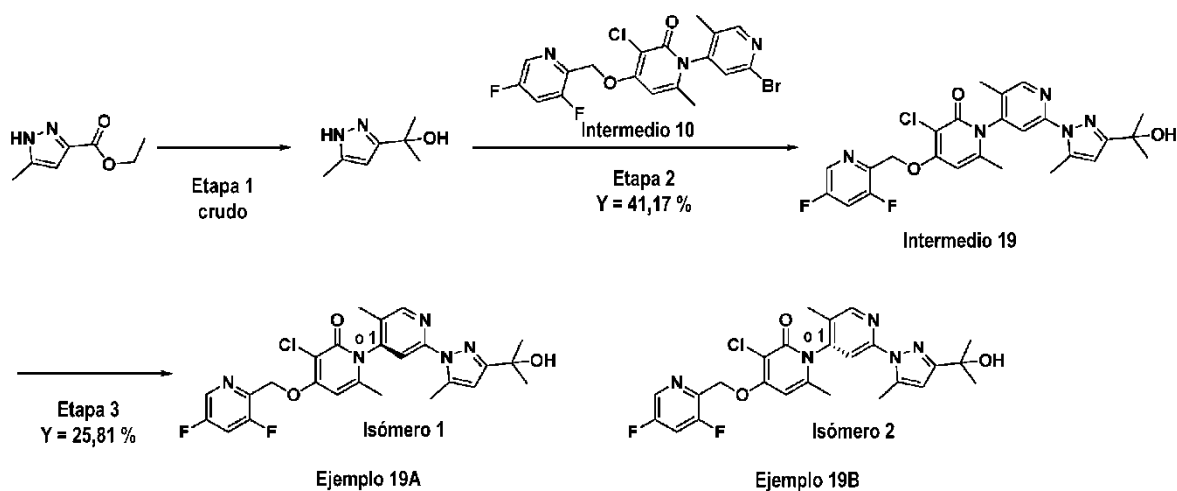
2,88 – 2,71 (m, 1H), 2,45 – 2,33 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,91 – 1,78 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,15, -120,17, -122,34, -122,36.

Ejemplo 18B: LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 510,85$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 – 8,02 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,49 (d, 2H), 5,41 (d, 1H), 5,06 – 4,92 (m, 1H), 3,04 – 2,93 (m, 1H), 2,87 – 2,74 (m, 1H), 2,46 – 2,34 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,91 – 1,79 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,15, -120,17, -122,36, -122,37.

Ejemplo 18C: LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 510,85$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 – 8,05 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,49 (d, 2H), 5,37 (d, 1H), 5,02 – 4,93 (m, 1H), 3,06 – 2,94 (m, 1H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,45 – 2,33 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,93 – 1,82 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,16, -122,34, -122,36.

Ejemplo 18D: LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 510,85$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 – 8,06 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,49 (d, 2H), 5,39 (d, 1H), 5,02 – 4,93 (m, 1H), 3,06 – 2,94 (m, 1H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,45 – 2,33 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,91 – 1,86 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,12, -120,15, -122,31, -122,33.

Ejemplo 19A, 19B



Etapa 1: Preparación de 2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol:

A una solución agitada de 5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (3 g, 19,459 mmol, 1 equiv) en THF (100 ml) se le añadieron MeMgBr (97,30 ml, 97,295 mmol, 5 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno.

La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con NH_4Cl (ac.) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x 1 l), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo 2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol (2,9 g, 88,24 %) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 141,09$.

Etapa 2: Preparación de 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de 2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol (184,18 mg, 1,314 mmol, 2 equiv), K_2CO_3 (181,58 mg, 1,314 mmol, 2 equiv) y 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (300 mg, 0,657 mmol, 1,00 equiv) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadieron (1S,2S)-N1,N2-

dimetilciclohexano-1,2-diamina (37,38 mg, 0,263 mmol, 0,4 equiv) y CuI (25,02 mg, 0,131 mmol, 0,2 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se vertió en agua (100 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 240 mg de producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (140 mg, 41,17 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 516,1.

Etapas 3: Preparación de rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

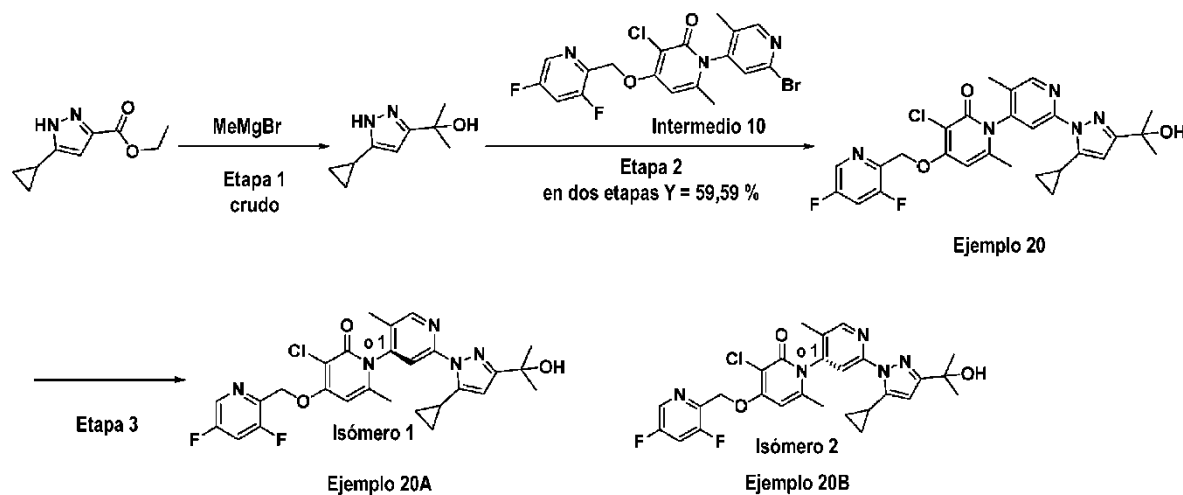
El racemato (3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (140 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**Ejemplo 19A**, 27,7 mg) y rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**Ejemplo 19B**, 35,0 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 19A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 516,1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,16 – 8,05 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,48 (d, 2H), 4,98 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,44 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,155, -120,173, -122,342, -122,361.

Ejemplo 19B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 516,1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,16 – 8,05 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,48 (d, 2H), 4,98 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,44 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,150, -120,176, -122,336, -122,362.

Ejemplo 20A, 20B**15 Etapa 1: Preparación de 2-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol:**

A una solución agitada de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (500 mg, 2,775 mmol, 1 equiv) en THF (10 ml) se le añadió bromo(metil)magnesio (13,87 ml, 5

equiv, 1 M en THF) gota a gota a -30 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol (517 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 167,2.

Etapas 2: Preparación de racemato 3-cloro-2'-[5-ciclopropil-3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Una mezcla de 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (300 mg, 0,657 mmol, 1 equiv), 2-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol (218,39 mg, 1,314 mmol, 2 equiv), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (186,89 mg, 1,314 mmol, 2 equiv), K₂CO₃ (181,58 mg, 1,314 mmol, 2 equiv) y CuI (31,28 mg, 0,164 mmol, 0,25 equiv) en 1,4-dioxano (3 ml) se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 10 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto crudo, que se purificó

adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-2'-[5-ciclopropil-3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (230 mg, 59,59 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 542,2$.

- 5 **Etapla 3: Preparación de rel-3-cloro-2'-[5-ciclopropil-3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi] -5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 20A) y rel-3-cloro-2'-[5-ciclopropil-3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 20B):**

- 10 El racemato (230 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el ejemplo 20A (78,4 mg) como un sólido blanco y el ejemplo 20B (90,2 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 20A:

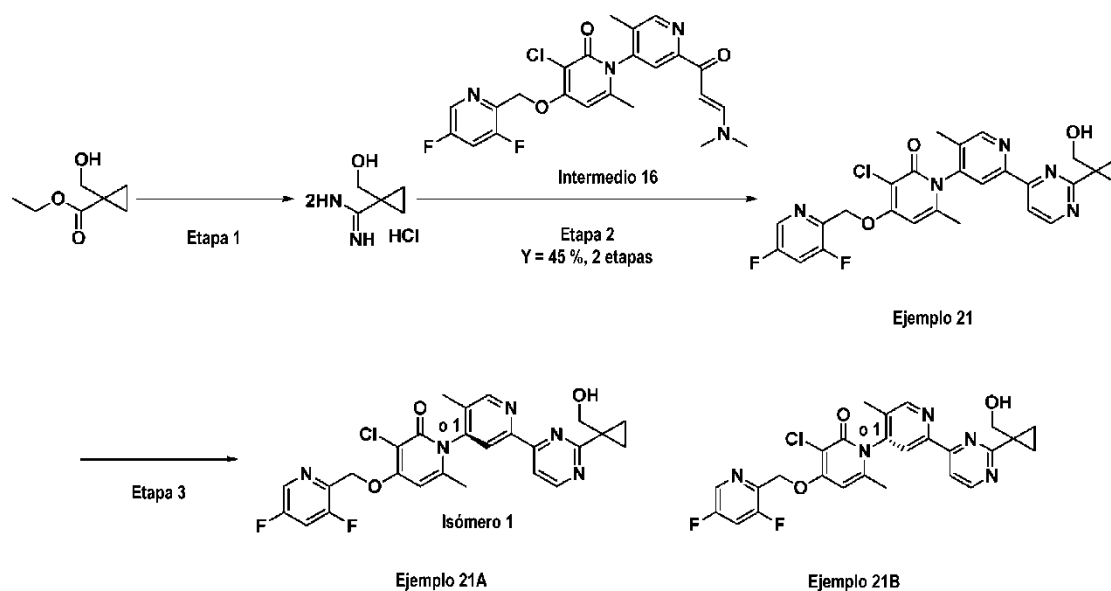
- LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 541,90$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 4,96 (s, 1H), 2,81 – 2,73 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,04 – 0,93 (m, 2H), 0,74 – 0,62 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,17, -122,33, -122,36.

Ejemplo 20B:

- 20 LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 541,90$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,19 – 8,03 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 4,96 (s, 1H), 2,81 – 2,73 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,42 (s,

6H), 1,03 – 0,94 (m, 2H), 0,78 – 0,61 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ - 120,14, -120,17, -122,33, -122,35.

Ejemplo 21A, 21B



5

Etapa 1: Preparación de clorhidrato de 1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboximidamida:

A una mezcla agitada de NH_4Cl (556,54 mg, 10,405 mmol, 5 equiv) en tolueno
 10 (10 ml) se añadió AlMe_3 (5,2 ml, 10,405 mmol, 5 equiv, 2 M en tolueno) gota a gota a
 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 10
 minutos a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y después se agitó a temperatura
 ambiente hasta que no se genere gas. A la mezcla anterior se le añadió una solución
 de 1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (300 mg, 2,081 mmol, 1 equiv)
 15 en tolueno en gotas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante
 una noche adicional a 80 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción

se inactivó mediante la adición de MeOH (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (30 ml). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (15 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado clorhidrato de 1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboximidamida (230 mg, crudo) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (s, 2H), 8,72 (s, 2H), 5,41 (t, 1H), 3,52 (d, 2H), 1,21 – 1,12 (m, 2H), 0,99 – 0,90 (m, 2H).

Etapas 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (150 mg, 0,316 mmol, 1,00 equiv) y clorhidrato de 1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboximidamida (216,33 mg, 1,896 mmol, 6 equiv, 100 % de rendimiento asumido) en IPA (3 ml) se le añadió K₂CO₃ (436,53 mg, 1,896 mmol, 10 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA 1:4) para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (75 mg, 45 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 526,1.

Etapas 3: Preparación de (isómero 1) rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(2-(1-(hidroximetil)ciclopropil)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona e (isómero 2) rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(2-(1-(hidroximetil)ciclopropil)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Se separó 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (70 mg) mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(2-(1-(hidroximetil)ciclopropil)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**Ejemplo 21A**, isómero 1, 18,4 mg, ee=100 %) como un sólido blanco y rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(2-(1-(hidroximetil)ciclopropil)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**Ejemplo 21B**, isómero 2, 19,1 mg, ee=99,1 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 21A:

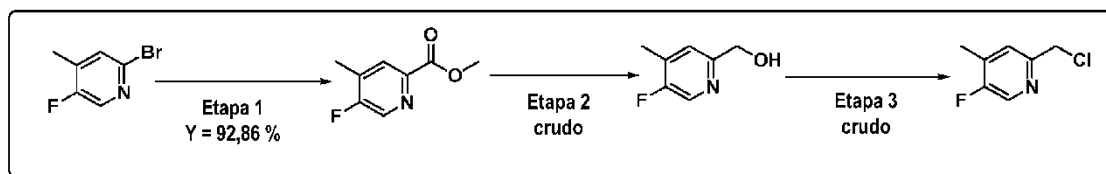
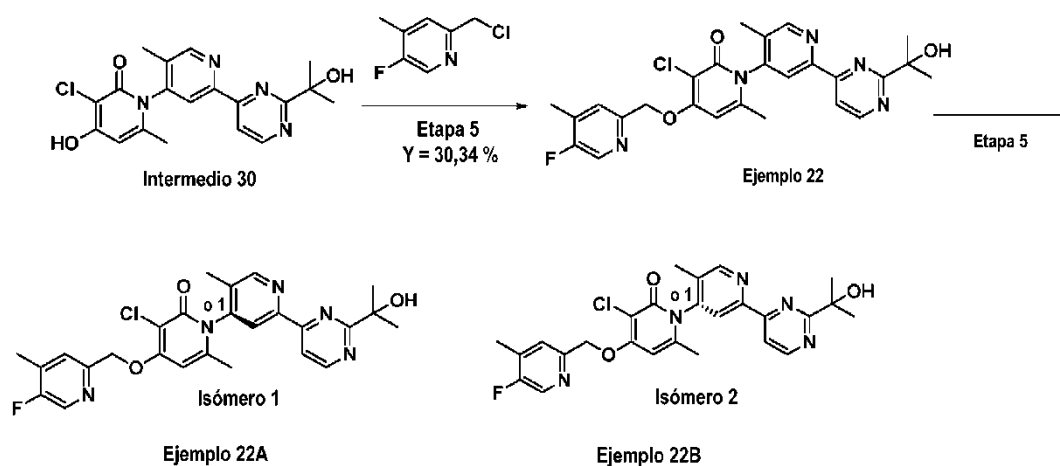
LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 526,15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (t, 2H), 8,62 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 4,56 (t, 1H), 3,97 (d, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,38 – 1,32 (m, 1H), 1,26 – 1,20 (m, 1H), 1,10 – 1,04 (m, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,10, -120,12, -122,31, -122,33.

Ejemplo 21B:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 526,15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (t, 2H), 8,62 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 4,56 (t, 1H), 3,97 (d, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,38 – 1,31 (m, 1H), 1,27 – 1,17

(m, 1H), 1,10 – 1,05 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,10, -120,12, -122,31, -122,32.

Ejemplo 22A, 22B



5

Etapa 1: 5-fluoro-4-metilpiridina-2-carboxilato de metilo:

A una mezcla agitada de 2-bromo-3-fluoro-5-metilpiridina (3,00 g, 15,78 mmol, 1,00 equiv) y DIEA (10,20 g, 78,94 mmol, 5,00 equiv) en MeOH (14 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,58 g, 0,78 mmol, 0,05 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a 110 °C bajo una atmósfera de monóxido de carbono (30 atm). La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de

sílice para proporcionar 3-fluoro-5-metilpiridina-2-carboxilato de etilo (2,48 g, 92,86 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 170,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,58 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Etapla 2: (5-cloro-4-metoxipiridina-2-il)metanol:

- 5 A una solución agitada de 5-fluoro-4-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (1,00 g, 5,91 mmol, 1,00 equiv) en THF (8 ml) y MeOH (2 ml) se le añadió NaBH₄ (1,12 g, 29,56 mmol, 5,00 equiv) en porciones a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS.
- 10 El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo (700 mg) se usó en la siguiente etapa
- 15 directamente sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 142,2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (d, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 5,44 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 2,29 (s, 3H).

Etapla 3: 2-(clorometil)-5-fluoro-4-metilpiridina:

- 20 A una solución agitada de (5-fluoro-4-metilpiridina-2-il)metanol (700 mg, 2,80 mmol, 1,00 equiv) en DCM (6 ml) se le añadió SOCl₂ (1,5 ml) y DMF (362 mg, 2,80 mmol, 1,00 equiv) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto

deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo (838 mg) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 160,0$.

Etapa 4: 3-cloro-4-[(5-fluoro-4-metilpiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de 3-cloro-4-hidroxi-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (500 mg, 1,29 mmol, 1,00 equiv) y 2-(clorometil)-5-fluoro-4-metilpiridina (778 mg, 4,87 mmol, 4,00 equiv) en DMF (4 ml) se le añadieron K_2CO_3 (891 mg, 6,44 mmol, 4,99 equiv) y 18-corona-6 (34 mg, 0,13 mmol, 0,10 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto crudo (280 mg), que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(5-fluoro-4-metilpiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (200 mg, 30,34 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 510,2$.

Etapa 5: rel-3-cloro-4-[(5-fluoro-4-metilpiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(5-fluoro-4-

metilpiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

El racemato (200 mg) se separó mediante HPLC quirál preparativa para proporcionar el **Ejemplo 22A** (73 mg, 99,4 %, ee=100 %) como un sólido blanco y
 5 el **Ejemplo 22B** (69,8 mg, 99,4 %, ee=98,8 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 22A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 510,15$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,38 (d, 2H), 5,25 (s, 1H), 2,35 (d, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,53 (s, 6H).

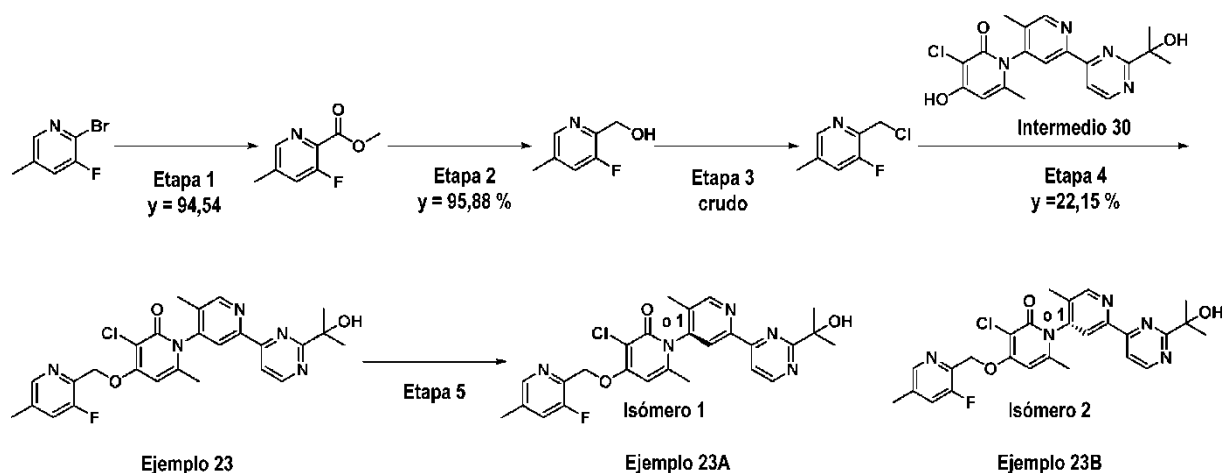
10 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -133,88.

Ejemplo 22B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 510,10$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,83 – 6,78 (m, 1H), 5,38 (d, 2H), 5,25 (s, 1H), 2,35 (d, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,53

15 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -133,88.

Ejemplo 23A, 23B



Etapa 1: Preparación de 3-fluoro-5-metilpiridina-2-carboxilato de metilo:

Una mezcla de 2-bromo-3-fluoro-5-metilpiridina (3 g, 15,788 mmol, 1 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (1,16 g, 1,579 mmol, 0,1 equiv) y DIEA (10,20 g, 78,940 mmol, 5 equiv) en MeOH (30 ml) se agitó durante 3 horas a 110 °C bajo una atmósfera de monóxido de carbono (30 atm). La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-fluoro-5-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (2,54 g, 94,54 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 170,1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,43 – 8,34 (m, 1H), 7,80 – 7,70 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,40 (t, 3H).

Etapa 2: Preparación de (3-fluoro-5-metilpiridina-2-il)metanol:

Se agitó una mezcla de 3-fluoro-5-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (500 mg, 2,956 mmol, 1 equiv) y NaBH₄ (447,32 mg, 11,824 mmol, 4 equiv) en THF (4 ml) y metanol (1 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua a temperatura

ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (3-fluoro-5-metilpiridina-2-il)metanol (400 mg, 95,88 %) como un sólido
 5 amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 142,1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (d, 1H), 7,56-7,43 (m, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,59 – 4,48 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

Etapas 3: Preparación de 2-(clorometil)-3-fluoro-5-metilpiridina:

Una mezcla de (3-fluoro-5-metilpiridina-2-il)metanol (387 mg, 2,742 mmol, 1 equiv), DMF (20,04 mg, 0,274 mmol, 0,1 equiv) y SOCl₂ (1,5 ml, 20,677 mmol, 7,54
 10 equiv) en CH₂Cl₂ (3 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 2- (clorometil)-3-fluoro-5-metilpiridina (638 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 160,0.

Etapas 4: Preparación de 3-cloro-4-[(3-fluoro-5-metilpiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxi 15 **propan-2-il)pirimidina-4-il]-5', 6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

Una mezcla de 2-(clorometil)-3-fluoro-5-metilpiridina (412,55 mg, 2,586 mmol, 2 equiv), 3-cloro-4-hidroxi-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il) pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (500 mg, 1,293 mmol, 1,00 equiv), K₂CO₃ (893,17 mg, 6,465 mmol, 5 equiv) y 18-corona-6 (34,16 mg, 0,129 mmol, 0,1 equiv) en DMF se agitó durante la
 20 noche a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 10 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro.

Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(3-fluoro-5-metilpiridina-2-il) metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (149 mg, 22,15 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 510,1$.

Etapas 5: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3-fluoro-5-metilpiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3-fluoro-5-metilpiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

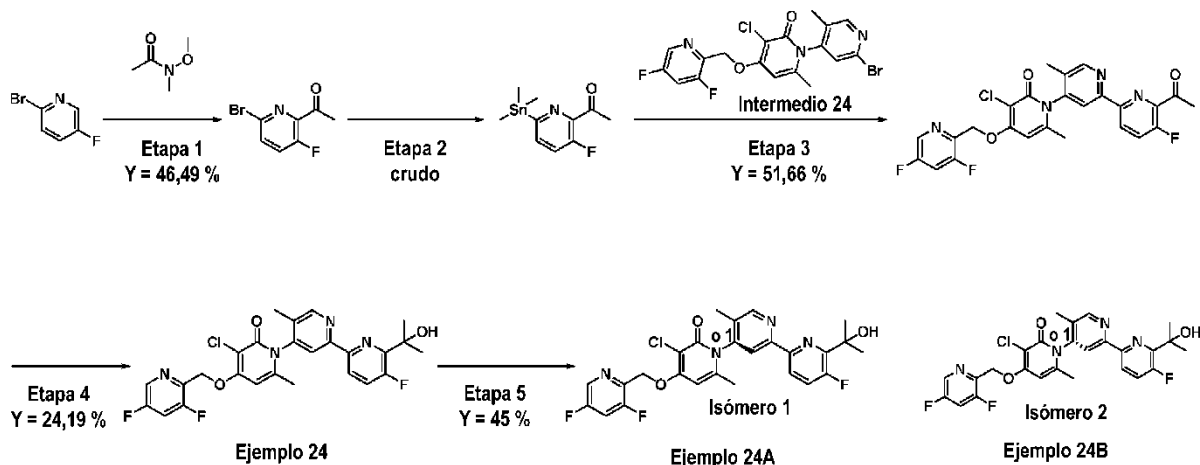
El racemato (149 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 23A** (64,4 mg, 99,2 %, ee=100 %) como un sólido blanco y el **ejemplo 23B** (57,6 mg, 99,5 %, ee=99,8 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 23A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 510,10$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,45 (d, 2H), 5,25 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -126,190.

Ejemplo 23B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 510,10$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,45 (d, 2H), 5,25 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -126,192.

Ejemplo 24A, 24B**5 Etapa 1: Preparación de 1-(6-bromo-3-fluoropiridina-2-il)etanona:**

A una solución agitada de 2-bromo-5-fluoropiridina (20 g, 113,644 mmol, 1 equiv) en Et₂O (500 ml) se añadió t-BuLi (50,00 ml, 125,008 mmol, 1,1 equiv) gota a gota a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota N-metoxi-N-metilacetamida (12,89 g, 125,008 mmol, 1,1 equiv) a la solución anterior a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla agitada se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó añadiendo NH₄Cl (ac.) (500 ml). Se recolectó la fase orgánica. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel

de sílice para proporcionar 1-(6-bromo-3-fluoropiridina-2-il)etanona (12 g, 46,49 %) como un semisólido rojizo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 220,0$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 – 7,95 (m, 1H), 7,94 – 7,85 (m, 1H), 2,58 (s, 3H).

Etapla 2: Preparación de 1-[3-fluoro-6-(trimetilestanil)piridina-2-il]etanona:

5 A una mezcla agitada de 1-(6-bromo-3-fluoropiridina-2-il)etanona (1,2 g, 5,504 mmol, 1 equiv) y Sn_2Me_6 (7,21 g, 22,016 mmol, 4 equiv) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,77 g, 1,101 mmol, 0,2 equiv) y AsPh_3 (0,34 g, 1,101 mmol, 0,2 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó
10 mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en EA (200 ml) y se lavó con 5 x 200 ml de KF (ac.). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-[3-fluoro-6-(trimetilestanil)piridina-2-il]etanona (crudo). El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin
15 purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 304,0$

Etapla 3: Preparación de 1-{6'-acetil-5'-fluoro-5-metil-[2,2'-bipiridina]-4-il}-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il))metoxi]-6-metilpiridina-2-ona:

 A una solución agitada de 1-[3-fluoro-6-(trimetilestanil)piridina-2-il]etanona (1190,10 mg, 3,942 mmol, 3 equiv) y 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-
20 il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (600 mg, 1,314 mmol, 1,00 equiv) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (92,22 mg, 0,131 mmol, 0,1 equiv) y CuI (250,22 mg, 1,314 mmol, 1 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La

mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro.

Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se

5 purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1-{6'-acetil-5'-fluoro-5-metil-[2,2'-bipiridina]-4-il}-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metilpiridina-2-ona (500 mg, 51,66 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 515,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,70 – 8,64 (m, 1H), 8,64 – 8,59 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 – 8,07 (m, 1H), 8,07 – 8,00 (m, 10 1H), 6,83 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

Etapas 4: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[5'-fluoro-6'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,2'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona:

A una mezcla agitada de 1-{6'-acetil-5'-fluoro-5-metil-[2,2'-bipiridina]-4-il}-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metilpiridina-2-ona (450 mg, 0,874 mmol, 15 equiv) en THF (6 ml) se le añadió MeMgBr (2,91 ml, 8,740 mmol, 10 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat. (ac.) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre 20 Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[5'-fluoro-6'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,2'-

bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona (80 mg, 24,19 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 531,1$.

Etap 5: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[5'-fluoro-6'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil- [2,2'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[5'-fluoro-6'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,2'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona:

El racemato 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[5'-fluoro-6'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,2'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona (80 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[5'-fluoro-6'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,2'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona (**Ejemplo 24A**, 18,6 mg, 98,8 %, ee=100 %) como un sólido blanco y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[5'-fluoro-6'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,2'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona (**Ejemplo 24B**, 17,5 mg, 99,7 %, ee=98,6 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 24A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 531,25$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 – 8,35 (m, 1H), 8,17 – 8,05 (m, 1H), 7,90 – 7,78 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,46 (s, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,55 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -119,955, -120,122, -120,148, -122,312, -122,337.

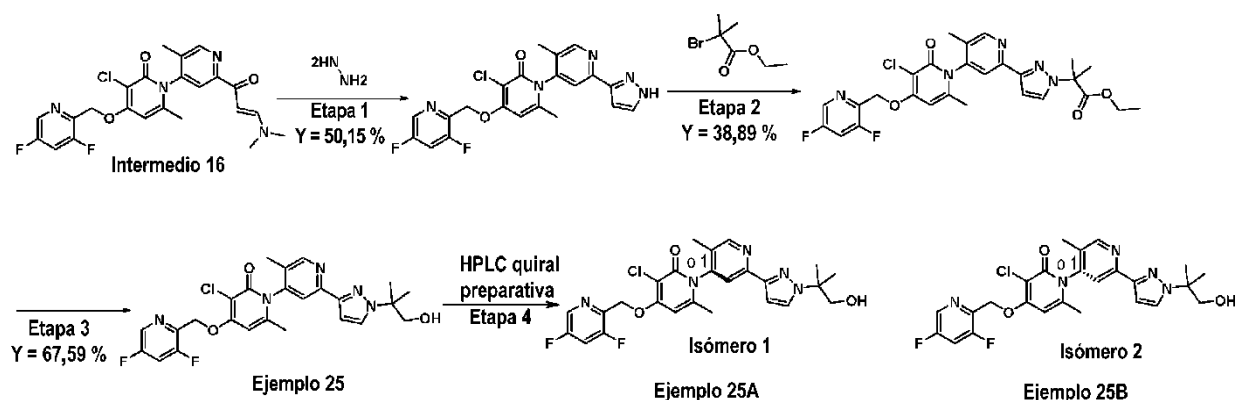
Ejemplo 24B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 531,25$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 – 8,35 (m, 1H), 8,17 – 8,05 (m, 1H), 7,90 –

7,78 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,46 (s, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,55 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -119,954, -120,119, -120,144, -122,307, -122,332.

Ejemplo 25, 25A, 25B

5



Etapa 1: 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2'-(1H-pirazol-3-il)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

10 A una solución agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-5',6 -dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (960 mg, 2,022 mmol, 1,00 equiv) y K_2CO_3 (558,77 mg, 4,044 mmol, 2 equiv) en ACN (10 ml) se le añadió hidrazina (20 ml, 1M en THF, 20,220 mmol, 10 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla

15 reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El

residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-(1H-pirazol-3-il)-[1,4'-bipiridina]-2-ona (450 mg, 50,15 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 444,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,16 – 8,05 (m, 1H), 7,81 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

Etapas 2: 2-(3-(3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2-oxo-2H-[1,4'-bipiridina]-2'-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de etilo:

A una solución agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-(1H-pirazol-3-il)-[1,4'-bipiridina]-2-ona (450 mg, 1,014 mmol, 1 equiv) y K₂CO₃ (280,25 mg, 2,028 mmol, 2 equiv) en DMF (5 ml) se le añadió α-bromoisobutirato de etilo (988,82 mg, 5,070 mmol, 5 equiv) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. LCMS estaba bien. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa para proporcionar 2-(3-(3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il)pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de etilo (220 mg, 38,89 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 558,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,13 – 8,06 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,18 – 4,00 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,82 (s, 6H), 1,11 (t, 3H).

Etapa 3: 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2-(3-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2-il}pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de etilo (160 mg, 0,287 mmol, 1 equiv) en THF (3 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió NaBH₄ (54,24 mg, 1,435 mmol, 5 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. LCMS estaba bien. La mezcla resultante se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado ac., después se vertió en agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirazol-3-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (100 mg, 67,59 %) como un sólido amarillo pálido. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 515,9.

Etapa 4: rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

El racemato se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirazol-3-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 25A, 41,6 mg, ee=100 %) como un sólido blanco y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[1-(1-hidroxi-

Etapla 1: Preparación de 3-hidroxíciclobutano-1-carboximidamida:

A una mezcla agitada de NH_4Cl (2,06 g, 38,420 mmol, 5 equiv) en tolueno (10 ml) se le añadió AlMe_3 (19,21 ml, 38,420 mmol, 5 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y después se agitó a temperatura ambiente hasta que no se genere gas. A la mezcla anterior se le añadió una solución de 3-hidroxíciclobutano-1-carboxilato de metilo (1 g, 7,684 mmol, 1 equiv) en tolueno gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (150 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (20 ml). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOH (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 3-hidroxíciclobutano-1-carboximidamida (1,1 g, crudo) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 5,42 (d, 1H), 4,43 – 4,33 (m, 1H), 2,79 – 2,71 (m, 1H), 2,49 – 2,42 (m, 2H), 2,11 – 2,06 (m, 2H).

Etapla 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(3-hidroxíciclobutil)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Una mezcla de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (150 mg, 0,316 mmol, 1,00 equiv), K_2CO_3 (873,08 mg, 6,320 mmol, 20 equiv) y 3-hidroxíciclobutano-1-carboximidamida (360,55 mg, 3,160 mmol, 10 equiv) en IPA (8 ml) se agitó durante

la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EA (200 ml). La mezcla resultante se lavó con 2 x 100 ml de agua. Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EA) para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(3-hidroxiciclobutil)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (150 mg, crudo). El producto crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía inversa combiflash. La fracción pura se concentró a presión reducida para proporcionar 3-cloro- 4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(3-hidroxiciclobutil)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (110 mg, 66,22 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 526,3.

Etapas 3: Preparación de rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(2-(3-hidroxiciclobutil)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(2-(3-hidroxiciclobutil)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Se aisló 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(3-hidroxiciclobutil)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (100 mg, 0,190 mmol, 1 equiv) mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(2-(3-hidroxiciclobutil)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**Ejemplo 26A**, 40,4 mg, 40,40 %) y rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il) metoxi)-2'-(2-(3-hidroxiciclobutil)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**Ejemplo 26B**, 32,3 mg, 32,3 %) como un sólido rosa claro. [el cis/trans=4/1 en el anillo ciclobuteno]

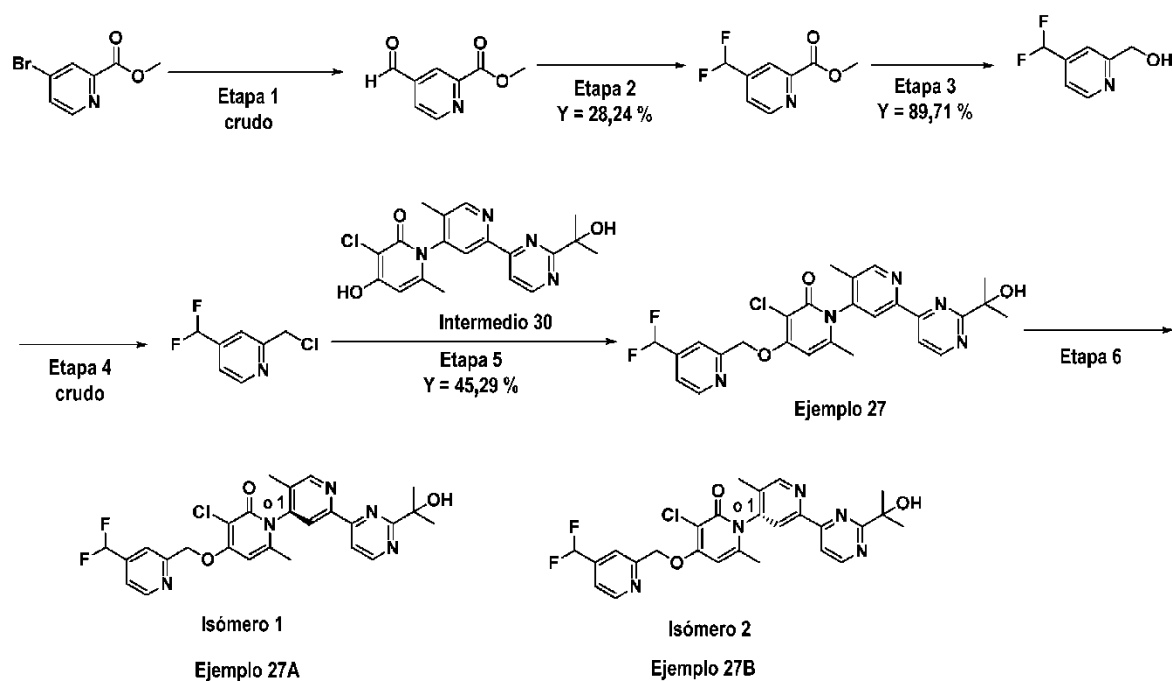
Ejemplo 26A: LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 525,85$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,92 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,13 – 8,04 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,18 (d, 1H), 4,14 – 4,04 (m, 1H), 3,23 – 3,14 (m, 1H), 2,60 – 2,55 (m, 2H), 2,33 – 2,23 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

5 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,10, -120,12, -122,28, -122,30.

Ejemplo 26B: LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 525,85$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,92 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,14 – 8,02 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,16 (d, 1H), 4,15 – 4,04 (m, 1H), 3,23 – 3,15 (m, 1H), 2,63 – 2,55 (m, 2H), 2,33 – 2,22 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

10 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,11, -120,13, -122,32, -122,34.

Ejemplo 27A, 27B



Etapla 1: Preparación del 4-formilpiridina-2-carboxilato de metilo:

A una solución agitada de metil 4-bromopiridina-2-carboxilato (10 g, 46,28 mmol, 1,00 equiv) y TMEDA (10,76 g, 92,57 mmol, 2,00 equiv) en tolueno (130 ml) se le añadieron Pd(AcO)₂ (1,04 g, 4,62 mmol, 0,10 equiv) y bis(adamantan-1-il)(butil)fosfano (3,32 g, 9,25 mmol, 0,20 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de monóxido de carbono/hidrógeno (15 atm/15 atm). El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se enjuagó con EtOAc (3 x 20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-formilpiridina-2-carboxilato de metilo (1,70 g, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H+H₂O]⁺ = 183,8

Etapla 2: Preparación de 4-(difluorometil)piridina-2-carboxilato de metilo:

A una solución agitada de 4-formilpiridina-2-carboxilato de metilo crudo (1,50 g, 9,08 mmol, 1,00 equiv) en DCM (8 ml) se le añadió BAST (6,03 g, 27,24 mmol, 3,00 equiv) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de **nitrógeno**. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se vertió lentamente en agua helada (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-

(difluorometil)piridina-2-carboxilato de metilo (480 mg, 28,24 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 188,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 – 8,86 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 – 7,82 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 3,92 (s, 3H).

Etapas 3: Preparación de [4-(difluorometil)piridina-2-il]metanol:

- 5 Una mezcla de 4-(difluorometil)piridina-2-carboxilato de metilo (430 mg, 2,29 mmol, 1,00 equiv) y NaBH_4 (347 mg, 9,19 mmol, 4,00 equiv) en THF (4 ml) y metanol (1 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml).
- 10 Las capas **orgánicas** combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar [4-(difluorometil)piridina-2-il]metanol (328 mg, 89,71 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 160,1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,63 (d, 2H)

15 **Etapas 4: Preparación de 2-(clorometil)-4-(difluorometil)piridina:**

- Una mezcla de [4-(difluorometil)piridina-2-il]metanol (328 mg, 2,06 mmol, 1,00 equiv), DMF (15 mg, 0,20 mmol, 0,1 equiv) y SOCl_2 (1,5 ml) en CH_2Cl_2 (3 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(clorometil)-4-(difluorometil)piridina (700 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 178,0$.
- 20

Etapas 5: Preparación de 3-cloro-4-[[4-(difluorometil)piridina-2-il]metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Una mezcla de 2-(**clorometil**)-4-(difluorometil)piridina (201 mg, 1,13 mmol, 2,00 equiv), 3-cloro-4-hidroxi-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-

- 5 bipiridina]-2-ona (220 mg, 0,57 mmol, 1,00 equiv), K₂CO₃ (392 mg, 2,84 mmol, 5,00 equiv) y 18-corona-6 (15 mg, 0,06 mmol, 0,10 equiv) en DMF (3 ml) se agitó durante la noche a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 10 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas
- 10 combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[[4-(difluorometil)piridina-2-il]metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-
- 15 [1,4'-bipiridina]-2-ona (136 mg, 45,29 %). LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 528,2.

Etapas 6: Preparación de rel-3-cloro-4-[[4-(difluorometil)piridina-2-il]metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[[4-(difluorometil)piridina-2-il]metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

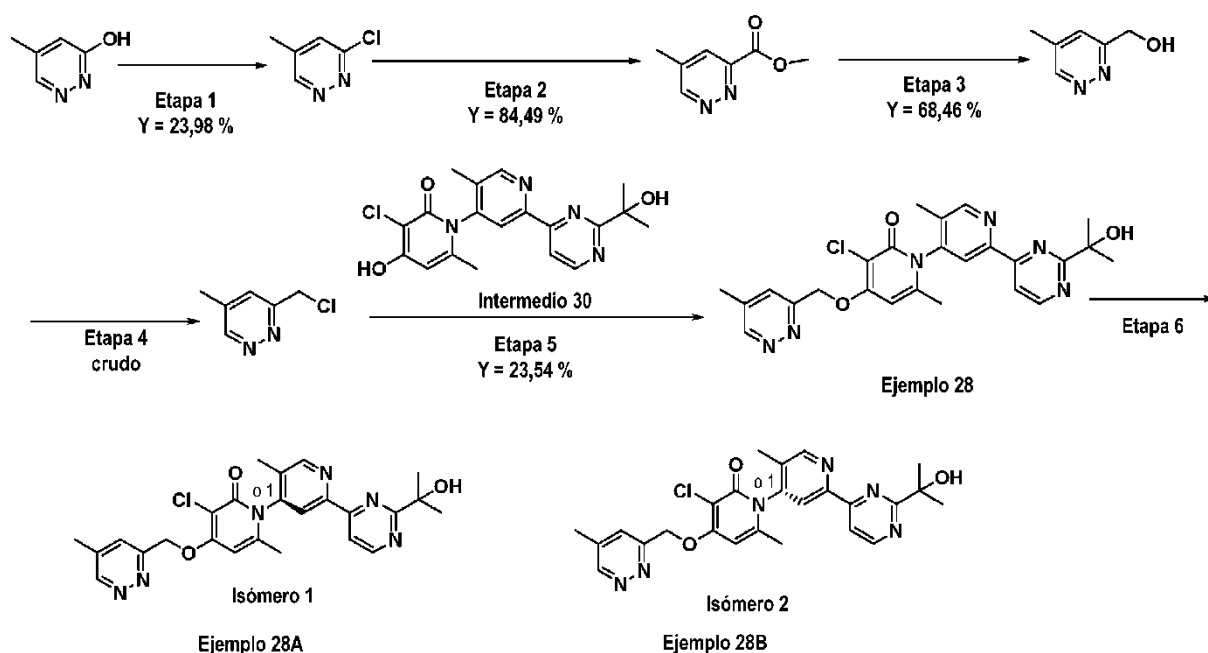
- 20 El racemato (136 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 27A** (56,3 mg, 99,6 %, ee=100 %) como un sólido blanco y el **ejemplo 27B** (53,3 mg, 99,4 %, ee=99,2 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 27A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 528,10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42-7,02 (t, 1H) 6,84 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,26 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -115,08.

Ejemplo 27B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 528,10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41-7,02 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,26 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -115,08.

Ejemplo 28A, 28B

Etapla 1: Preparación de 3-cloro-5-metilpiridazina:

Una solución de 5-metilpiridazina-3-ol (5,00 g) en POCl_3 (50 ml) se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con hielo a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 9 con NaOH ac. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-cloro-5-metilpiridazina (1,4 g, 23,98 %) como un líquido marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 129,1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,14 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 2,37 (s, 3H).

Etapla 2: Preparación de metil 5-metilpiridazina-3-carboxilato:

A una solución agitada de DIEA (2,01 g, 15,55 mmol, 2,00 equiv) y 3-cloro-5-metilpiridazina (1,00 g, 7,77 mmol, 1,00 equiv) en MeOH (10 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,63 g, 0,77 mmol, 0,10 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de monóxido de carbono. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 5-metilpiridazina-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 84,49 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 153,2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,32 (d, 1H), 8,12-8,06 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Etapas 3: Preparación de (5-metilpiridazina-3-il)metanol:

A una solución agitada de 5-metilpiridazina-3-carboxilato de metilo (500 mg, 3,28 mmol, 1,00 equiv) en THF (3 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió NaBH₄ (621 mg, 16,43 mmol, 5,00 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó

5 durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con CHCl₃ e isopropanol (3:1) (3 x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (5-metilpiridazin-3-il)metanol (280 mg, 68,64 %) como un

10 sólido amarillo pálido. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =125,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).

Etapas 4: Preparación de 3-(clorometil)-5-metilpiridazina:

Una mezcla de (5-metilpiridazina-3-il)metanol (280 mg, 2,25 mmol, 1,00 equiv), DMF (16 mg, 0,22 mmol, 0,10 equiv) y SOCl₂ (1,5 ml) en CH₂Cl₂ (3 ml) se

15 agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(clorometil)-5-metilpiridazina (280 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 143,1.

Etapas 5: Preparación de 3-cloro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-4-[(5-metilpiridazina-3-il)metoxi]-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

20

Una mezcla de 3-(clorometil)-5-metilpiridazina (147 mg, 1,03 mmol, 2 equiv), 3-cloro-4-hidroxi-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (200 mg, 0,51 mmol, 1,00 equiv), K₂CO₃ (357 mg, 2,58 mmol, 5,00 equiv) y 18-corona-6

(13 mg, 0,05 mmol, 0,10 equiv) en DMF (2 ml) se agitó durante la noche a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 10 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-2'-[2-(2-hidroxi

5 propan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-4-[(5-metilpiridazina-3-il)metoxi]-[1,4'-bipiridina]-2-ona (60 mg, 23,54 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 493,1.

Etapas 6: Preparación de rel-3-cloro-2'-[2-(2-hidroxi

6 propan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-4-[(5-metilpiridazina-3-il)metoxi]-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-2'-[2-(2-hidroxi

7 propan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-4-[(5-metilpiridazina-3-il)metoxi]-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

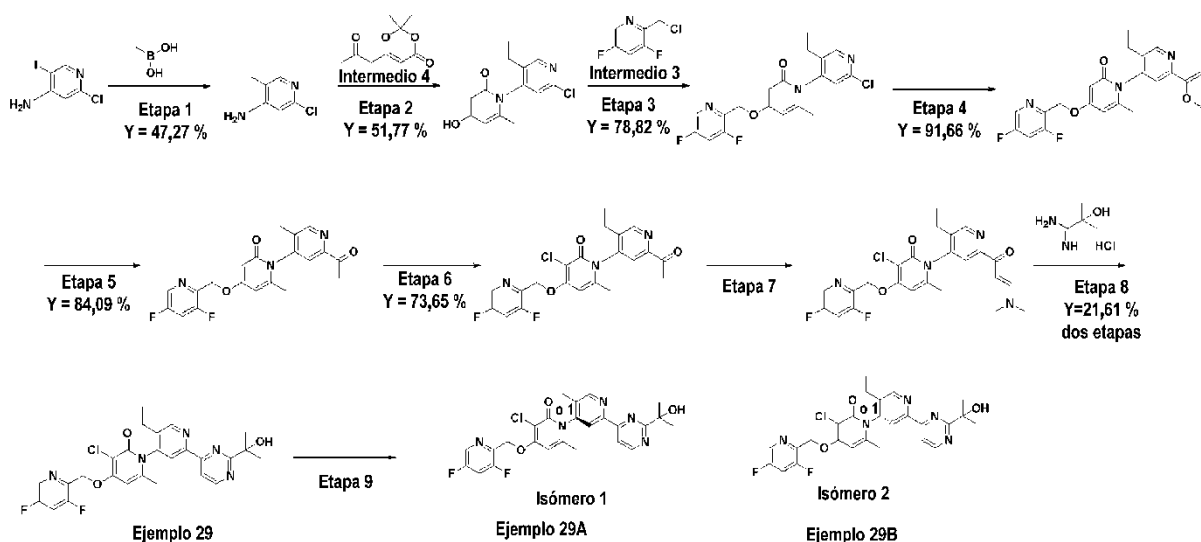
El racemato (60 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 28A** (19,1 mg, 98,7 %, ee=100 %) como un sólido blanco y el **ejemplo 28B** (18,4 mg, 98,7 %, ee=100 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 28A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 493,20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,27 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

Ejemplo 28B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 493,25$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,27 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

Ejemplo 29A, 28B**Etapa 1: Preparación de 2-cloro-5-etilpiridina-4-amina:**

A una mezcla agitada de 2-cloro-5-yodopiridina-4-amina (5,50 g, 21,61 mmol, 1,00 equiv) y ácido borónico, etil- (3,19 g, 43,22 mmol, 2,00 equiv) en tolueno (500 ml) y H_2O (50 ml) se le añadió C_2GC_3 (21,13 g, 64,84 mmol, 3,00 equiv) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (880,38 mg, 1,08 mmol, 0,05 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a

temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (1,5 l) a temperatura ambiente.

La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro.

Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se

5 purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-5-etilpiridina-4-amina (1,60 g, 47,27 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 157,1. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,87 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,33 (br, 2H), 2,46 (q, 2H), 1,24 (t, 3H).

10 **Etapla 2: Preparación de 2'-cloro-5'-etil-4-hidroxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

A una solución agitada de 2-cloro-5-etilpiridina-4-amina (1,60 g, 10,21 mmol, 1,00 equiv) en 1,4-dioxano (40 ml) se le añadió 2,2-dimetil-6-(2-oxopropil) -1,3-dioxin-4-ona (3,76 g, 20,43 mmol, 2,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una

atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se le añadió H₂SO₄ conc. (1,00 g, 10,21 mmol, 1,00 equiv) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas

15 adicionales a 90 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml). Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con agua (3 x 20 ml). El residuo se purificó mediante trituración con hexano (200 ml) para proporcionar 2'-cloro-5'-etil-4-hidroxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,4 g, 51,77 %) como un sólido marrón. LC-MS:

(ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 265,2$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,86 (br, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 2,41 – 2,26 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,07 (t, 3H).

Etapas 3: Preparación de 2'-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-etil-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2'-cloro-5'-etil-4-hidroxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,20 g, 4,53 mmol, 1,00 equiv) y 2-(clorometilo)-3,5-difluoropiridina (1,11 g, 6,80 mmol, 1,50 equiv) en DMF (50 ml) se añadieron 18-corona-6 (0,12 g, 0,45 mmol, 0,10 equiv) y K_2CO_3 (1,25 g, 9,06 mmol, 2,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con 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 (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro.

Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró a presión reducida para proporcionar 2'-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-etil-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,40 g, 78,82 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 392,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,12 – 8,04 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,14 (dd, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,25 (d, 2H), 2,45 – 2,23 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,08 (t, 3H).

Etapla 4: Preparación de 4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(1-etoxietenil)-5'-etil-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2'-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-etil-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,40 g, 3,57 mmol, 1,00 equiv) y tributil(1-

- 5 etoxietenil)estannano (2,58 g, 7,14 mmol, 2,00 equiv) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (125 mg, 0,18 mmol, 0,05 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua
- 10 (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[(3,5-
- 15 difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(1-etoxietenil)-5'-etil-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,40 g, 91,66 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428,1$.

Etapla 5: Preparación de 2'-acetil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-etil-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

- A una solución agitada de 4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(1-
- 20 etoxietenil)-5'-etil-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,40 g, 3,27 mmol, 1,00 equiv) en THF (10 ml) se le añadió HCl conc. (1 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se vertió en 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 (40 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró al vacío para proporcionar 2'-acetil-4-[(3,5-

- 5 difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-etil-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,10 g, 84,09 %) como un aceite marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 400,1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,10 – 8,05 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,14 (dd, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,25 (d, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,48 – 2,34 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,12 (t, 3H).

10 **Etapla 6: Preparación de 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-etil-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

- A una solución agitada de 2'-acetil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-etil-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,00 g, 2,50 mmol, 1,00 equiv) en alcohol isopropílico (20 ml) se le añadieron NCS (0,37 g, 2,75 mmol, 1,10 equiv) y ácido dicloroacético (0,02 g, 0,15 mmol, 0,06 equiv) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (60 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró al vacío para proporcionar 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-etil-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (800 mg, 73,65 %) como un sólido amarillo. LC-MS:
- 20

(ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 434,2$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,14 – 8,07 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,48 (d, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,47 - 2,30 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,12 (t, 3H).

Etapas 7: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-

5 (dimetilamino)prop-2-enol]-5'-etil-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A DMF-DMA (4 ml) se le añadió 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-etil-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (400 mg, 0,92 mmol, 1,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 489,2$.

Etapas 8: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-etil-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

15 A una solución agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enol]-5'-etil-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (450 mg, 0,92 mmol, 100 % de rendimiento asumido, 1,00 equiv) en dimetilformamida (10 ml) se le añadieron clorhidrato de 2-hidroxi-2-metilpropanimidamida (1,27 g, 2,76 mmol, 10,00 equiv) y K_2CO_3 (1,28 g, 2,76 mmol, 10,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se vertió en agua (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x

100 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa, el residuo se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa, la fracción pura se concentró a presión reducida para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-etil-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (105 mg, 21,61 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 528,3$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (d, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,16 – 8,03 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,27 (s, 1H), 2,50-2,35 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

10 **Etapas 9: Preparación de (ejemplo 29A, isómero 1) rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-5'-etil-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona y (ejemplo 28B, isómero 2) rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-5'-etil-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

15 La mezcla de raza (100 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa, la fracción pura se concentró a presión reducida y después se liofilizó para obtener rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-5'-etil-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**ejemplo 29A**, isómero 1, 36,2 mg, ee=100 %) como un sólido blanco y rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-5'-etil-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**ejemplo 29B**, isómero 2, 32,3 mg, ee=100 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 29A:

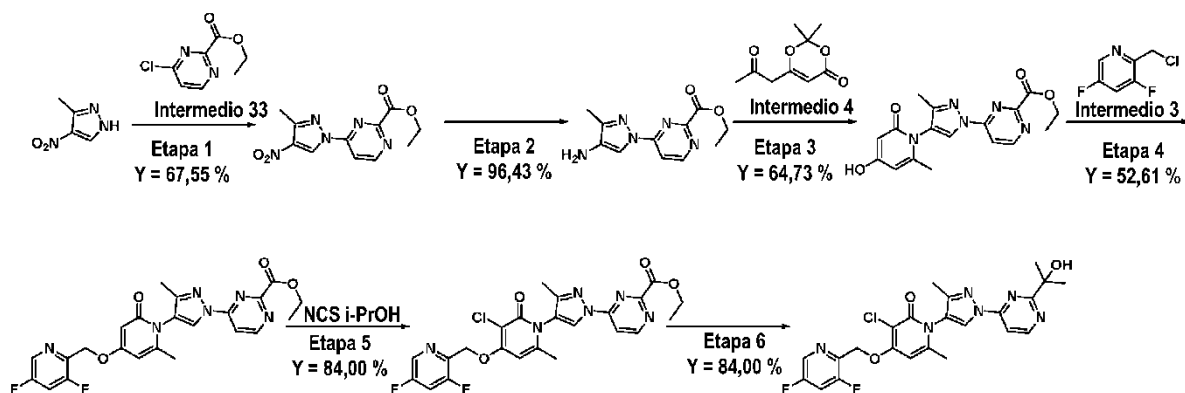
LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 528,10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (d, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,16 – 8,03 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,25(s, 1H), 2,50-2,34 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,15 (t, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,12, -120,15, -122,31, -122,34.

Ejemplo 29B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 528,10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (d, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,16 – 8,03 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,25(s, 1H), 2,51-2,37 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,15 (t, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,12, -120,15, -122,32, -122,34.

Ejemplo 30

Ejemplo 30

Etapla 1: Preparación de 4-(3-metil-4-nitropirrol-1-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo:

A una solución agitada de 4-cloropirimidina-2-carboxilato de etilo (1,00 g, 5,35 mmol, 1,00 equiv) y 3-metil-4-nitro-1H-pirazol (0,89 g, 7,02 mmol, 1,31 equiv) en DMF (10 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (3,49 g, 10,71 mmol, 2,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NH_4Cl (ac.) saturado a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-(3-metil-4-nitropirrol-1-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo (1,00 g, 67,55 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 278,1$.

Etapla 2: Preparación de 4-(4-amino-3-metilpirazol-1-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo:

A una solución de 4-(3-metil-4-nitropirazol-1-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo (1,00 g, 3,60 mmol, 1,00 equiv) en 15 ml de EtOH se le añadió Pd/C (0,38 g, suficientemente 10 % en peso) en un tanque de presión. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a 30 atm de presión de hidrógeno durante 40 minutos, la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante trituración con éter dietílico (5 ml). Los sólidos precipitados se recolectaron

mediante filtración. Esto dio como resultado 4-(4-amino-3-metilpirazol-1-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo (0,86 g, 96,43 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 248,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,54 (br, 2H), 4,38 (q, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,35 (t, 3H).

5 **Etapla 3: Preparación de 4-[4-(4-hidroxi-2-metil-6-oxopiridina-1-il)-3-metilpirazol-1-il]pirimidina-2-carboxilato de etilo:**

Una solución de 4-(4-amino-3-metilpirazol-1-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo (0,86 g, 3,47 mmol, 1,00 equiv) y 2,2-dimetil-6-(2-oxopropil)-1,3-dioxin-4-ona (1,60 g, 8,69 mmol, 2,50 equiv) en dioxano (10 ml) se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la
10 mezcla anterior se le añadió H_2SO_4 conc. (0,29 ml, 35,48 mmol, 1,00 equiv) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (1 ml). El residuo se purificó
15 mediante cromatografía inversa combiflash. Esto dio como resultado 4-[4-(4-hidroxi-2-metil-6-oxopiridina-1-il)-3-metilpirazol-1-il]pirimidina-2-carboxilato de etilo (0,80 g, 64,73 %) como un sólido marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 356,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,75 (br, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,57 (d, 1H), 4,40 (q, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,36 (t, 3H).

20 **Etapla 4: Preparación de 4-(4-{4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2-metil-6-oxopiridina-1-il}-3-metilpirazol-1-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo:**

A una solución agitada de 4-[4-(4-hidroxi-2-metil-6-oxopiridina-1-il)-3-metilpirazol-1-il]pirimidina-2-carboxilato de etilo (0,70 g, 1,97 mmol, 1,00 equiv) y

Na₂CO₃ (0,42 g, 3,94 mmol, 2,00 equiv) en DMF (5 ml) se añadieron 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina (0,48 g, 2,95 mmol, 1,50 equiv.) y 18-corona-6 (0,20 g, 0,78 mmol, 0,40 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno.

La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60 °C bajo una atmósfera de

5 nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NH₄Cl (ac.) saturado a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

10 cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-(4-{4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2-metil-6-oxopiridina-1-il}-3- metilpirazol-1-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo (0,50 g, 52,61 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 483,2

Etapas 5: Preparación de 4-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-3-metilpirazol-1-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo:

A una solución agitada de 4-(4-{4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2-metil-6-oxopiridina-1-il}-3-metilpirazol-1-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo (0,50 g, 1,03 mmol, 1,00 equiv) y ácido dicloroacético (13 mg, 0,10 mmol, 0,10 equiv) en propan-2-ol (2 ml) se le añadió NCS (0,15 g, 1,14 mmol, 1,10 equiv) a temperatura ambiente bajo una

20 atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con 2-propanol (3x1 ml). Esto dio como resultado 4-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-2-

oxopiridina-1-il}-3-metilpirazol-1-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo (0,45 g, 84,00 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 517,1$

Etapas 6: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-{1-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-3-metilpirazol-4-il}-6-metilpiridina-2-ona:

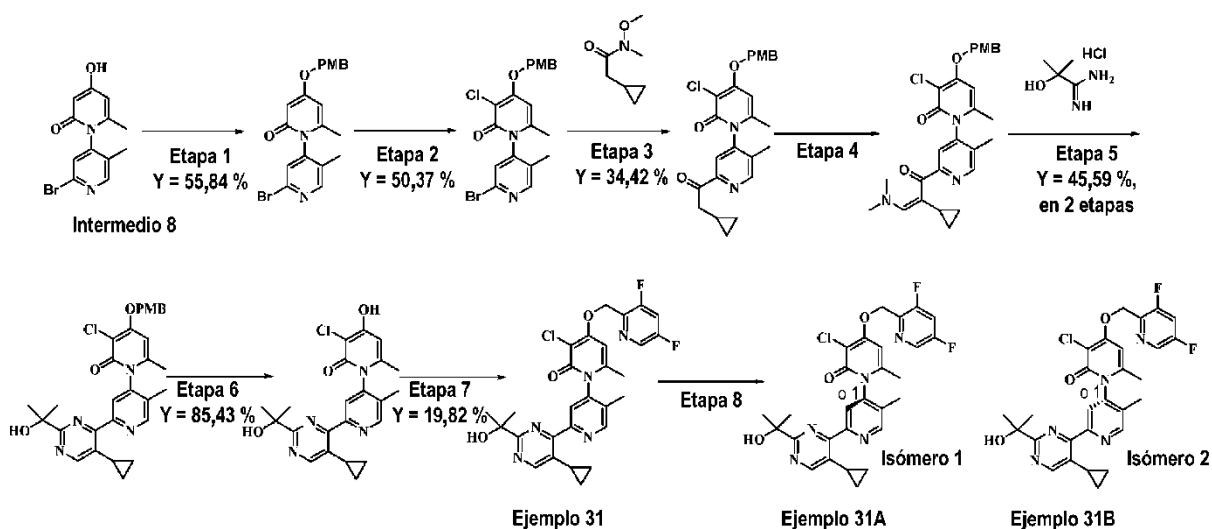
5 A una solución agitada de 4-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-3-metilpirazol-1-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo (330 mg, 0,64 mmol, 1,00 equiv) en THF (2 ml) se le añadió MeMgBr (3,2 ml, 6,40 mmol, 10 equiv, 2M en THF) gota a gota a -10 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La

10 reacción se inactivó con NH₄Cl (ac.) saturado a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía inversa combiflash. Esto dio como resultado 3-cloro-4-[(3,5-

15 difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-{1-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-3-metilpirazol-4-il}-6-metilpiridina-2-ona (77 mg, 24,08 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 503,05$. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 5,17 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,52 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,19, -120,21,

20 -122,42, -122,44.

Ejemplo 31A, 31B



Etapa 1: Preparación de 2'-bromo-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

5 A una solución de 2'-bromo-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (7,00 g, 23,72 mmol, 1,00 equiv) en DMF (50 ml) se le añadió PMBCl (11,14 g, 71,15 mmol, 3,00 equiv), K₂CO₃ (13,11 g, 94,872 mmol, 4,00 equiv) y 18-corona-6 (310 mg, 1,19 mmol, 0,05 equiv). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EA (500 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2'-bromo-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (5,5 g, 55,84 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 415,0/417,0. ¹H NMR (300 MHz,

10

15

DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,03 – 6,92 (m, 2H), 6,12 (dd, 1H), 5,93 (d, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,96(s, 3H), 1,85 (s, 3H).

Etapla 2: Preparación de 2'-bromo-3-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

5 A una mezcla agitada de 2'-bromo-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (5,50 g, 13,24 mmol, 1,00 equiv) y NCS (1,95 g, 14,57 mmol, 1,10 equiv) en IPA (20 ml) se le añadió 2,2-ácido dicloroacético (100 mg, 0,80 mmol, 0,06 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La

10 mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración para proporcionar 2'-bromo-3-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (3 g, 50,37 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 451,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,04 – 6,96 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,26 (s,

15 2H), 3,78 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Etapla 3: Preparación de 3-cloro-2'-(2-ciclopropilacetil)-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

 A una mezcla agitada de 2'-bromo-3-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,50 g, 3,34 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (50 ml) se le

20 añadieron i-PrMgCl (3,34 ml, 6,67 mmol, 2 equiv, 2 M en THF) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió 2-ciclopropil-N-metoxi-N-metilacetamida (22,39 g, 16,68 mmol, 5,00

equiv) gota a gota durante 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó añadiendo NH_4Cl (ac.) (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas

5 combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-cloro-2'-(2-ciclopropilacetil)-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (520 mg, 34,42 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z):
 10 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453,2$.

Etapas 4/5: Preparación de 3-cloro-2'-[5-ciclopropil-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil- [1,4'-bipiridina]-2-ona:

Una solución de 3-cloro-2'-(2-ciclopropilacetil)-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (520 mg, 1,15 mmol, 1,00 equiv) en DMF-DMA (4 ml) se
 15 agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, para proporcionar 3-cloro-2'-[(2Z)-2-ciclopropil-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (550 mg, crudo).El producto crudo se usó en la siguiente etapa
 20 directamente sin purificación adicional.

El crudo anterior (rendimiento de 100 % asumido, 1,00 equiv) se volvió a disolver en IPA (3 ml) y se le añadió clorhidrato de 2-hidroxi-2-metilpropanimidamida (1,11 g, 10,83 mmol, 10,00 equiv) y K_2CO_3 (1,50 g, 10,83 mmol, 10,00 equiv). La

mezcla resultante se agitó durante 12 horas a 80 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en

5 columna de gel de sílice para proporcionar 3-cloro-2'-[5-ciclopropil-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (270 mg, 45,59 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 547,2$.

Etapas 6: Preparación de 3-cloro-2'-[5-ciclopropil-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

10 A una solución agitada de 3-cloro-2'-[5-ciclopropil-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (270 mg, 0,49 mmol, 1,00 equiv) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se

15 monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante trituración con hexano (10 ml) para proporcionar 3-cloro-2'-[5-ciclopropil-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (180 mg, 85,43 %) como un aceite amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 427,2$.

Etapas 7: Preparación de 3-cloro-2'-[5-ciclopropil-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de 3-cloro-2'-[5-ciclopropil-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-hidroxi-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (175 mg, 0,41 mmol, 1,00 equiv) y 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina (74 mg, 0,45 mmol, 1,10 equiv) en DMF (2 ml) se le añadió 18-corona-6 (5,42 mg, 0,02 mmol, 0,05 equiv) y K₂CO₃ (169,96 mg, 1,23 mmol, 3,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EA (20 ml), después se lavó con H₂O (3 x 20 ml), la capa orgánica se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-2'-[5-ciclopropil-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (45 mg, 19,82 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 554,1.

Etapas 8: Preparación de (ejemplo 31A, isómero 1) rel-3-cloro-2'-(5-ciclopropil-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il)-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-2'-(5-ciclopropil-2-(2-hidroxiopropano)-2-il)pirimidina-4-il)-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Se separó 3-cloro-2'-[5-ciclopropil-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (racemato, 40 mg) mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 31A**

(11,1 mg, ee=98,5 %) como un sólido amarillo claro y el **ejemplo 31B** (11,1 mg, ee=99,6 %) como un sólido amarillo claro.

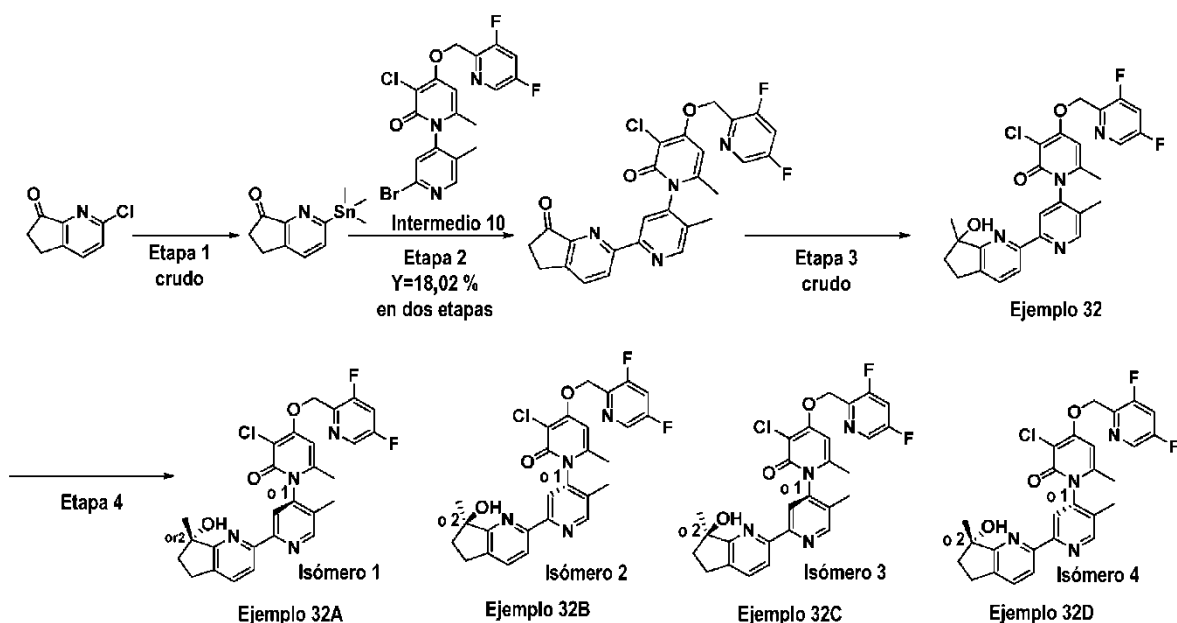
Ejemplo 31A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 554,30$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 – 8,05 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 5,08 (s, 1H), 2,75 (td, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,01 – 0,90 (m, 2H), 0,82 – 0,75 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,16, -122,33, -122,35.

Ejemplo 31B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 554,10$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (ddd, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 5,08 (s, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,02 – 0,88 (m, 2H), 0,84 – 0,73 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,16, -122,34, -122,36.

Ejemplo 32A, 32B, 32C, 32D



Etapa 1: Preparación de 2-(trimetilestanil)-5H,6H-ciclopenta[b]piridina-7-ona:

Una mezcla de 2-cloro-5H,6H-ciclopenta[b]piridina-7-ona (250 mg, 1,492 mmol, 1,00 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (209 mg, 0,298 mmol, 0,20 equiv), AsPh₃ (91 mg, 0,298 mmol, 0,20 equiv) y Sn₂Me₆ (488 mg, 1,492 mmol, 1,00 equiv) en dioxano (8 ml) se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z):

[M+H]⁺ = 298,0.

Etapa 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-[7-oxo-5H,6H-ciclopenta[b]piridina-2-yl]-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Se añadió 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (328 mg, 0,719 mmol, 0,6 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (168 mg, 0,240 mmol, 0,20 equiv) y CuI (228 mg, 1,199 mmol, 1 equiv) a la solución de

reacción en la etapa anterior a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EA (200 ml), se lavó con 3 x 150 ml de NaHCO₃ sat. (ac.). Las capas

5 orgánicas se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía combiflash inversa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-{7-oxo-5H,6H-ciclopenta[b]piridina-2-il}-[1,4'-bipiridina]-2-ona (110 mg, 18,02 %, durante dos
10 etapas) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 508,8. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ 8,71 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

**Etapas 3: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-{7-
15 hidroxil-7-metil-5H,6H-ciclopenta[b]piridina-2-il}-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

A una solución agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-{7-oxo-5H,6H-ciclopenta[b]piridina-2-il}-[1,4'-bipiridina]-2-ona (200 mg, 0,393 mmol, 1,00 equiv) en THF (10 ml) se le añadió MeMgBr (1,31 ml, 3,93 mmol, 10,00 equiv, 3M en THF) gota a gota a -10 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La
20 mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -10 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl (ac.) sat. (20 ml) a -10 °C. La mezcla resultante se extrajo con

EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-{7-hidroxi-7-metil-5H,6H-ciclopenta[b]piridina-2-il}-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (220 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 525,2.

Etapas 4: Preparación de rel-(R)-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-2-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-(R)-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-2-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-(R)-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-2-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-(R)-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-2-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Se aisló 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-{7-hidroxi-7-metil-5H,6H-ciclopenta[b]piridina-2-il}-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (220 mg, crudo) mediante HPLC preparativa para proporcionar 2 fracciones. El primer pico (50 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 32A** (17,8 mg, 95,7 % de pureza, ee=100 %) y el **ejemplo 32B** (17,3 mg, 95,0 % de pureza, ee=97,17 %) como un sólido blanco. El segundo pico (60 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 32C** (22,8 mg, 97,8 % de pureza, ee=98,67 %) y el **ejemplo 32D** (23,5 mg, 97,3 % de pureza, ee=96,46 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 32A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =525,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,15 – 8,04 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,12 (s, 1H), 3,03 – 2,88 (m, 1H), 2,86 – 2,73 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,47 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,31, -122,33.

Ejemplo 32B:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =525,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,15 – 7,99 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,13 (s, 1H), 3,02 – 2,87 (m, 1H), 2,86 – 2,75 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,47 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,12, -120,14, -122,28, -122,30.

Ejemplo 32C:

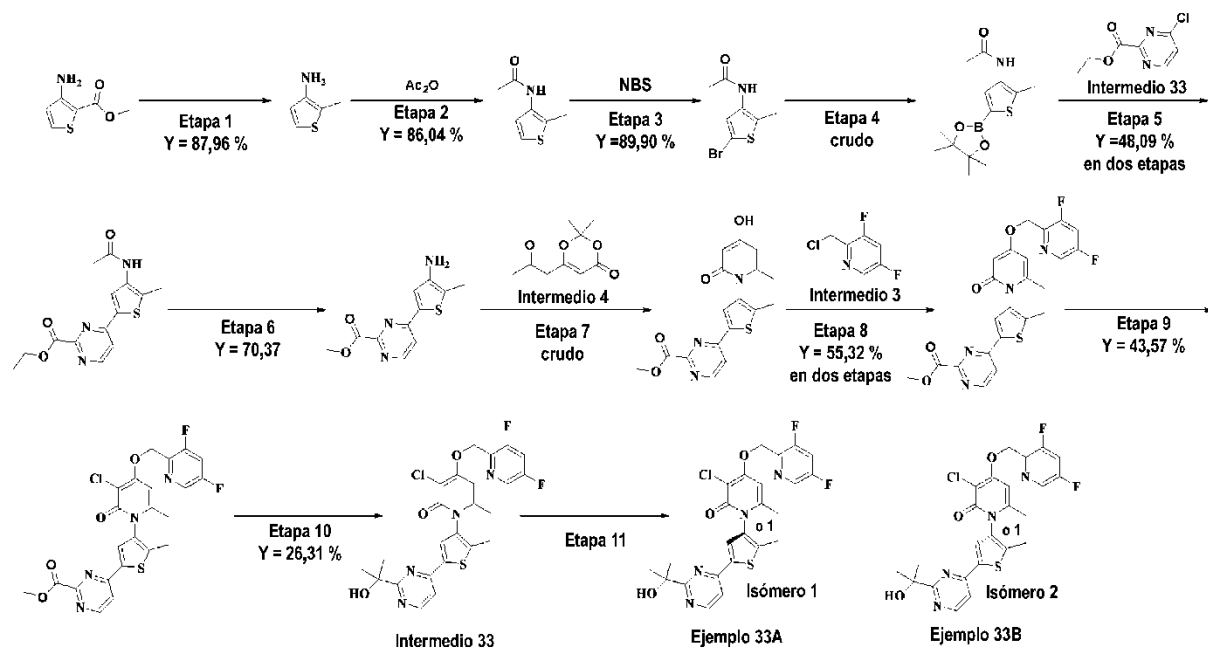
LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =525,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,15 – 8,04 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,49 (d, 2H), 5,12 (s, 1H), 3,05 – 2,89 (m, 1H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 2,15 – 2,09 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,50 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,16, -122,33, -122,35.

Ejemplo 32D:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =525,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,13 – 8,04 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,49 (d, 2H), 5,12 (s, 1H), 3,03 – 2,87 (m, 1H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,19 – 2,08

(m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,50 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,16, -122,33, -122,35.

Ejemplo 33A, 33B



5

Etapa 1: Preparación de 2-metilthiofen-3-amina:

A una solución agitada de LAH (14,49 g, 381,70 mmol, 2,00 equiv.) en 1,4-dioxano se añadió 3-aminotiofen-2-carboxilato de metilo (30,00 g, 190,85 mmol, 1,00 equiv) en 1,4-dioxano gota a gota a 95 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 hora a 95 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. LCMS estaba bien. La mezcla se dejó enfriar a 0 °C. A la mezcla anterior se le añadió agua (14,5 ml), NaOH acuoso al 15 % (43,5 ml) y agua (14,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La

15

mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-metiltiofen-3-amina (19,00 g, 87,96 %) como un aceite negro. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 114,0$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,94 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,48 (br, 2H), 2,11 (s, 3H).

5 **Etapla 2: Preparación de N-(2-metiltiofen-3-il)acetamida:**

A una solución agitada de 2-metiltiofen-3-amina (10,00 g, 88,35 mmol, 1,00 equiv) y CH_3COOK (11,27 g, 114,86 mmol, 1,30 equiv) en tolueno se le agregó Ac_2O (10,86 ml, 114,86 mmol, 1,30 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla
10 resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar N-(2-metiltiofen-3-il)acetamida (11,80 g, 86,04 %) como un sólido
15 amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 156,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,41 (s, 1H), 7,22 – 7,11 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

Etapla 3: Preparación de N-(5-bromo-2-metiltiofen-3-il)acetamida:

A una solución agitada de N-(2-metiltiofen-3-il)acetamida (11,80 g, 76,02 mmol, 1,00 equiv) y 1-bromopirrolidina-2,5-diona (13,53 g, 76,02 mmol, 1,00
20 equiv) en acetonitrilo a temperatura ambiente en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x

200 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar N-(5-bromo-2-metiltiofen-3-il)acetamida (16,00 g, 89,90 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 233,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Etapas 4: Preparación de N-[2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-3-il]acetamida:

A una solución agitada de N-(5-bromo-2-metiltiofen-3-il)acetamida (10,00 g, 42,71 mmol, 1,00 equiv) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (14,10 g, 55,53 mmol, 1,30 equiv) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadió CH₃COOK (12,58 g, 128,14 mmol, 3,00 equiv) y Pd(dppf)Cl₂ (1,56 g, 2,13 mmol, 0,10 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con 1,4-dioxano (3 x 10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar N-[2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-3-il]acetamida (11,00 g, crudo) como un sólido negro. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 282,2.

Etapla 5: Preparación de 4-(4-acetamido-5-metiltiofen-2-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo:

A una solución agitada de N-[2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-3-il]acetamida (9,00 g, 32,00 mmol, rendimiento del 100 % asumido, 1,00 equiv) y 4-cloropirimidina-2-carboxilato de etilo (7,76 g, 41,61 mmol, 1,30 equiv) en 1,4-dioxano/H₂O (50 ml /10 ml) se añadió K₂CO₃ (13,27 g, 96,02 mmol, 3,00 equiv) y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (2,61 g, 3,20 mmol, 0,10 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-(4-acetamido-5-metiltiofen-2-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo (4,70 g, 48,09 %) como un sólido marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 306,1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 4,44-4,32 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,38-1,31 (m, 3H).

Etapla 6: Preparación de 4-(4-amino-5-metiltiofen-2-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo:

A una solución agitada de 4-(4-acetamido-5-metiltiofen-2-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo (4,70 g, 15,39 mmol, 1,00 equiv) HCl(g) en MeOH (10 ml, 4 M en MeOH) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de

nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-(4-amino-5-metiltiofen-2-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo (2,70 g, 70,37 %) como un sólido marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 250,0$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,78 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Etapas 7: Preparación de 4-[4-(4-hidroxi-2-metil-6-oxopiridina-1-il)-5-metiltiofen-2-il]pirimidina-2-carboxilato de metilo:

A una solución agitada de 4-(4-amino-5-metiltiofen-2-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo (1,70 g, 6,81 mmol, 1,00 equiv) y 2,2-dimetil-6-(2-oxopropil)-1,3-dioxin-4-ona (1,63 g, 8,86 mmol, 1,30 equiv) en 1,4-dioxano (30 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se le añadió H_2SO_4 conc. (0,67 g, 6,81 mmol, 1,00 equiv) gota a gota durante 1 minuto a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a 90 °C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante trituración con Et_2O (100 ml). El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con Et_2O (5 x 6 ml), para proporcionar 4-[4-(4-hidroxi-2-metil-6-oxopiridina-1-il)-5-metiltiofen-2-il]pirimidina-2-carboxilato de metilo (2,00 g, 82,06 %) como un sólido marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 358,0$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,75 (s, 1H), 8,94 – 8,91 (m, 1H), 8,12 – 8,08 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

Etapla 8: Preparación de 4-(4-{4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2-metil-6-oxopiridina-1-il}-5-metiltiofen-2-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo:

A una solución agitada de 4-[4-(4-hidroxi-2-metil-6-oxopiridina-1-il)-5-metiltiofen-2-il]pirimidina-2-carboxilato de metilo (1,20 g, 3,35 mmol, 1,00 equiv) y 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina (600,42 mg, 3,69 mmol, 1,10 equiv) en DMF (3 ml) se le añadieron 18-corona-6 (90,12 mg, 0,33 mmol, 0,10 equiv) y K₂CO₃ (2,32 g, 16,79 mmol, 5,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se vertió en agua (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-(4-{4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2-metil-6-oxopiridina-1-il}-5-metiltiofen-2-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo (900 mg, 55,32 %) como un sólido marrón. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 485,0.

Etapla 9: Preparación de 4-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-5-metiltiofen-2-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo:

A una solución agitada de 4-(4-{4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2-metil-6-oxopiridina-1-il}-5-metiltiofen-2-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo (900 mg, 1,85 mmol, 1,00 equiv) y NCS (322 mg, 2,41 mmol, 1,30 equiv) en IPA (4 ml) se añadió ácido 2,2-dicloroacético (24 mg, 0,18 mmol, 0,10 equiv) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 60 °C bajo

una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se vertió en salmuera (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía combiflash inversa para proporcionar 4-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-5-metiltiofen-2-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo (420 mg, 43,57 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 519,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,13 – 8,08 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 6,77 – 6,74 (m, 1H), 5,48 (d, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

Etapas 10: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-{5-[2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidina-4-il]-2-metiltiofen-3-il}-6-metilpiridina-2-ona:

A una solución agitada de 4-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-5-metiltiofen-2-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo (380 mg, 0,73 mmol, 1,00 equiv) en THF (3 ml) se le añadió MeMgBr (3,66 ml, 7,32 mmol, 10,00 equiv, 2M en THF) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó añadiendo NH₄Cl (ac.) sat. (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía combiflash inversa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-{5-[2-(2-

hidroxipropan-2-il)pirimidina-4-il]-2-metiltiofen-3-il]-6-metilpiridina-2-ona (154 mg, crudo) como un sólido amarillo claro. El producto crudo (154 mg) se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-{5-[2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidina-4-il]-2-metiltiofen-3-il]-6-metilpiridina-2-ona (100 mg, 26,31 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 519,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,16 – 8,03 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,03 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,52 (s, 6H).

Etapla 11: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-{5-[2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidina-4-il]-2-metiltiofen-3-il]-6-metilpiridina-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-{5-[2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidina-4-il]-2-metiltiofen-3-il]-6-metilpiridina-2-ona:

La mezcla de raza (100,00 mg) se separó mediante HPLC preparativa para proporcionar rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-{5-[2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidina-4-il]-2-metiltiofen-3-il]-6-metilpiridina-2-ona (ejemplo 33A, isómero 1, 26,20 mg, ee=100 %) como un sólido amarillo claro y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-{5-[2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidina-4-il]-2-metiltiofen-3-il]-6-metilpiridina-2-ona (ejemplo 33B, isómero 2, 33,50 mg, ee=99,70 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 33A:

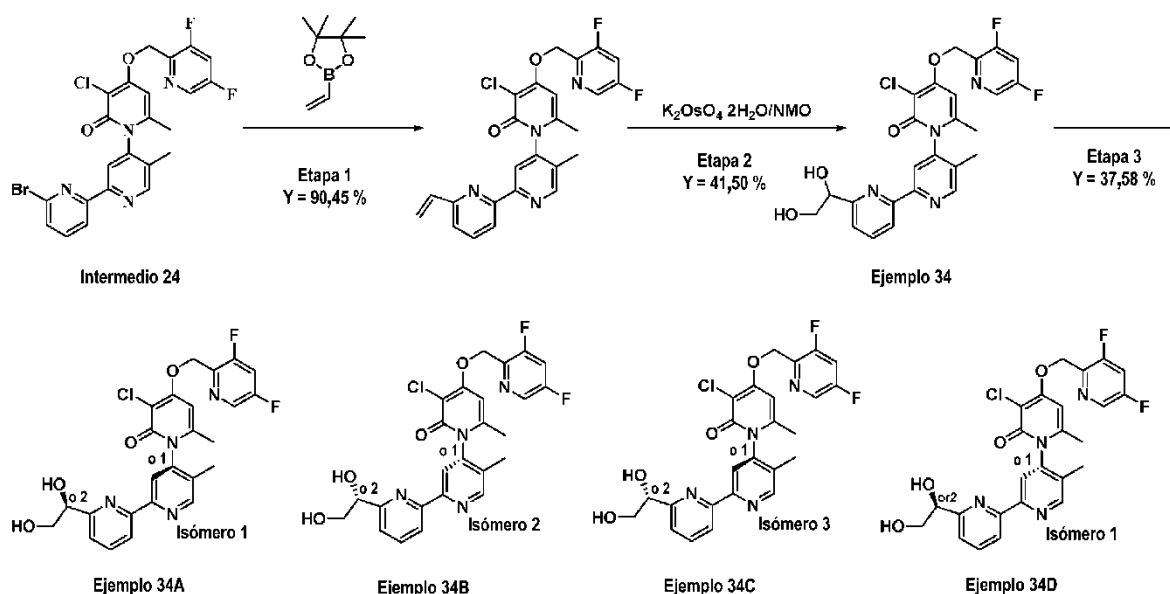
LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 519,0$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,15-8,06 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,48

(s, 2H), 5,03 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,17, -120,20, -122,40, -122,43.

Ejemplo 33B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519,0$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,17 – 8,04 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,03 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,17, -120,20, -122,40, -122,43.

Ejemplo 34A, 34B, 34C, 34D



10

Etapas 1: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(6-etenilpiridina-2-il)-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de 2'-(6-bromopiridina-2-il)-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (220 mg, 0,41 mmol,

15

1,00 equiv), K_2CO_3 (114 mg, 0,82 mmol, 2,00 equiv) y 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (128 mg, 0,82 mmol, 2,00 equiv) en 1,4-dioxano (3,50 ml) y H_2O (0,70 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (35 mg, 0,04 mmol, 0,10 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se purificó mediante combi-flash de fase inversa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(6-etenilpiridina-2-il)-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (180 mg, 90,45 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 481,0$.

10 Etapa 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(1,2-dihidroxietil)piridina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de NMO (88 mg, 0,75 mmol, 2,00 equiv) y 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(6-etenilpiridina-2-il)-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (180 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv) en THF (2 ml) y t-BuOH (0,66 ml) se le añadió $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (78 mg, 0,19 mmol, 0,50 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con tiosulfato de sodio sat. (ac.) (30 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo (150 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(1,2-dihidroxietil)piridina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (80 mg, 41,50 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 515,1$.

Etapas 3: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(1,2-dihidroxietil)piridina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(1,2-dihidroxietilo)piridina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(1,2-dihidroxietil)piridina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

El racemato 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(1,2-dihidroxietil)piridina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (120 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar dos picos. El primer pico se separó mediante SFC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 34A** (10,2 mg, ee=99,32 %) y el **ejemplo 34B** (8,3 mg, ee=96,92 %) como un sólido blanco. El segundo pico se separó mediante SFC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 34C** (16 mg, ee=100 %) y el **ejemplo 34D** (10,6 mg, ee=98,18 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 34A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 515,05$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,11 (td, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 5,45 (d, 1H), 4,74 – 4,58 (m, 2H), 3,83 – 3,69 (m, 1H), 3,62 – 3,48 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,34, -122,36.

Ejemplo 34B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 515,10$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,11 (td, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 5,45 (d, 1H), 4,74 – 4,58 (m, 2H), 3,83 – 3,69 (m, 5 1H), 3,62 – 3,48 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,34, -122,36.

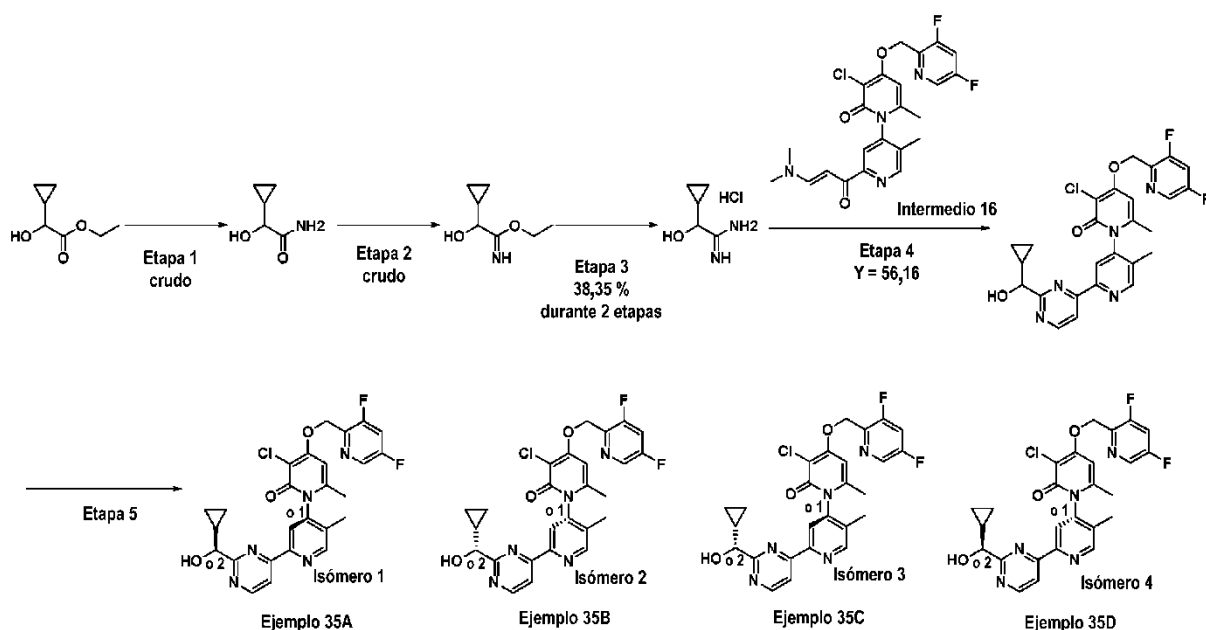
Ejemplo 34C:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 515,10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,29 – 8,23 (m, 1H), 8,11 (ddd, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,55 (d, 10 1H), 6,83 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,45 (d, 1H), 4,74 – 4,55 (m, 2H), 3,83 – 3,72 (m, 1H), 3,66 – 3,47 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,34, -122,36.

Ejemplo 34D:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 515,05$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,78 (s, 15 1H), 8,62 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,29 – 8,23 (m, 1H), 8,11 (ddd, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,45 (d, 1H), 4,74 – 4,55 (m, 2H), 3,83 – 3,72 (m, 1H), 3,66 – 3,47 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,34, -122,36.

Ejemplo 35A, 35B, 35C, 35D



Etapa 1: Preparación de 2-ciclopropil-2-hidroxiacetamida:

A una solución agitada de 2-ciclopropil-2-hidroxiacetato de etilo (1,20 g, 8,33 mmol, 1,00 equiv) en acetona (20 ml) y H₂O (20 ml) se añadió MnO₂ (1,45 g, 16,66 mmol, 2,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante TLC (PE:EA=1:1, R_f=0,2). La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2-ciclopropil-2-hidroxiacetamida (1,00 g, crudo) como un sólido blanco.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,24 – 6,91 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 3,56 – 3,41 (m, 1H), 1,17 – 0,87 (m, 1H), 0,43 – 0,23 (m, 4H).

Etapas 2 y 3: Preparación de clorhidrato de 2-ciclopropil-2-hidroxiacetanilida:

A una solución agitada de 2-ciclopropil-2-hidroxiacetamida (800 mg, 6,949 mmol, 1,00 equiv) en THF (10 ml) se le añadió tetrafluoroborano; trietiloxidanio (1716 mg,

9,034 mmol, 1,30 equiv) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 2-ciclopropil-2-hidroxietanimidato de etilo crudo. El residuo anterior se disolvió en metanol (20 ml), a la

5 mezcla anterior se le añadió NH₃(g) en MeOH (20 ml) a 0 °C durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EA (20 ml). La mezcla resultante se filtró, al filtrado se le añadió HCl(gas) en 1,4-dioxano (5 ml) a 0 °C, la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno.

10 Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con EA (3 x 10 ml). Esto dio como resultado clorhidrato de 2-ciclopropil-2-hidroxietanimidamida (400 mg, 38,35 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 – 8,54 (m, 4H), 6,69 – 5,55 (m, 1H), 3,94 (d, 1H), 1,21 – 1,01 (m, 1H), 0,68 – 0,52 (m, 1H), 0,54 – 0,25 (m, 3H).

15 **Etapas 4: Preparación de 3-cloro-2'-{2-[ciclopropil(hidroxi)metil]pirimidina-4-il}-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

Una mezcla de clorhidrato de 2-ciclopropil-2-hidroxietanimidamida (285 mg, 1,89 mmol, 3,00 equiv), 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E) -3-(dimetilamino)prop-2-enol]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (300 mg, 0,63 mmol,

20 1,00 equiv) y K₂CO₃ (873 mg, 6,32 mmol, 10,00 equiv) en IPA se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 10 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro.

Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el

producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para

5 proporcionar 3-cloro-2'-{2-[ciclopropil(hidroxi)metil]pirimidina-4-il}-4- [(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (190 mg, 56,16 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 526,0.

Etapas 5: Preparación de rel-3-cloro-2'-{2-[ciclopropil(hidroxi)metil]pirimidina-4-il}-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6- dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 35A y B y C y D):

El racemato (190 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar una mezcla del **ejemplo 35A y B** (90 mg) como un sólido blanco y una mezcla del **ejemplo 35C y D** (85 mg) como un sólido blanco.

15 El primer racemato (90 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 35A** (33,4 mg, 99,2 %, ee=100 %) como un sólido blanco y el **ejemplo 35B** (30,3 mg, 99,7 %, ee=100 %) como un sólido blanco.

El segundo racemato (85 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 35C** (26,7 mg, 99,8 %, ee=100 %) como un sólido blanco y el **ejemplo 35D** (23,8 mg, 99,4 %, ee=100 %) como un sólido blanco.

20 **Ejemplo 35A:**

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 526,1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,16 – 8,06 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,22 (d, 1H), 4,20 (t, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,39

– 1,29 (m, 1H), 0,50 – 0,37 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,17, -122,32, -122,35.

Ejemplo 35B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 526,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,16 – 8,06 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,23 (d, 1H), 4,20 (t, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,38 – 1,24 (m, 1H), 0,49 – 0,34 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,16, -122,32, -122,34.

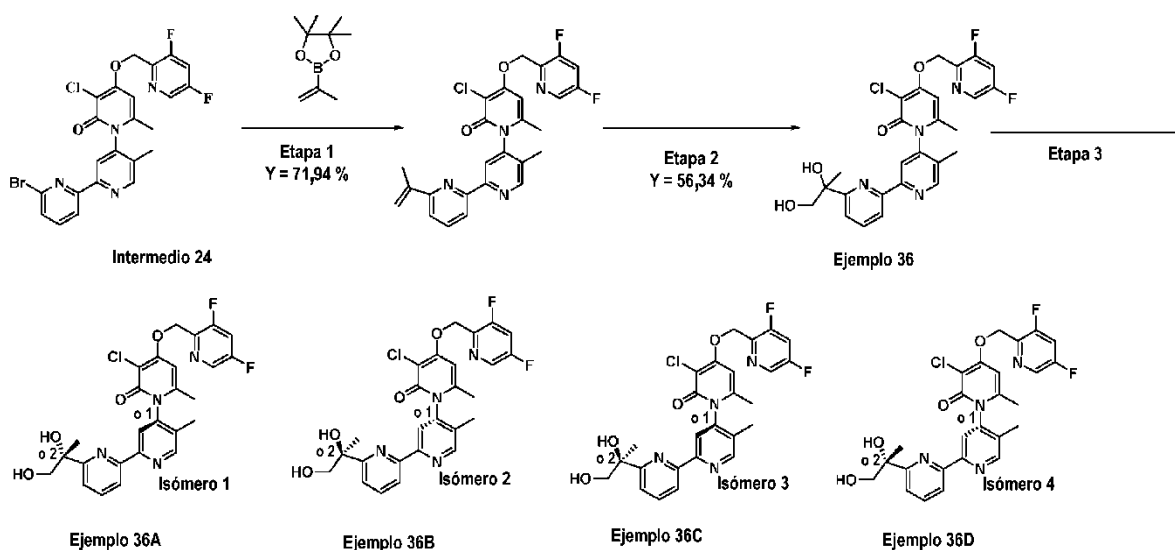
Ejemplo 35C:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 526,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,16 – 8,04 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,23 (d, 1H), 4,20 (t, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,40 – 1,29 (m, 1H), 0,49 – 0,36 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,16, -122,32, -122,34.

Ejemplo 35D:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 526,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,16 – 8,04 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,51 (d, 2H), 5,22 (d, 1H), 4,20 (t, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,39 – 1,28 (m, 1H), 0,46 – 0,38 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,17, -122,32, -122,35.

Ejemplo 36A, 36B, 36C, 36D



Etapa 1: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-[6-(prop-1-en-2-il)piridina-2-il]-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

- 5 A una solución agitada de 2'-(6-bromopiridina-2-il)-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (300 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (142 mg, 0,84 mmol, 1,50 equiv) en dioxano (4 ml) y H₂O (0,4 ml) se añadió CsF (170 mg, 1,12 mmol, 2,00 equiv) y Pd(PPh₃)₄ (130 mg, 0,11 mmol, 0,20 equiv) a temperatura
- 10 ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se vertió en NH₄Cl (ac.) sat. (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) y se secaron sobre
- 15 Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 3-

cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-[6-(prop-1-en-2-il)piridina-2-il]-[1,4'-bipiridina]-2-ona (200 mg, 71,94 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 495,2$

Etapas 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(1,2-dihidroxi
propan-2-il)piridina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-[6-(prop-1-en-2-il)piridina-2-il]-[1,4'-bipiridina]-2-ona (200 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv,) y NMO (57 mg, 0,48 mmol, 2,00 equiv) en THF (3 ml) y t-BuOH (1 ml) se le añadieron $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (45 mg, 0,12 mmol, 0,50 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con THF (2 x 3 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía inversa combiflash. Esto dio como resultado 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(1,2-dihidroxi

propan-2-il)piridina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (120 mg, 56,34 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 529,10$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,19 (d, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,69 – 3,48 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,43 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,12, -120,14, -122,33, -122,35.

Etapas 3: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(1,2-dihidroxi
propan-2-il)piridina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(1,2-dihidroxi

il)piridina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)piridina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)piridina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

5 Se separó 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)piridina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (120 mg) mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 36A** (11,6 mg, ee=100 %), **ejemplo 36B** (13,1 mg, ee=99,34 %) y la mezcla del **ejemplo 36C y D** (56,0 mg) como un sólido blanco. La mezcla del **ejemplo 36C y D** (56,0 mg) se
10 separó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 36C** (10,4 mg, ee=100 %) y el **ejemplo 36D** (11,5 mg, ee=99,78 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 36A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 529,05. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77
15 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 5,20 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,44 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,11, -120,14, -122,30, -122,33.

Ejemplo 36B:

20 LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 529,05. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 5,20 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,07 (s,

3H), 1,98 (s, 3H), 1,44 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,11, -120,14, -122,31, -122,33.

Ejemplo 36C:

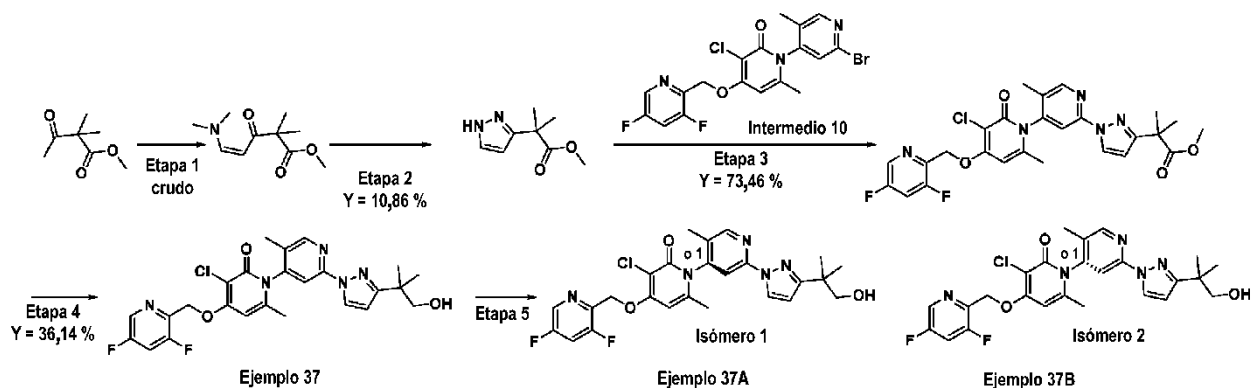
LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529,10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76

5 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,16 – 7,98 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,48 (d, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,43 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,04, -120,06, -122,13, -122,16.

Ejemplo 36D:

10 LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529,10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,16 – 7,98 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,48 (d, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,43 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,09, -120,11, -122,26, -122,28.

15 Ejemplo 37A, 37B



Etapla 1: Preparación de (4Z)-5-(dimetilamino)-2,2-dimetil-3-oxopent-4-enoato de metilo:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 2,2-dimetil-3-oxobutanoato de metilo (4 g, 27,745 mmol, 1 equivalente) y DMF-DMA (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 200,1$.

Etapla 2: Preparación de 2-metil-2-(1H-pirazol-3-il)propanoato de metilo:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron metil (4Z)-5-(dimetilamino)-2,2-dimetil-3-oxopent-4-enoato de metilo (1,50 g, crudo) e hidrazina (10 ml, 1M en THF) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía inversa combiflash. Esto dio como resultado 2-metil-2-(1H-pirazol-3-il)propanoato de metilo (500 mg, 10,86 %) como un aceite incoloro. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 169,2$. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,60 – 7,53 (m, 1H), 7,25 – 6,98 (m, 1H), 6,30 – 6,21 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,64 (s, 6H).

Etapas 3: Preparación de 2-(1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-il)-2-metilpropanoato de metilo:

A una solución de 2-metil-2-(1H-pirazol-3-il)propanoato de metilo (220 mg, 1,31 mmol, 1,50 equiv.) y 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina -2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (400 mg, 0,87 mmol, 1,00 equiv) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadieron CuI (33 mg, 0,17 mmol, 0,20 equiv), K₂CO₃ (185 mg, 1,75 mmol, 2,00 equiv) y (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (49 mg, 0,35 mmol, 0,40 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2-(1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-il)-2-metilpropanoato de etilo (350 mg, 73,46 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 544,3. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,47 – 8,43 (m, 1H), 8,43 – 8,40 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 6,43 – 6,35 (m, 2H), 5,45 – 5,40 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,60 (s, 3H).

Etapas 4: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2-(1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-il)-2-metilpropanoato de metilo (300 mg,

0,55 mmol, 1,00 equiv) en DCM (3 ml) y MeOH (3 ml) se le añadió NaBH₄ (625 mg, 16,56 mmol, 30,00 equiv) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (100 mg, 35,14 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =516,3.

10 Etapa 5: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

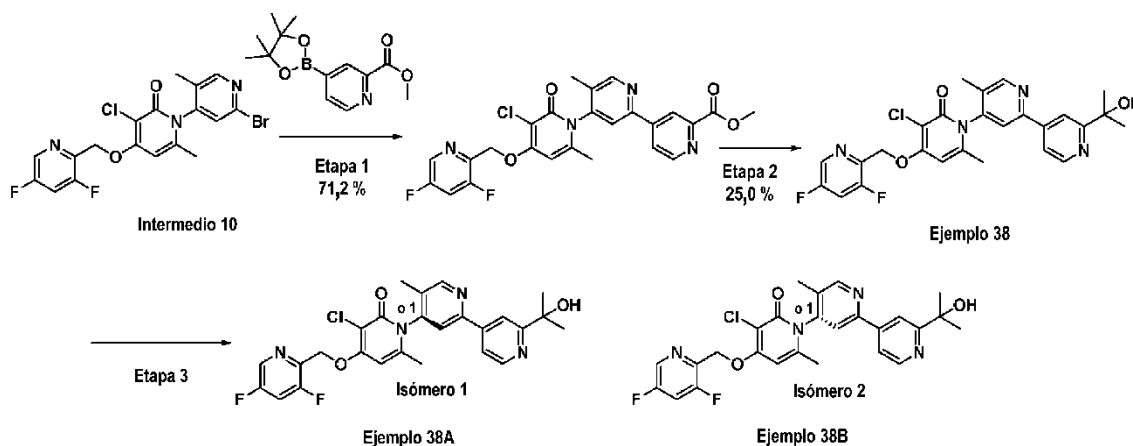
El racemato 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (80 mg) se separó mediante SFC quiral preparativa para proporcionar rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**Ejemplo 37A**, 28,6 mg, ee = 97,82 %) como un sólido blanco y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(1-hidroxi)-2-metilpropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**Ejemplo 37B**, 22,8 mg, ee=98,44 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 37A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 516,05$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 – 8,59 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,52 – 8,45 (m, 1H), 8,17 – 8,03 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,57 – 6,45 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,64 (t, 1H), 3,47 (d, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,25 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,148, -120,173, -122,343, -122,369.

Ejemplo 37B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 516,05$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 – 8,59 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,52 – 8,47 (m, 1H), 8,17 – 8,06 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,56 – 6,46 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,64 (t, 1H), 3,47 (d, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,25 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,145, -120,170, -122,340, -122,365.

Ejemplo 38A, 38B

Etapas 1: Preparación de 4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}piridina-2-carboxilato de metilo:

A una mezcla agitada de 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (500 mg, 1,09 mmol, 1,00 equiv) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de metilo (576 mg, 2,19 mmol, 2,00 equiv) en dioxano (15 ml) y H₂O (3 ml) se añadieron CsF (332 mg, 2,19 mmol, 2,00 equiv) y Pd(dppf)Cl₂ (80 mg, 0,11 mmol, 0,10 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales a 100 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}piridina-2-carboxilato de metilo (400 mg, 71,23 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 513,1.

Etapas 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}piridina-2-carboxilato de metilo (400 mg, 0,78 mmol, 1,00 equiv) en THF (20 ml) se le añadió MeMgBr (2,60 ml, 7,80 mmol, 10,00 equiv, 3M en THF) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó añadiendo NH₄Cl (ac.) sat. (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera (1 x 200 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PREP-HPLC. Esto resultó en 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (100 mg, 25,00 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512,9$.

Etapas 3: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropano)-2-il)piridina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

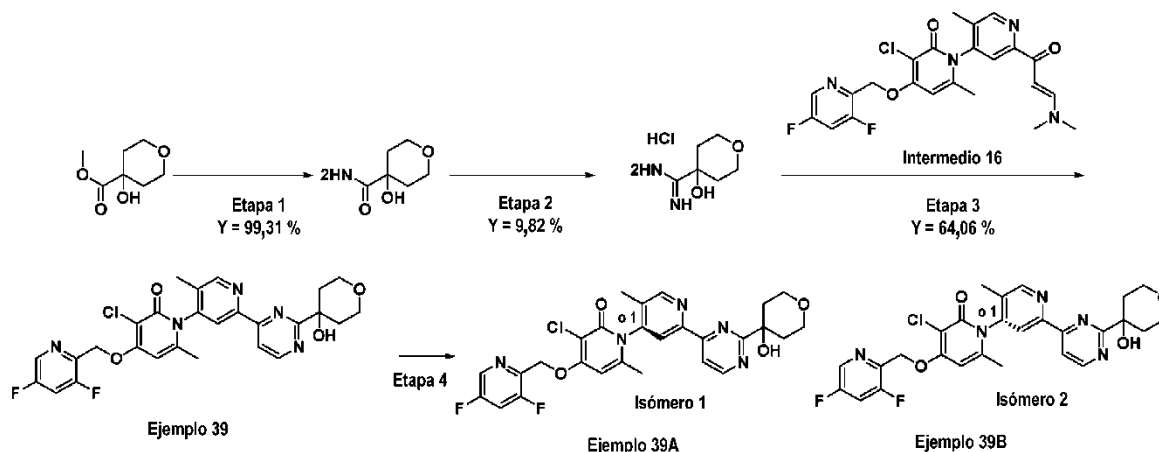
Se separó 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (140 mg) mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 38A** (41,3 mg, ee=100 %) y el **ejemplo 38B** (43,8 mg, ee=100 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 38A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 513,10$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,84 (s, 1H), 8,65 – 8,57 (m, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (td, 1H), 7,92 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,33 (s, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,49 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,16, -122,33, -122,36.

Ejemplo 38B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 513,10$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,84 (s, 1H), 8,65 – 8,57 (m, 2H), 8,39 (t, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (ddd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,32 (s, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,49 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,16, -122,33, -122,36.

Ejemplo 39A, 39B**5 Etapa 1: Preparación de 4-hidroxioxano-4-carboxamida:**

Una solución de 4-hidroxioxano-4-carboxilato de metilo (3 g, 18,73 mmol, 1,00 equiv.) en $\text{NH}_3(\text{g})$ en MeOH (30 ml, 4 M) se agitó durante 2 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, para proporcionar 4-hidroxioxano-4-carboxamida (2,70 g, 99,31 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,15 (d, 2H), 5,30 (s, 1H), 3,83 – 3,48 (m, 4H), 2,09 – 1,75 (m, 2H), 1,42 – 1,17 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 4-hidroxioxano-4-carboximidamida:

Una solución de 4-hidroxioxano-4-carboxamida (2,70 g, 18,60 mmol, 1,00 equiv) en THF (60 ml) se añadió tetrafluoroboranida; trietiloxidanio (5,30 g, 27,90 mmol, 1,50 equiv) en porciones a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo una

atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (40 ml). A la solución anterior se le añadió NH₃ (g) en MeOH (30 ml, 4M) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EA (50 ml). A la solución anterior se le añadió HCl(gas) en 1,4-dioxano (10 ml, 7M) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con EA (10 ml). La torta de filtración se concentró al vacío. Para proporcionar clorhidrato de 4-hidroxioxano-4-carboximidamida (330 mg, 9,82 %) como un sólido blanco.

Etapas 3: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(4-hidroxioxan-4-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Una mezcla de clorhidrato de 4-hidroxioxano-4-carboximidamida (380 mg, 2,10 mmol, 5,00 equiv), K₂CO₃ (580 mg, 4,20 mmol, 10,00 equiv) y 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (200 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv) en IPA (5 ml) se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EA (200 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EA 0,1 % Et₃N) para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(4-hidroxioxan-4-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (200 mg, crudo). El producto crudo se purificó adicionalmente mediante HPLC

preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(4-hidroxioxan-4-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (150 mg, 64,06 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 556,1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,07 (s, 2H), 8,76 (s, 2H), 6,29 (br, 1H), 3,81 – 3,70 (m, 2H), 3,69 – 3,64 (m, 2H), 2,20 – 1,95 (m, 2H), 1,58 – 1,52 (m, 2H).

Etap 4: Preparación de rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

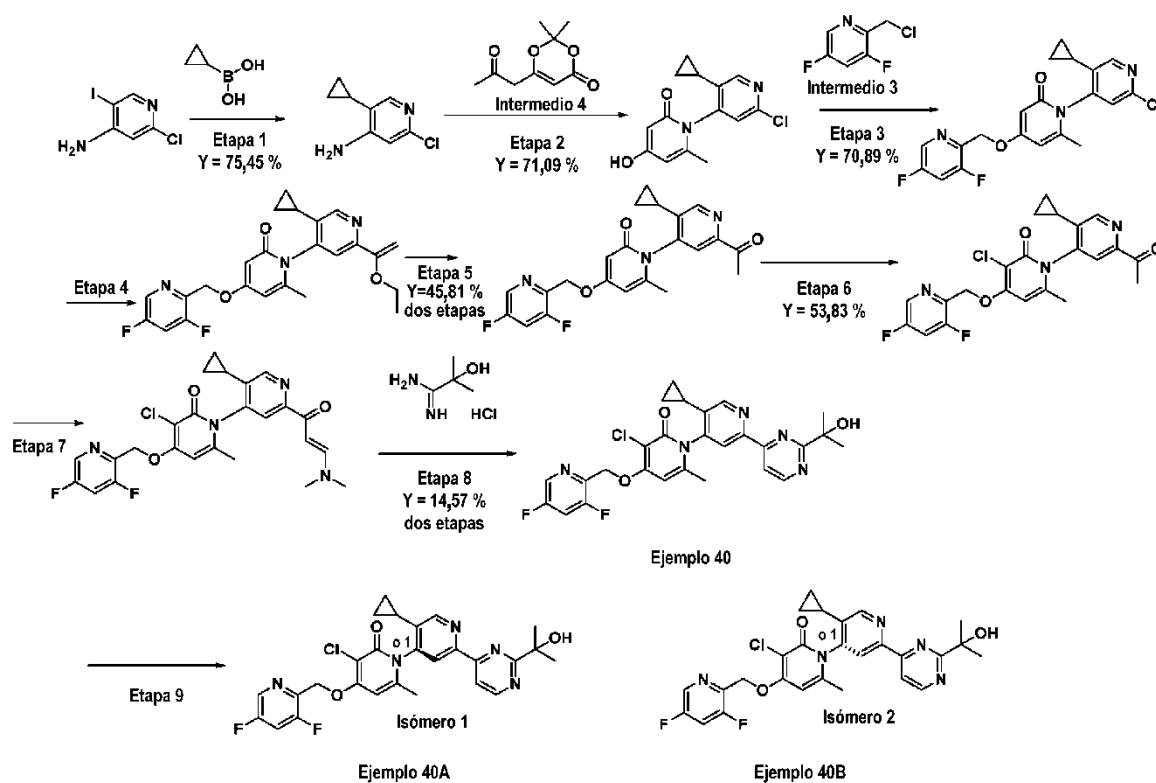
Se aisló 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(4-hidroxioxan-4-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (150 mg) mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il) metoxi)-2'-(2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**ejemplo 39A, isómero 1**, 37,2 mg, ee=99,58 %) y rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**ejemplo 39B, isómero 2**, 35,3 mg, ee=99,63 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 39A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 555,85$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,01 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,33 (s, 1H), 3,88 – 3,67 (m, 4H), 2,35 – 2,15 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,72 – 1,60 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,31, -122,32.

Ejemplo 39B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 555,90$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,01 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,14 – 8,06 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,33 (s, 1H), 3,85 – 3,67 (m, 4H), 2,35 – 2,16 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,75 – 1,60 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,30, -122,32.

Ejemplo 40A, 40B

10

Etapas 1: Preparación de 2-cloro-5-ciclopropilpiridina-4-amina:

A una solución agitada de 2-cloro-5-yodopiridina-4-amina (5,00 g, 19,64 mmol, 1,00 equiv), ácido ciclopropilborónico (1,69 g, 19,64 mmol, 1,00 equiv)

en tolueno (30 ml) y H₂O (3 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,72 g, 0,98 mmol, 0,05 equiv) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La

5 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 (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró al vacío para proporcionar 2-cloro-5-

10 ciclopropilpiridina-4-amina (2,50 g, 75,45 %) como un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,28 (s, 2H), 1,67-1,43 (m, 1H), 0,98 – 0,75 (m, 2H), 0,64 – 0,43 (m, 2H).

Etapas 2: Preparación de 2'-cloro-5'-ciclopropil-4-hidroxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

15 A una solución agitada de 2-cloro-5-ciclopropilpiridina-4-amina (2,40 g, 14,23 mmol, 1,00 equiv) y 2,2-dimetil-6-(2-oxopropil)-1,3-dioxin-4-ona (5,24 g, 28,46 mmol, 2,00 equiv) en 1,4-dioxano (72 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla

20 anterior se le añadió H₂SO₄ (1,40 g, 14,23 mmol, 1,00 equiv) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a 90 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró para eliminar el disolvente, seguido de adiciones de agua (20 ml). Los

sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con Et₂O (3 x 10 ml) para proporcionar 2'-cloro-5'-ciclopropil-4-hidroxi-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (2,80 g, 71,09 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 277,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,84 (br, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,04-5,91 (m, 1H),
 5 5,66-5,54 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,51-1,35 (m, 1H), 1,00 – 0,80 (m, 3H), 0,73 – 0,55 (m, 1H).

Etapas 3: Preparación de 2'-cloro-5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2'-cloro-5'-ciclopropil-4-hidroxi-6-metil-[1,4'-
 10 bipiridina]-2-ona (2,90 g, 10,48 mmol, 1,00 equiv) y 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina (3,43 g, 20,96 mmol, 2,00 equiv) en DMF (50 ml) se le añadió K₂CO₃ (5,79 g, 41,92 mmol, 4,00 equiv) y 18-corona-6 (277 mg, 1,04 mmol, 0,10 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se
 15 monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se vertió en 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 (5 x 100 ml), el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se
 20 concentró al vacío para proporcionar 2'-cloro-5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (3,00 g, 70,89 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 404,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62-8,57 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13-8,02 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,19-6,11 (m, 1H), 6,08-6,01 (m, 1H),

5,29-5,17 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,48-1,34 (m, 1H), 0,99 – 0,90 (m, 1H), 0,91 – 0,82 (m, 2H), 0,74 – 0,60 (m, 1H).

Etapla 4 Preparación de 5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(1-etoxietenil)-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

5 A una solución agitada de 2'-cloro-5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (3,00 g, 7,42 mmol, 1,00 equiv) y tributil(1-etoxietenil)estannano (5,37 g, 14,85 mmol, 2,00 equiv) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadieron Pd(PPh₃)Cl₂ (260 mg, 0,37 mmol, 0,05 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C

10 bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(1-etoxietenil)-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,80 g, crudo) como un sólido amarillo.

Etapla 5: Preparación de 2'-acetil-5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

15 A una solución agitada de 5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(1-etoxietenil)-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,80 g, 4,09 mmol, 1,00 equiv) en THF (20 ml) se le añadieron HCl conc. (2 ml) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se

20 vertió en agua (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró al vacío para proporcionar 2'-acetil-5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil- [1,4'-bipiridina]-2-ona (1,40 g, 45,81 %, dos etapas) como un sólido amarillo. LC-MS:

(ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 412,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63-8,57 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,12-8,04 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,18-6,11 (m, 1H), 6,08-6,02 (m, 1H), 5,24 (d, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,14 – 0,94 (m, 3H), 0,88 – 0,76 (m, 1H).

Etapas 6: Preparación de 2'-acetil-3-cloro-5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2'-acetil-5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,20 g, 2,91 mmol, 1,00 equiv) y NCS (506 mg, 3,79 mmol, 1,30 equiv) en DCM (10 ml) se añadieron ácido 2,2-ácido dicloroacético (18 mg, 0,14 mmol, 0,05 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se vertió en agua (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró al vacío para proporcionar 2'-acetil-3-cloro-5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (700 mg, 53,83 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 446,0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66-8,57 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,16-8,03 (m, 1H), 7,86 (s,

1H), 6,81 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,57 – 1,40 (m, 1H), 1,15-1,05 (m, 1H), 1,04-0,95 (m, 2H), 0,91-0,75 (m, 1H).

Etapa 7: Preparación de 3-cloro-5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

5 A una solución agitada de 2'-acetil-3-cloro-5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-uno (680 mg, 1,52 mmol, 1,00 equiv) en DMF-DMA (20 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura
10 ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 3-cloro-5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (440 mg, crudo) como un sólido amarillo. La mezcla de productos crudos se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 501,2.

15 **Etapa 8: Preparación de 3-cloro-5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

A una solución agitada de 3-cloro-5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona
20 (440 mg, 0,87 mmol, 1,00 equiv) y clorhidrato de 2-hidroxi-2-metilpropanimidamida (608 mg, 4,39 mmol, 5,00 equiv) en DMF (5 ml) se le añadió K₂CO₃ (364 mg, 2,63 mmol, 3,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de

nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en agua (40 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 50 ml), el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa, la fracción pura se concentró al vacío para proporcionar 3-cloro-5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (120 mg, 14,57 %, durante dos etapas) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 540,1$.

Etapa 9: Preparación de rel-3-cloro-5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-5'-ciclopropil-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-6-metil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

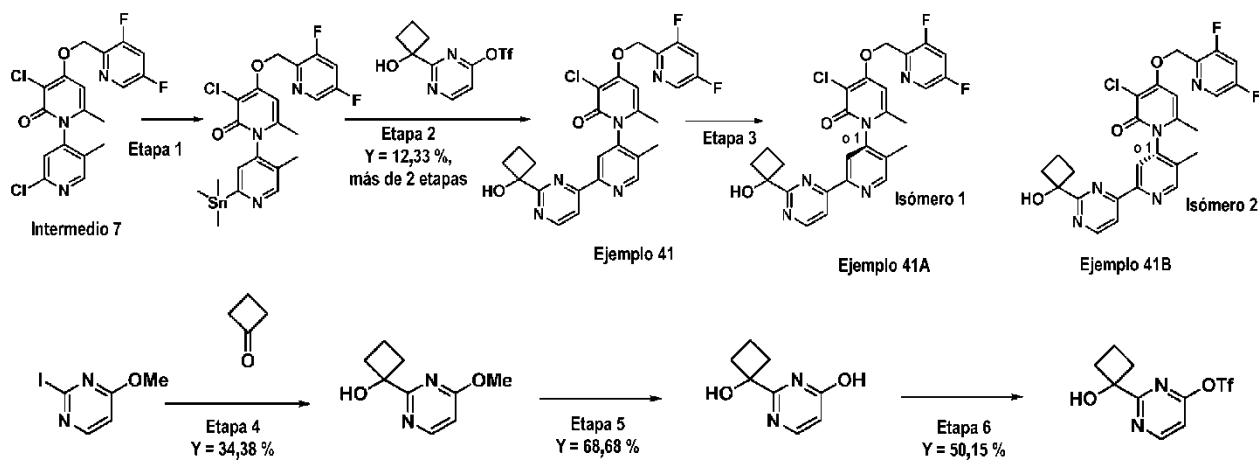
El racemato (100 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el ejemplo 40A (30,9 mg, 98,2 % de pureza, ee=100 %) como un sólido blanco y el ejemplo 40B (37,7 mg, 96,9 % de pureza, ee=99,48 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 40A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 540,10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00-8,93 (m, 1H), 8,66(s,1H), 8,63 – 8,60 (m, 1H), 8,56(s,1H) 8,25-8,18 (m, 1H), 8,15-8,07 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,52-5,48 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,56-1,50 (m, 7H), 1,14-1,07 (m, 1H), 1,03-0,95 (m, 2H), 0,87-0,78 (m, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,11, -120,13, -122,29, -122,31.

Ejemplo 40B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 539,85$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,99-8,94 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,63-8,60 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,23-8,19 (m, 1H), 8,15-8,06 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,54-5,45 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,57-1,50 (m, 7H), 1,17-1,05 (m, 1H), 1,02 – 0,93 (m, 2H), 0,88-0,77 (m, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,10, -120,12, -122,27, -122,29.

Ejemplo 41A, 41B

10

Etapa 1: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (500 mg, 1,21 mmol, 1,00 equiv) y Sn_2Me_6 (1,59 g, 4,85 mmol, 4,00 equiv) en dioxano (10 ml) se le añadió AsPh_3 (185 mg, 0,61 mmol, 0,50 equiv) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (170 mg, 0,24 mmol, 0,20 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a

80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla resultante se lavó con 5x20 ml de KF ac. sat. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-[1,4'-bipiridina]-2-ona (700 mg, crudo) como un semisólido marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 541,9.

Etapas 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidroxiciclobutil)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

10 A una mezcla agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-[1,4'-bipiridina]-2-ona (700 mg, 100 % de rendimiento asumido, 0,93 mmol, 1,00 equiv) y 2-(1-hidroxiciclobutil)pirimidina-4-il trifluorometanosulfonato (827 mg, 2,78 mmol, 3,00 equiv) en dioxano (10 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (194 mg, 0,29 mmol, 0,30 equiv) y CuI (176 mg, 0,96 mmol, 1,00 equiv) a temperatura ambiente

15 bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a

20 presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto crudo (200 mg), que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-

2'-[2-(1-hidroxiciclobutil)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (60 mg, 12,33 %, durante 2 etapas) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 526,2$.

Etapas 3: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidroxiciclobutil)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil- [1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidroxiciclobutil)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Se separó el racemato 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(1-hidroxiciclobutil)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (60 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 41A** (21,6 mg, ee=100 %) como un sólido blanquecino y el **ejemplo 41B** (20,7 mg, ee=100 %) como un sólido blanquecino.

Ejemplo 41A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 526,20$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,02 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,62 – 8,60 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,15 – 8,05 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,72 – 2,58 (m, 2H), 2,34 – 2,24 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,96 – 1,76 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,30, -122,32.

Ejemplo 41B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 526,15$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,02 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,62 – 8,60 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,11 (ddd, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,71 – 2,59 (m, 2H), 2,35 – 2,54 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,96 – 1,78 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,31, -122,33.

Etapas 4: Preparación de 1-(4-metoxipirimidina-2-il)ciclobutan-1-ol:

A una solución agitada de 2-yodo-4-metoxipirimidina (8,00 g, 33,90 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (50 ml) se le añadió i-PrMgCl (3,83 g, 37,29 mmol, 1,10 equiv, 2M en THF) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se

5 agitó durante 30 minutos a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió ciclobutanona (3,09 g, 44,07 mmol, 1,30 equiv) en tolueno (2 ml) gota a gota durante 2 minutos a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se

10 inactivó con NH₄Cl (ac.) sat. a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1-(4-metoxipirimidina-2-il)ciclobutan-1-ol (2,10 g, 34,38 %) como un aceite amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 183,0.

15 Etapas 5: Preparación de 2-(1-hidrox ciclobutil)pirimidina-4-ol:

A una solución agitada de 1-(4-metoxipirimidina-2-il)ciclobutan-1-ol (2,10 g, 11,65 mmol, 1,00 equiv) en MeCN (20 ml) se le añadió TMSI (9,33 g, 46,61 mmol, 4,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La

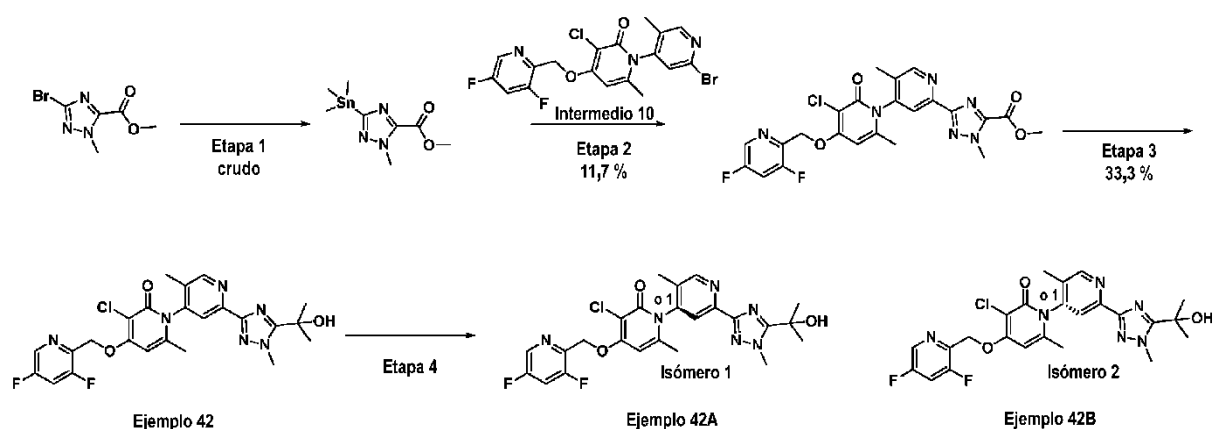
20 mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante trituración con hexano/EA (3/1) (3 x 20 ml), para proporcionar 2-(1-hidrox ciclobutil)pirimidina-4-ol (1,33 g, 68,68 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 167,1.

Etapas 6: Preparación de 2-(1-hidroxíciclobutil)pirimidina-4-il

trifluorometanosulfonato:

A una mezcla agitada de 2-(1-hidroxíciclobutil)pirimidina-4-ol (1 g, 6,018 mmol, 1 equiv) y piridina (1,43 g, 18,05 mmol, 3 equiv) en DCM (10 ml) se le añadió Tf_2O (3,40 g, 12,04 mmol, 2 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar trifluorometanosulfonato de 2-(1-hidroxíciclobutil)pirimidina-4-il (900 mg, 50,15 %) como un aceite amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299,1$.

Ejemplo 42A, 42B



Etapas 1: Preparación de 2-metil-5-(trimetilestannil)-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo:

A una solución agitada de 5-bromo-2-metil-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,27 mmol, 1,00 equiv) y Sn_2Me_6 (2,98 g, 9,08 mmol, 4,00 equiv) en 1,4-

dioxano se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (478 mg, 0,68 mmol, 0,30 equiv) y AsPh_3 (208 mg, 0,68 mmol, 0,30 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla

5 resultante se diluyó con EtOAc (100 ml). El residuo se lavó con KF (5 x 300 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 a presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306,1$.

10 **Etapla 2: Preparación de 5-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-2-metil-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo:**

A una mezcla agitada de 2-metil-5-(trimetilestannil)-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,64 mmol, 1,00 equiv.) y 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (450 mg, 0,98 mmol, 0,60 equiv) en dioxano

15 (40 ml) se le agregaron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (230 mg, 0,32 mmol, 0,20 equiv) y CuI (313 mg, 1,64 mmol, 1,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

20 para obtener 5-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-2-metil-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (100 mg, 11,76 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517,2$

Etapas 3: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1,2,4-triazol-3-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 5-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il} -2-metil-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (300 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv) en THF (30 ml) se le añadió MeMgBr (1,93 ml, 5,80 mmol, 10,00 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó añadiendo NH₄Cl (ac.) sat. (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PREP-HPLC. Esto dio como resultado 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1,2,4-triazol-3-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (100 mg, 33,33 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 517,4.

Etapas 3: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1,2,4-triazol-3-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1,2,4-triazol-3-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Se separó el racemato 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1,2,4-triazol-3-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (55 mg) mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 42A** (26,2 mg, 99,0 %

de pureza, ee=100 %) y el **ejemplo 42B** (26,0 mg, 99,4 % de pureza, ee=100 %) como un sólido blanco.

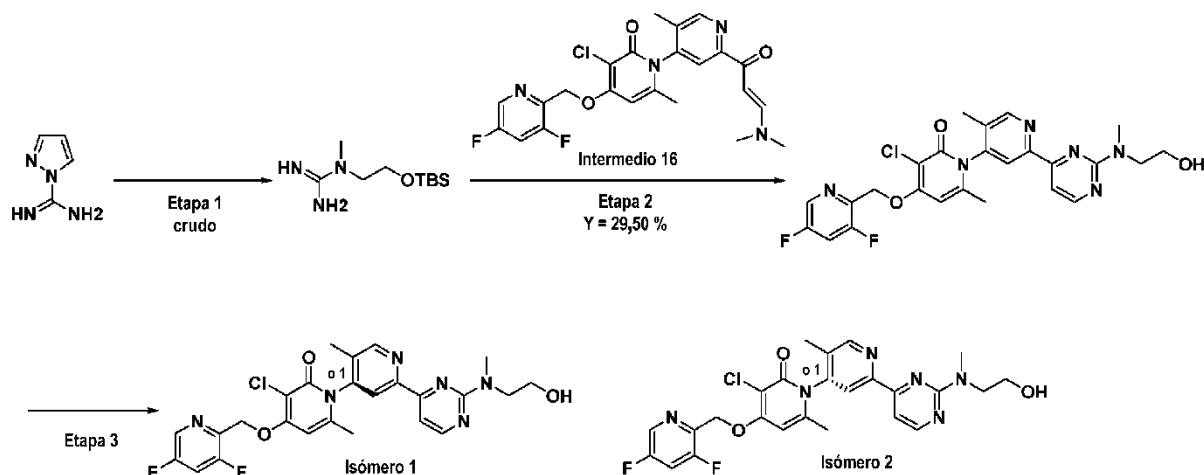
Ejemplo 42A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 517,10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70-8,76 (m, 1H), 8,56-8,66 (m, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,59 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,16, -122,33, -122,36.

Ejemplo 42B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 517,10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,10 (t, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,58 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,16, -122,32, -122,35.

Ejemplo 43A, 43B



Ejemplo 43A

Ejemplo 43B

Etapla 1: Preparación de N-{2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil}-N-metilguanidina:

A una mezcla de pirazol-1-carboximidamida (1,00 g, 9,08 mmol, 1,00 equiv) y {2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil}(metil)amina (1,72 g, 9,08 mmol, 1,00 equiv) en MeCN (15 ml) se le añadió TEA (2,76 g, 27,24 mmol, 3,00 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 232,1.

Etapla 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirimidina-4-il}-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución de N-{2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil}-N-metilguanidina (682 mg, 2,94 mmol, 2,00 equiv) y 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enol]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (700 mg, 1,47 mmol, 1,00 equiv) en IPA (15 ml) se le añadió K₂CO₃ (2037 mg, 14,74 mmol, 10,00 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se vertió en agua (300 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il) metoxi]-2'-

{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirimidina-4-il}-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona

(230 mg, 29,50 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 529,2.

Etapas 3: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirimidina-4-il}-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 43A) y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirimidina-4-il}-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 43B):

Se separó el racemato 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirimidina-4-il}-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (230 mg)

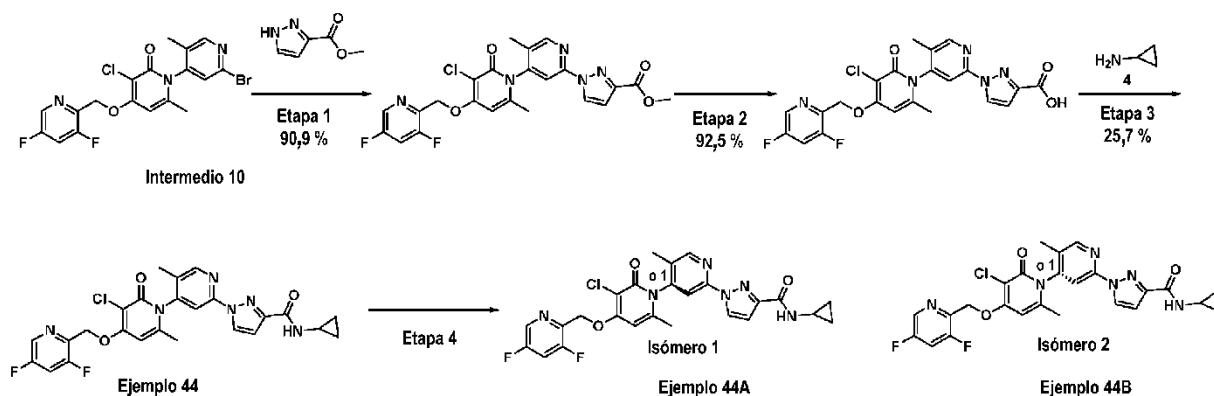
mediante SFC quiral preparativa para proporcionar rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-ilo)metoxi]-2'-{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirimidina-4-il}-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**ejemplo 43A**, 90,1 mg, ee=100,00 %) como un sólido blanco y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-{2-[(2-hidroxietil)(metilo))amino]pirimidina-4-il}-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**ejemplo 43B**, 83,3 mg, ee = 99,58 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 43A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 529,1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,66 – 8,58 (m, 1H), 8,55 – 8,47 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 – 8,05 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,03 – 4,37 (br, 1H), 3,86 – 3,68 (m, 2H), 3,66 – 3,58 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,109, -120,134, -122,296, -122,322.

Ejemplo 43B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 529,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,65 – 8,58 (m, 1H), 8,55 – 8,48 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 – 8,03 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,69 (br, 1H), 3,85 – 3,69 (m, 2H), 3,66 – 3,56 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,104, -120,130, -122,287, -122,312.

Ejemplo 44A, 44B

10

Etapa 1: Preparación de 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo:

A una mezcla agitada de 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,00 g, 2,19 mmol, 1,00 equiv) y 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (552 mg, 4,38 mmol, 2,00 equiv) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron CuI (83 mg, 0,43 mmol, 0,20 equiv), K_2CO_3 (605 mg, 4,38 mmol, 2,00 equiv) y N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (124 mg, 0,87 mmol, 0,40 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 90 °C bajo una atmósfera de

nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 90,9 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M H] = 502,1.

Etapas 2: Preparación de ácido 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-ácido carboxílico:

Una solución de 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 1,99 mmol, 1,00 equiv) y LiOH (47 mg, 1,99 mmol, 1,00 equiv) en THF (6 ml) y H₂O (6 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar producto crudo (sal de Li) 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-ácido carboxílico (0,90 g, 92,50 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 488,0.

Etapas 3: Preparación de 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-N-ciclopropilpirazol-3-carboxamida:

Se agitó una mezcla de 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-pirazol-3-ácido carboxílico (900 mg, 1,84 mmol, 1,00 equiv), HATU (2,10 g, 5,53 mmol, 3,00 equiv), DIEA (1,19 g, 9,22 mmol, 5,00 equiv) en DMF (30 ml) durante 15 minutos, después se añadió aminociclopropano (105 mg, 1,84 mmol, 1,00 equiv) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales a 80 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se vertió

en agua (300 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 300 ml), el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PREP-HPLC.

Esto dio como resultado 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-

5 oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-N-ciclopropilpirazol-3-carboxamida (250 mg, 25,70 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 527,1$.

Etapas 4: Preparación de rel-1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-N-ciclopropilpirazol-3-carboxamida y rel-1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-
 10 **2'-il}-N-ciclopropilpirazol-3-carboxamida:**

Se separó 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-N-ciclopropilpirazol-3-carboxamida (200 mg) mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 44A** (88,0 mg, ee=100,0 %) y el **ejemplo 44B** (69,6 mg, ee=100,0 %) como un sólido blanco.

15 **Ejemplo 44A:**

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 527,05$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (d, 1H), 8,65 – 8,58 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 0,75 – 0,61 (m, 2H), 0,64-0,56 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,17, -120,20, -122,35, -
 20 122,37.

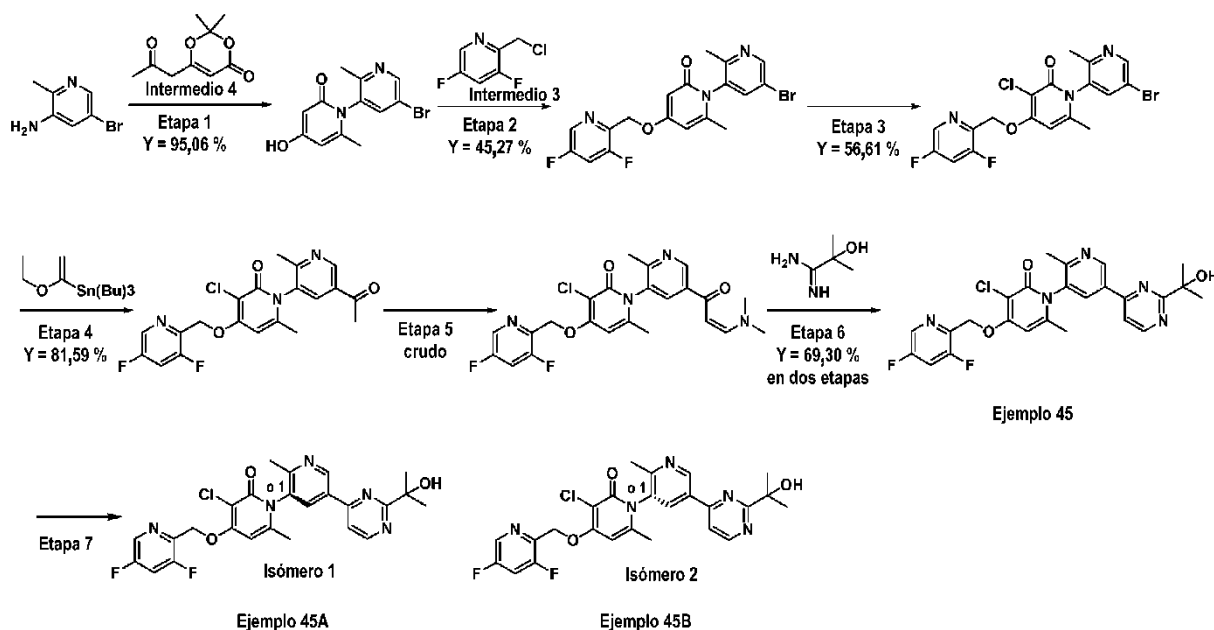
Ejemplo 44B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 527,05$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (d, 1H), 8,65 – 8,58 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,16-8,04 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,91 (d,

1H), 6,85 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 0,75 – 0,63 (m, 2H), 0,64-0,56 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,17, -120,20, -122,34, -122,37.

Ejemplo 45A, 45B

5



Etapa 1: Preparación de 5'-bromo-4-hidroxi-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona:

Una solución de 5-bromo-2-metilpiridina-3-amina (10,00 g, 53,46 mmol, 1,00 equiv.) y 2,2-dimetil-6-(2-oxopropil)-1,3-dioxin-4-ona (19,70 g, 106,92 mmol, 2,00 equiv.) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió H₂SO₄ (3,99 ml, 74,85 mmol, 1,40 equiv) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante otras 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS.

La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a

presión reducida. El residuo se diluyó en agua (50 ml) y Et₂O (100 ml). Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con Et₂O (3 x 10 ml), para proporcionar 5'-bromo-4-hidroxi-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona (15,00 g, 95,06 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 294,9.

5 **Etap 2: Preparación de 5'-bromo-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona:**

A una solución agitada de 5'-bromo-4-hidroxi-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona (5,40 g, 18,29 mmol, 1,00 equiv) y 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina (5,98 g, 36,59 mmol, 2,00 equiv) en DMF (100 ml) se le añadió K₂CO₃ (10,00 g, 73,18 mmol, 4,00 equiv) y 18-corona-6 (1,45 g, 5,48 mmol, 0,30 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NH₄Cl (ac.) sat. a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 5'-bromo-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona (4,30 g, 55,66 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 422,0.

Etap 3: Preparación de 2-propanol (3 x 3 ml) para proporcionar 5'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona:

20 A una solución agitada de 5'-bromo-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona (4,90 g, 11,60 mmol, 1,00 equiv) y NCS (1,55 g, 11,60 mmol, 1,00 equiv) en IPA (25 ml) se le añadió 2,2-ácido dicloroacético (0,45 g, 3,48 mmol, 0,30 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de

nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con 2-propanol (3 x 3 ml) para proporcionar 5'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona (3,00 g, 56,61 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 457,9. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 – 8,02 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,48 (d, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

Etapas 4: Preparación de 5'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de 5'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona (2,40 g, 5,25 mmol, 1,00 equiv) y tributil(1-etoxietenil)estannano (3,80 g, 10,51 mmol, 2,00 equiv) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,74 g, 1,05 mmol, 0,20 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 120 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con EA (3 x 30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se disolvió en THF (20 ml). A la mezcla anterior se le añadió HCl (2 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. El residuo se basificó a pH 9 con NaHCO₃ saturado (ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 5'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-

difluoropiridina-2-il)metoxi]-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona (1,80 g, 81,59 %) como un aceite amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 420,1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,15 – 7,95 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

5 Etapa 5: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il) metoxi]-5'-[(2Z)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-2',6-dimetil- [1,3'-bipiridina]-2-ona:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió 5'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona (1,80 g, 4,28 mmol, 1,00 equiv) y DMF-DMA (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se
 10 agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il) metoxi]-5'-[(2Z)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]- 2',6-dimetil-[1,3'-bipiridin]-2-ona (crudo) como un sólido amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺
 15 = 475,0.

Etapa 6: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-[2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidina-4-il]-2',6- dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-[(2Z)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona (1,00 g, 2,10 mmol, 1,00 equiv) y K₂GC₃ (1,74 g, 12,63 mmol, 6,00 equiv) en 2-propanol (20 ml) se
 20 añadieron 2-hidroxi-2-metilpropanimidamida (1,08 g, 10,53 mmol, 5,00 equiv) a temperatura ambiente en una atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar a Ta. y después se vertió en

agua (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona (750 mg, 69,30 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 514,4.

Etapas 7: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-[2-(2-hidroxiopropano)-2-il)pirimidina-4-il]-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona:

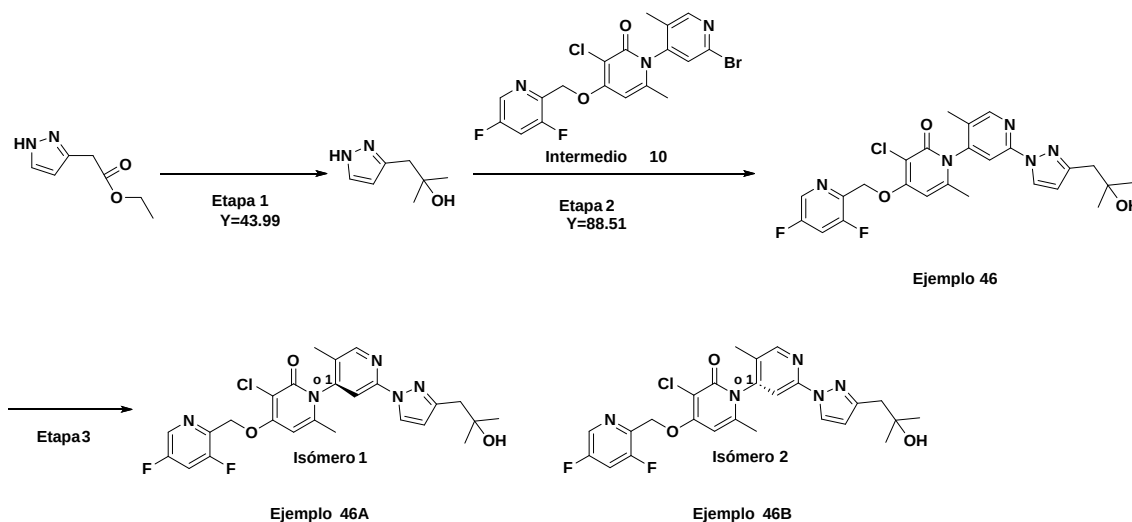
La mezcla de raza (750 mg) se aisló mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona (**ejemplo 45A**: 260,7 mg, ee=100 %) como un sólido amarillo y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-2',6-dimetil-[1,3'-bipiridina]-2-ona (**ejemplo 45B**: 286,4 mg, ee=100 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 45A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 514,00. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,16 – 8,11 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,51 (d, 2H), 5,23 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,16, -122,34, -122,36.

Ejemplo 45B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 514,20$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,48 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,15 – 8,10 (m, 1H), 8,09 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,51 (d, 2H), 5,23 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,16, -122,34, -122,36.

Ejemplo 46A, 46B

10

Etapas 1: Preparación de 2-metil-1-(1H-pirazol-3-il)propan-2-ol:

A una solución agitada de 2-(1H-pirazol-3-il) acetato de etilo (1,50 g, 9,73 mmol, 1,00 equiv) en THF (15 ml) se le añadió MeMgBr en THF (22,70 ml, 68,11 mmol, 7,00 equiv) gota a gota a -5 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con NH_4Cl (ac.) sat. a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (7 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas

se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-metil-1-(1H-pirazol-3-il)propan-2-ol (600 mg, 43,99 %) como un aceite amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 141,3.

5 **Etapas 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

A una solución agitada de 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridin]-2-ona (500 mg, 1,09 mmol, 1,00 equiv), 2-metil-1-(1H-pirazol-3-il)propan-2-ol (230 mg, 1,64 mmol, 1,50 equiv) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (311 mg, 2,19 mmol, 2,00 equiv) en dioxano (7 ml) se añadieron CuI
10 (417 mg, 2,19 mmol, 2,00 equiv) y K₂GC₃ (302 mg, 2,19 mmol, 2,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se
15 inactivó con NH₄Cl (ac.) sat. a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-
20 2'-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (500 mg, 88,51 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 516,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, 1H), 8,54 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,77 (s,

1H), 6,80 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,48 (d, 2H), 4,43 (s, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

Etapas 3: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazol-1-il]-5', 6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

El 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (500 mg, 0,996 mmol, 1 equiv.) mediante HPLC preparativa para proporcionar rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**ejemplo 46A**) (208,1 mg, 97,7 % de pureza, ee = 100 %) y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxi-2-metilpropilo))pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**ejemplo 46B**) (243,4 mg, 96,9 % de pureza, ee = 100 %) como un sólido blanco.

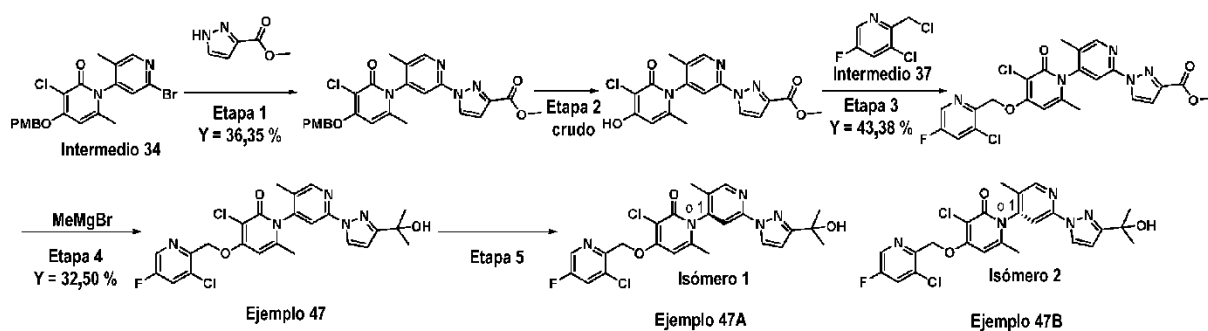
Ejemplo 46A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 516,05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, 1H), 8,54 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,48 (d, 2H), 4,43 (s, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,15, -120,17, -122,35, -122,37.

Ejemplo 46B:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M H] =516,00. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, 1H), 8,54 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,45 (d,

1H), 5,48 (d, 2H), 4,43 (s, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,15, -120,16, -122,35, -122,37.

Ejemplo 47A, 47B



5

Etapa 1: Preparación de 1-{3-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo:

A una mezcla de 2'-bromo-3-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (2,00 g, 4,44 mmol, 1,00 equiv), 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (673 mg, 5,33 mmol, 1,20 equiv), K₂CO₃ (1229 mg, 8,89 mmol, 2,00 equiv) y (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (253 mg, 1,77 mmol, 0,40 equiv) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió CuI (169 mg, 0,88 mmol, 0,20 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (100 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel

de sílice para proporcionar 1-{3-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo (800 mg, 36,35 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 495,0$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8,59 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 6,99 – 6,96 (m, 2H), 6,96 – 6,94 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

Etapas 2: Preparación de 1-{3-cloro-4-hidroxi-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo:

A una mezcla de 1-{3-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo (700 mg, 1,41 mmol, 1,00 equiv) en DCM (6,00 ml) se le añadió TFA (2,00 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, para proporcionar el producto crudo metil 1-{3-cloro-4-hidroxi-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo (1 g, crudo) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 375,2$.

Etapas 3: Preparación de 1-{3-cloro-4-[(3-cloro-5-fluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo:

A una mezcla de 1-{3-cloro-4-hidroxi-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 2,66 mmol, 1,00 equiv), K_2CO_3 (1,11 g, 8,00 mmol, 3,00 equiv) y 3-cloro-2-(clorometil)-5-fluoropiridina (0,96 g, 5,32 mmol, 2,00 equiv) en DMF (15,00 ml) se añadió 18-corona-6 (0,35 g, 1,33 mmol, 0,50

equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas

- 5 combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1-{3-cloro-4-[(3-cloro-5-fluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo (600 mg, 43,38 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 518,1. ¹H
- 10 NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,59 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Etapas 4: Preparación de 3-cloro-4-[(3-cloro-5-fluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxipropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

- 15 A una solución agitada de 1-{3-cloro-4-[(3-cloro-5-fluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il} pirazol-3-carboxilato de metilo (400 mg, 0,77 mmol, 1,00 equiv) en THF (10 ml) se le añadió MeMgBr (2,57 ml, 7,72 mmol, 10,00 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS.
- 20 El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La reacción se inactivó con NH₄Cl (ac.) sat. (150 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía ultrarrápida inversa. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 3-cloro-4-[(3-cloro-5-fluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (130 mg, 32,50 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 518,2.

5 **Etapas 5: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3-cloro-5-fluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3-cloro-5-fluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

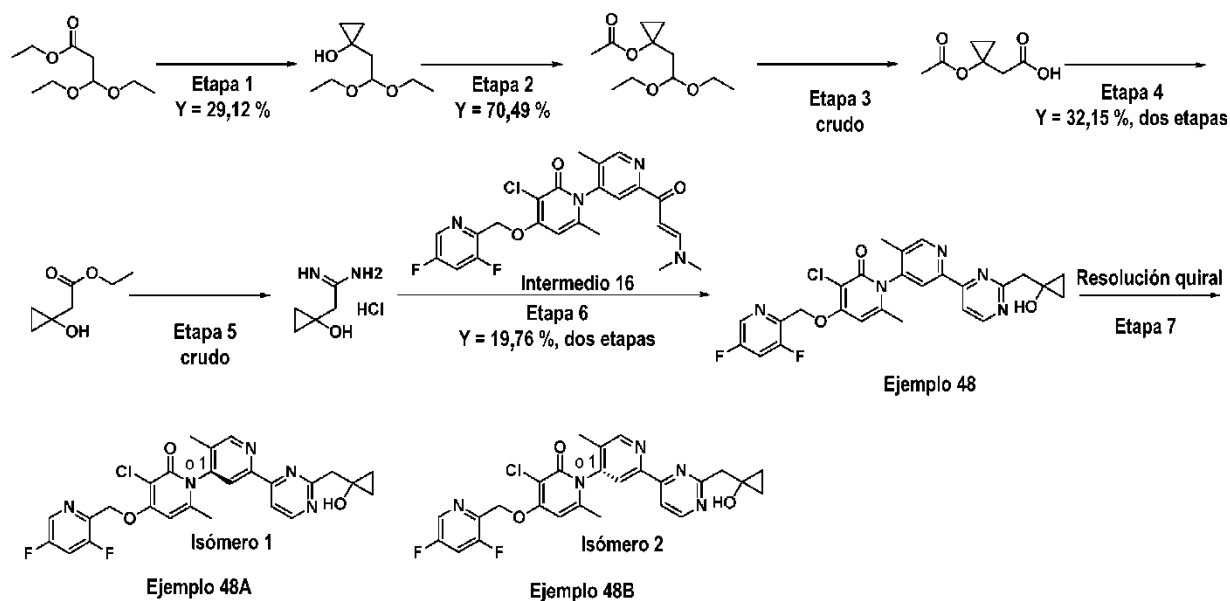
El racemato 3-cloro-4-[(3-cloro-5-fluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (130 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar rel-3-cloro-4-[(3-cloro-5-fluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**Ejemplo 47A**, 38,2 mg, ee=100,00 %) como un sólido blanco y rel-3-cloro-4-[(3-cloro-5-fluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**Ejemplo 47B**, 36,4 mg, ee=100,00 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 47A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 518,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,29 – 8,22 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,09 (s, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -124,16, -124,20.

Ejemplo 47B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 518,20$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,30 – 8,21 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,09 (s, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -124,21.

Ejemplo 48A, 48B

10 **Etapa 1: Preparación de 1-(2,2-dietoxietil)ciclopropan-1-ol:**

A una mezcla agitada de 3,3-dietoxipropanoato de etilo (30,00 g, 157,69 mmol, 1,00 equiv) y $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (67,20 g, 236,54 mmol, 1,50 equiv) en Et_2O (200 ml) y THF (50 ml) se le añadió EtMgBr en 2-metil-THF (2M, 233,6 ml, 630,784 mmol, 4,00 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La

15

reacción se monitoreó mediante TLC (PE/EA=7:1, R_f =0,4). La reacción se inactivó mediante la adición de agua (400 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con Et₂O (2 x 500 ml), la fase orgánica se combinó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó

5 mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(2,2-dietoxietil)ciclopropan-1-ol (8,00 g, 29,12 %) como un líquido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ 4,81 (t, 1H), 3,70-3,76 (m, 3H), 3,62 – 3,55 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,25 (t, 6H), 0,78 (d, 2H), 0,47 – 0,44 (m, 2H).

10 **Etapla 2: Preparación de acetato de 1-(2,2-dietoxietil)ciclopropilo:**

A una solución agitada de 1-(2,2-dietoxietil)ciclopropan-1-ol (8,00 g, 45,91 mmol, 1,00 equiv) y DMAP (6,17 g, 50,50 mmol, 1,10 equiv) en Et₂O (100 ml) se le añadió anhídrido acético (7,03 g, 68,87 mmol, 1,50 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a

15 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante TLC (PE/EA=10:1, R_f =0,5). La reacción se inactivó con NaHCO₃ sat. (ac.) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró a presión reducida para proporcionar acetato de 1-(2,2-

20 dietoxietil)ciclopropilo (7,00 g, 70,49 %) como un líquido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,71 (t, 1H), 3,63 (q, 2H), 3,52 (q, 2H), 2,08 (d, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,20 (t, 6H), 0,89 – 0,83 (m, 2H), 0,77 – 0,74 (m, 2H).

Etapla 3: Preparación de ácido [1-(acetiloxi)ciclopropil]acético:

A una solución agitada de acetato de 1-(2,2-dietoxietil)ciclopropilo (7,00 g, 32,36 mmol, 1,00 equiv) en THF (40 ml) y H₂O (80 ml) se le añadió oxona (8,16 g, 48,54 mmol, 1,50 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante TLC (100 % EA, R_f=0,1). La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (5 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar [1-(acetiloxi)ciclopropil]ácido acético (6 g, crudo) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 2,82 (s, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,03 – 0,97 (m, 2H), 0,90 – 0,86 (m, 2H).

Etapla 4: Preparación de 2-(1-hidroxiciclopropil)acetato de etilo:

A una solución agitada de [1-(acetiloxi)ciclopropil]ácido acético (6,00 g, 37,93 mmol, 1,00 equiv) en EtOH (200 ml) se le añadió H₂SO₄ (60 gotas) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante TLC (PE/EA=10:1, R_f=0,5). La reacción se inactivó con NaHCO₃ sat. (ac.) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(1-hidroxiciclopropil)acetato de etilo (1,50 g, 32,15 %) como un líquido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ 4,22 (q, 2H), 2,60 (s, 2H), 1,32 (t, 3H), 0,88 (dd, 2H), 0,55 – 0,48 (m, 2H).

Etapas 5: Preparación de clorhidrato de 2-(1-hidrox ciclopropil)etanimidamida:

A una mezcla agitada de NH_4Cl (927 mg, 17,34 mmol, 5,00 equiv) en tolueno (20 ml) se añadió AlMe_3 (8 ml, 2 M en tolueno, 17,34 mmol, 5,00 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y después se agitó a temperatura ambiente hasta que no se genere gas. A la mezcla anterior se añadió una solución de 2-(1-hidrox ciclopropil)acetato de etilo (500 mg, 3,46 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con MeOH (6 x 30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (8 ml). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOH (5 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. Esto resultó en clorhidrato de 2-(1-hidrox ciclopropil)etanimidamida (450 mg, crudo) como un aceite naranja. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 – 8,72 (m, 4H), 5,76 (s, 1H), 2,60 (s, 2H), 0,65 (s, 4H).

Etapas 6: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-{2-[(1-hidrox ciclopropil)metil]pirimidina-4-il}-5',6-dimetilo -[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (315 mg, 0,66 mmol, 1,00 equiv) y clorhidrato de 2-(1-hidrox ciclopropil)etanimidamida (300 mg, 1,99 mmol, 3,00 equiv) en DMF (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (1,84 g, 13,28 mmol, 20,00 equiv) a

temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-{2-[(1-hidrox ciclopropil)metil]pirimidina-4-il}-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (69,0 mg, 19,76 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 526,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,11 –8,08 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,27 (s, 1H), 3,23 – 3,10 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 0,66 – 0,59 (m, 4H).

Etap 7: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-{2-[(1-hidrox ciclopropil)metil]pirimidina-4-il}-5',6 -dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-{2-[(1-hidrox ciclopropilo))metil]pirimidina-4-il}-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

El racemato (69 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el ejemplo 48A (26,0 mg, 98,7 % de pureza, ee=100 %) como un sólido blanco y el ejemplo 48B (27,3 mg, 99,2 % de pureza, ee=100 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 48A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 526,20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,11 –8,08 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,27 (s, 1H), 3,23 – 3,10 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (s,

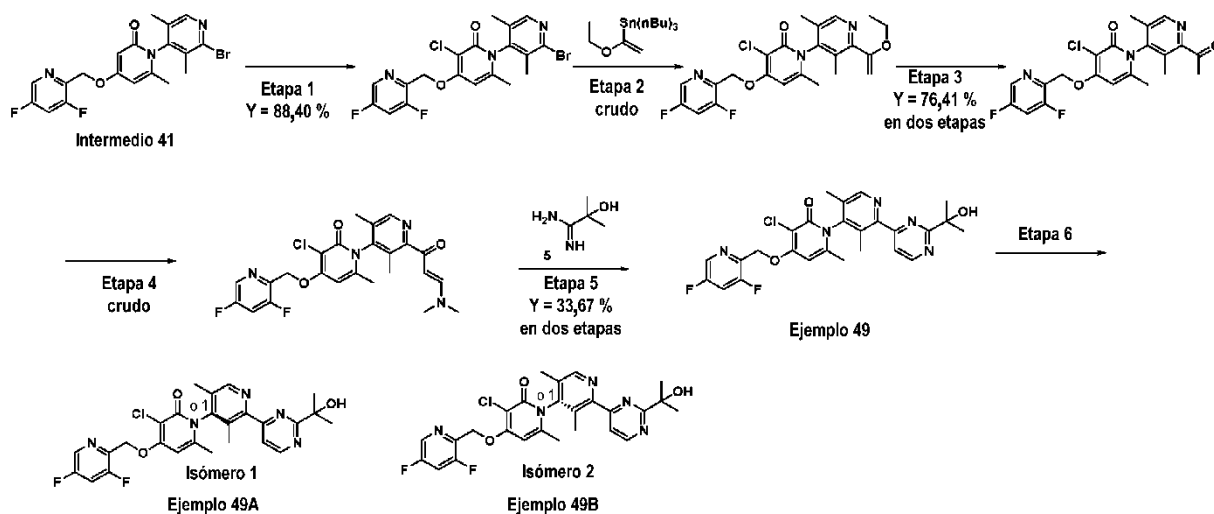
3H), 0,66 – 0,59 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,32, -122,35.

Ejemplo 48B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 526,20$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,92 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,11 – 8,08 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,27 (s, 1H), 3,23 – 3,10 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 0,66 – 0,59 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,32, -122,35.

Ejemplo 49A, 49B

10



Etapa 1: Preparación de 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

15

A una solución agitada de 2'-bromo-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (2,60 g, 5,96 mmol, 1,00 equiv) y NCS (954 mg, 7,15 mmol, 1,20 equiv) en IPA (10 ml) se le añadió 2,2-ácido dicloroacético (76 mg,

0,59 mmol, 0,10 equiv) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con IPA (5 ml), para proporcionar 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',5', 6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (2,48 g, 88,40 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 470,1/472,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 – 8,04 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,49 (d, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

Etapla 2: Preparación de 2'-bromo-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,50 g, 3,18 mmol, 1,00 equiv) y tributil (1-etoxietenil)estannano (3,45 g, 9,56 mmol, 3,00 equiv) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió dicloropaladio; bis(trifenilfosfano) (223 mg, 0,31 mmol, 0,10 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con EA etílico (3 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 462,2.

Etapas 3: Preparación de 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada del residuo anterior en THF (20 ml) se le añadió gota a gota HCl (2 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El residuo se basificó a pH 10 con Na₂CO₃ saturada (ac.) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (980 mg, 75,61 %, durante dos etapas) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 434,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,13 – 8,04 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,49 (d, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

Etapas 4: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoyl]-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Una solución de 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (980 mg) en DMF-DMA (5 ml) se agitó durante 3 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 489,2.

Etapas 5: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Una mezcla de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-3',5', 6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1100 mg, 100 % de rendimiento asumido, 2,25 mmol, 1,00 equiv) 2-hidroxi-2-metilpropanimidamida (689 mg, 6,75 mmol, 3,00 equiv) K₂CO₃ (1500 mg, 11,25 mmol, 5,00 equiv) en propan-2-ol (10 ml) se agitó durante 12 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EA (300 ml) y se lavó con agua (1 x 100 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se aisló mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-3',5',6 -trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (400 mg, 33,67 %, durante dos etapas) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z):

[M+H]⁺ =528,0.

Etapas 6: Preparación de rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il)-3',5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il)-3',5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

El racemato (190 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il)-3',5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**Ejemplo 49A**: 66,6 mg, 96,8 % de pureza, ee=100 %) como un sólido blanco y rel-3-cloro-4-((3,5-

difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropano)-2-il)pirimidina-4-il)-3',5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**ejemplo 49B**: 73,0 mg, 97,9 % de pureza, ee=99,34 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 49A:

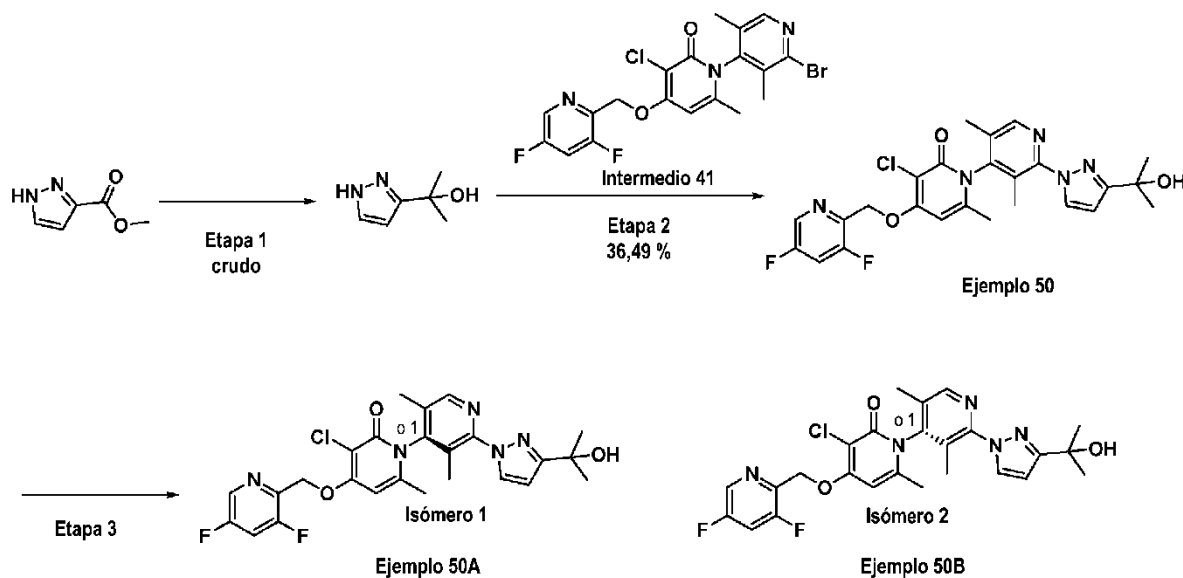
5 LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 528,00$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,16 – 8,05 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,22 – 5,00 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,31, -122,32.

Ejemplo 49B:

10 LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 528,00$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,17 – 8,06 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,12 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,54 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,30, -122,32.

Ejemplo 50A, 50B

15



Etapla 1: Preparación de 2-(1H-pirazol-3-il)propan-2-ol:

A una solución agitada de 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (5,00 g, 39,64 mmol, 1,00 equiv) en THF se añadió bromo(metil)magnesio (132 ml, 3 M en 2-MeTHF, 396,46 mmol, 10,00 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat. (ac.) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 2-(1H-pirazol-3-il)propan-2-ol (3,00 g, crudo) como un aceite amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 127,08.

Etapla 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxipropan-2-il)pirazol-1-il]-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (300 mg, 0,63 mmol, 1,00 equiv) y 2-(1H-pirazol-3-il)propan-2-ol (160 mg, 1,27 mmol, 2,00 equiv) en dioxano (15 ml) se le añadió K₂CO₃ (176 mg, 1,27 mmol, 2,00 equiv), CuI (242 mg, 1,27 mmol, 2,00 equiv) y (1R,2R)-1-N,2-N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (181 mg, 1,27 mmol, 2,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura

ambiente. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (120 mg, 36,49 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 516,3$.

Etapas 3: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Se separó 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-3',5',6-trimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (120 mg) mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 50A** (31,7 mg, 99,7 % de pureza, ee=100 %) y el **ejemplo 50B** (66,5 mg, 99,8 % de pureza, ee=100 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 50A:

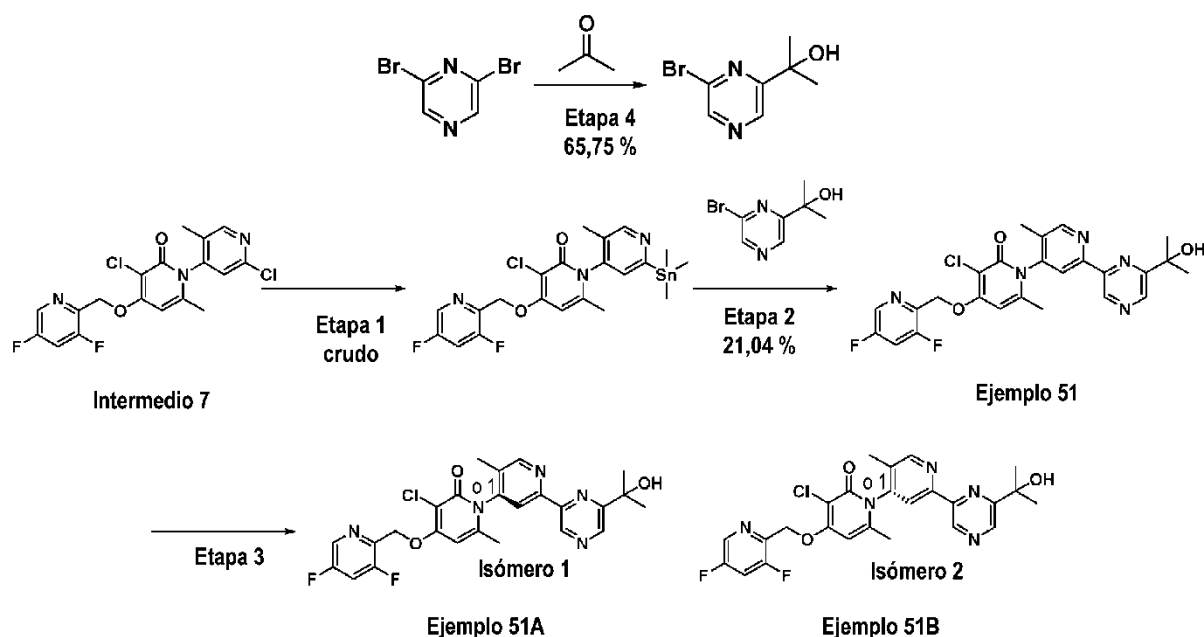
LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 516,2$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,11 (ddd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,50 (d, 2H), 5,05 (s, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,47 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,12, -120,14, -122,29, -122,32.

Ejemplo 50B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 516,2$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,10 (ddd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,50 (d, 2H),

5,05 (s, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,43 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,12, -120,14, -122,29, -122,31.

Ejemplo 51A, 51B



5

Etapa 1: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,00 g, 2,4 mmol, 1,00 equiv) y Sn_2Me_6 (3,18 g, 9,70 mmol, 4,00 equiv) en dioxano (20 ml) se le añadió AsPh_3 (222 mg, 0,72 mmol, 0,3 equiv) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (510 mg, 0,72 mmol, 0,30 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 ml). La

15

mezcla resultante se lavó con 4 x 300 ml de KF (ac.). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,30 g crudo) como un sólido marrón. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 542,0.

Etapas 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridin]-2-ona:

A una mezcla agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-[1,4'-bipiridina]-2-ona (500 mg, 0,92 mmol, 1,00 equiv) y 2-(6-bromopirazin-2-il)propan-2-ol (200 mg, 0,92 mmol, 1,00 equiv) en dioxano (15 ml) se añadieron CuI (176 mg, 0,925 mmol, 1,00 equiv) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (129 mg, 0,18 mmol, 0,20 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (130 mg crudo) como un sólido amarillo. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida, para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (100 mg, 21,04 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 514,2.

Etapas 3: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(2-hidroxipropan-2-il)pirazina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(2-hidroxipropano)-2-il]pirazina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

5 Se separó 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[6-(2-hidroxipropan-2-il)pirazina-2-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (250 mg) mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 51A** (37,0 mg, 99,6 % de pureza, ee = 100 %) y el **ejemplo 51B** (60,4 mg, = 98,0 % de pureza, ee = 100 %) como un sólido blanco.

10 **Ejemplo 51A:**

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 514,2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18 (ddd, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,53 (d, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H).
¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,12, -120,15, -122,30, -122,32.

15 **Ejemplo 51B:**

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 514,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 (ddd, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).
¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,11, -120,13, -122,29, -122,31.

20 **Etapas 4: Preparación de 2-(6-bromopirazina-2-il)propan-2-ol:**

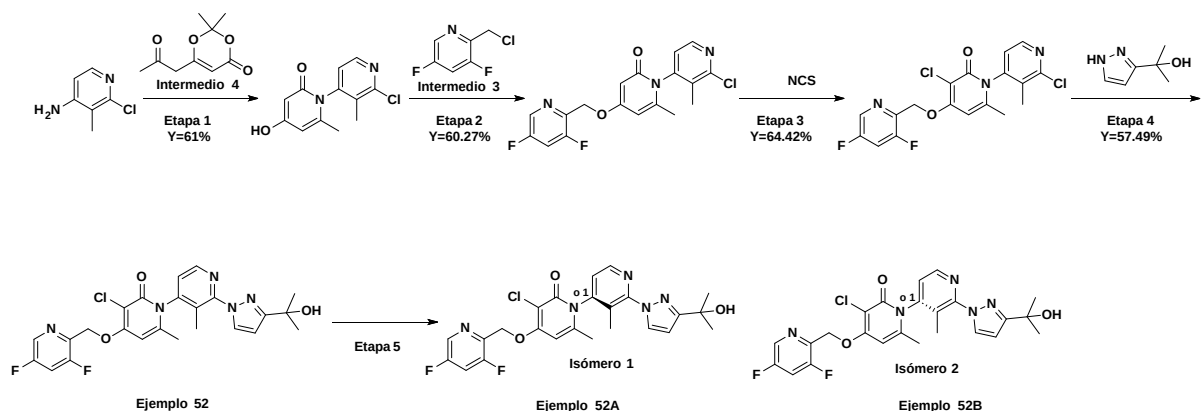
A una solución agitada de 2,6-dibromopirazina (5,00 g, 21,01 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (125 ml) se le añadió n-BuLi (8,4 ml, 2,5 M en hexano, 21,01 mmol, 1,00 equiv) gota a gota durante 15 minutos a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno.

La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió acetona (1,83 g, 31,52 mmol, 1,50 equiv) gota a gota durante 30 minutos a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó

añadiendo NH₄Cl sat. (ac.) (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 200 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2-(6-bromopirazina-2-il)propan-2-ol (3,00 g, 65,75 %)

como un aceite amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 217,2.

Ejemplo 52A, 52B



15

Etapla 1: Preparación de 2'-cloro-4-hidroxi-3',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Una solución de 2-cloro-3-metilpiridina-4-amina (5,00 g, 35,06 mmol, 1,00 equiv) y 2,2-dimetil-6-(2-oxopropil)-1,3-dioxin-4-ona (9,69 g, 52,60 mmol, 1,50 equiv) en 1,4-

dioxano se agitó durante 3 horas a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se monitoreó mediante LCMS. A la mezcla anterior se le añadió H₂SO₄ (3,44 g, 35,06 mmol, 1,00 equiv) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional
 5 a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró, después se añadió agua (10 ml) y la suspensión se agitó durante 10 minutos adicionales a temperatura ambiente. Después se añadió éter (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales a temperatura ambiente. El sólido se recolectó
 10 mediante filtración para proporcionar 2'-cloro-4-hidroxi-3',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (5,40 g, 61,0 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 251,0.

Etapas 2: Preparación de 2'-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-3',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de 2'-cloro-4-hidroxi-3',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona
 15 (5,00 g, 19,94 mmol, 1,00 equiv) y 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina (13,05 g, 79,78 mmol, 4,00 equiv) en DMF (50 ml) se añadieron K₂CO₃ (27,57 g, 199,46 mmol, 10,00 equiv) y 18-corona-6 (2,64 g, 9,97 mmol, 0,5 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 6 horas adicionales a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura
 20 ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para

proporcionar 2'-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (5,22 g, 60,3 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 378,0$.

Etapas 3: Preparación de 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

5 A una mezcla agitada de 2'-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (5,00 g, 13,23 mmol, 1,00 equiv) y 2,2-ácido dicloroacético (0,34 g, 2,64 mmol, 0,2 equiv) en i-PrOH (15 ml) se le añadió NCS (1,77 g, 13,23 mmol, 1,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó
10 enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con IPA (2 x 10 ml), para proporcionar 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (3,82 g, 64,4 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 411,9$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,15 – 8,03 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).
15

Etapas 4: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(3-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

 A una mezcla agitada de 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (500 mg, 1,21 mmol, 1,00 equiv), 2-(1H-pirazol-3-il)propan-2-ol (459 mg, 3,64 mmol, 3,00 equiv) en 1,4-dioxano se le añadió (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (345 mg, 0,48 mmol, 2,00 equiv), CuI (230 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv), K_2CO_3 (335 mg, 2,42 mmol, 2,00 equiv) y NaI (363 mg, 2,42 mmol, 2,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La
20

mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con EA (100 ml), después se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro.

- 5 Después de la filtración, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (350 mg, 57,5 %, crudo), que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa. Esto dio como resultado 3-cloro-4-[(3,5-
- 10 difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-3',6 -dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (90 mg, 14,8 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 502,1.

- Etapas 5: Preparación de rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)- 3',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-**
- 15 **3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-2'-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

- El racemato (350 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa, la fracción pura se concentró al vacío y se liofilizó para proporcionar el **ejemplo 52A** (32,4 mg, 99,4 % de pureza, ee=100 %) como un sólido blanco y el **ejemplo 52B** (32,2 mg, 99,0 % de pureza, ee=99,6 %) como un sólido blanco.
- 20

Ejemplo 52A:

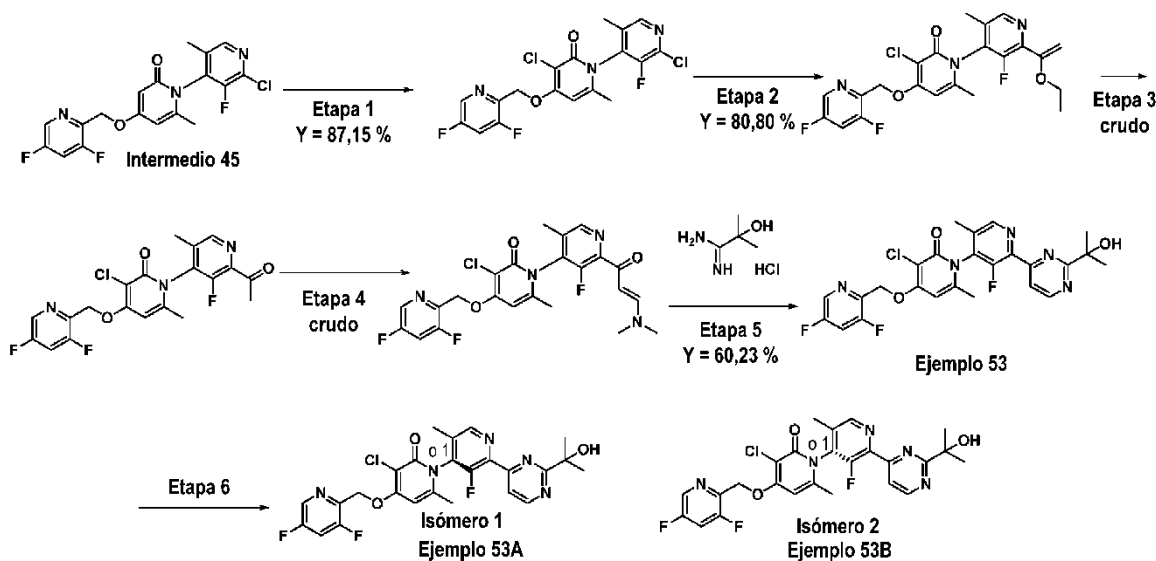
LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 502,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,12 – 8,06 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,82 (s, 1H),

6,52 (d, 1H), 5,49 (d, 2H), 5,08 (s, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,47 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15., -122,31, -122,33.

Ejemplo 52B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 502,1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 – 8,05 (m, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,08 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,47 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15., -122,31, -122,33.

Ejemplo 53A, 53B



10

Etapa 1: Preparación de 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2'-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,90 g, 4,80 mmol, 1,00 equiv) y NCS (0,83 g, 6,21 mmol, 1,30 equiv) en DCM (40 ml) se le añadió 2,2-ácido dicloroacético (61 mg,

0,48 mmol, 0,1 equiv) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se vertió en 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) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,80 g, 87,15 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 429,8$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 – 8,03 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,52 (d, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Etapas 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(1-etoxietenil)-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (800 mg, 1,86 mmol, 1,00 equiv) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (65 mg, 0,09 mmol, 0,05 equiv) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió tributil(1-etoxietenil)estano (1,34 g, 3,72 mmol, 2,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en agua (80 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml) y se

secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(1-etoxietenil)-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (700 mg, 80,80 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺= 466,0.

Etapas 3: Preparación de 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-(1-etoxietenil)-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (700 mg, 1,50 mmol, 1,00 equiv) en THF (30 ml) se le añadió HCl conc. (3 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se vertió en agua (100 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (680 mg, crudo) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 438,0.

Etapas 4: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridin]-2-ona:

En un tubo sellado de 40 ml se añadió 2'-acetil-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (680 mg,

1,55 mmol, 1,00 equiv) y DMF-DMA (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar

5 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (820 mg, crudo) como un sólido marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 493,0$.

Etapas 5: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (sal TFA):

10 A una solución agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (200 mg, 0,41 mmol, 1,00 equiv) y clorhidrato de 2-hidroxi-2-metil-propionamida (282 mg, 2,03 mmol, 5,00 equiv) en DMF (4 ml) se le añadió K_2CO_3 (168 mg, 1,22 mmol, 3,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante

15 se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se vertió en agua (80 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó

20 mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (sal TFA) (130 mg, 60,23 %) como un sólido marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 532,1$.

Etapla 6: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-ilo]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

- 5 El 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (sal TFA) (130 mg) se basificó a pH = 9 con $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$, después se purificó mediante HPLC quiral preparativa, la fracción pura se concentró a presión y después se liofilizó para proporcionar (ejemplo 53A) (32,7 mg, 98,0 % de pureza, ee=100 %) como un sólido blanco y
- 10 (ejemplo 53B) (32,4 mg, 98,0 % de pureza, ee=100 %) como un sólido blanco.

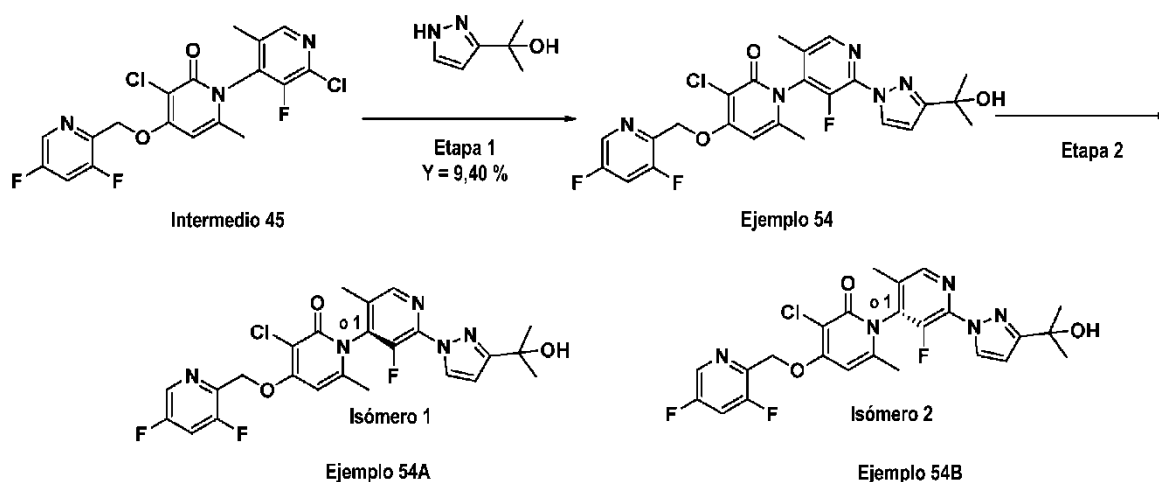
Ejemplo 53A:

- LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 532,0$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,03 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,15-8,07 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,53 (d, 2H), 5,08 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,50 (s, 3H). ^{19}F NMR
- 15 (282 MHz, DMSO) δ -120,17, -120,19, -122,35, -122,38, -132,08.

Ejemplo 53B:

- LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 532,0$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,03 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,15-8,07 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,53 (d, 2H), 5,08 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,50 (s, 3H). ^{19}F NMR
- 20 (282 MHz, DMSO) δ -120,17, -120,19, -122,35, -122,37, -132,08.

Ejemplo 54A, 54B



Etapa 1: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

- 5 A una mezcla agitada de 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (880 mg, 2,04 mmol, 1,00 equiv) y 2-(1H-pirazol-3-il)propan-2-ol (516 mg, 4,09 mmol, 2,00 equiv) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (290 mg, 2,04 mmol, 1,00 equiv), CuI (38 mg, 0,20 mmol, 0,10 equiv) y K₂CO₃ (565 mg, 4,09 mmol, 2,00 equiv) a temperatura
- 10 ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄
- 15 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó

mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (100 mg, 9,40 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 520,0$.

Etapas 2: Preparación de rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-3'-

- 5 **fluoro-2'-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona**9 (ejemplo 54A) y rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-3'-fluoro-2'-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 54B):

El 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (100 mg) se separó mediante quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 54A** (25,4 mg, 99,6 % de pureza, ee=100 %) y el **ejemplo 54B** (27,6 mg, 99,7 % de pureza, ee=98,8 %) como un sólido blanco.

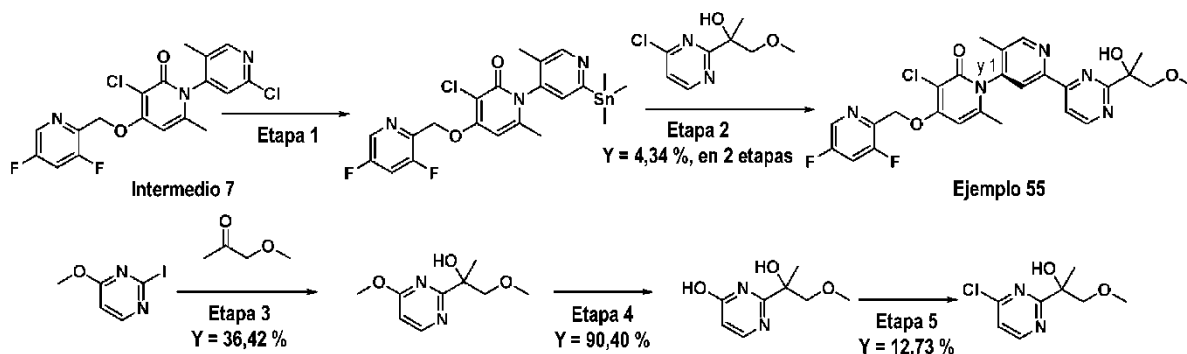
Ejemplo 54A:

15 LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 520,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,30-8,11 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,11 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,43 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,18, -120,21, -122,35, -122,38, -138,00.

Ejemplo 54B:

20 LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 520,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,15 – 8,04 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,11 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,43 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,18, -120,21, -122,35, -122,38 -137,99.

Ejemplo 55



5 **Etapa 1: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

Una solución de 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (2,00 g, 4,85 mmol, 1,00 equiv) y Sn_2Me_6 (6,36 g, 19,41 mmol, 4,00 equiv) en dioxano (20 ml) se le añadió AsPh_3 (0,74 g, 2,43 mmol, 0,50 equiv),

- 10 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,68 g, 0,97 mmol, 0,20 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. El producto deseado se detectó mediante LCMS y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla resultante se lavó con 5 x 20 ml de KF sat. ac. Las capas orgánicas
- 15 combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro.

Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-[1,4'-bipiridina]-2-ona (3,00 g, crudo) como un semisólido marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 541,9$.

Etapla 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxi-1-metoxipropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,60 g, 2,96 mmol, 1,00 equiv) y 2-(4-cloropirimidina-2-il)-1-metoxipropan-2-ol (299,89 mg, 1,48 mmol, 0,50 equiv) en dioxano (10 ml) se le añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (623,24 mg, 0,89 mmol, 0,30 equiv) y Cul (563,69 mg, 2,96 mmol, 1,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se detectó el producto deseado mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. 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) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto crudo (200 mg) como un aceite amarillo, que se purificó adicionalmente mediante HP-Flash para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-2'-[2-(2-hidroxi-1-metoxipropan-2-il) pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (60,8 mg, 4,34 %, racemato) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =544,15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,75 (s, 0,5H), 8,70 (s, 0,5H), 8,61 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,15 – 8,05 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,35 (s, 0,5H), 5,31 (s, 0,5H), 3,78 - 3,55 (m, 2H), 3,18 (s, 1,5H), 3,16 (s, 1,5H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (d, 3H), 1,48 (s, 1,5H), 1,47 (s, 1,5H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,31, -122,33.

Etapa 3: Preparación de 2-metoxi-1-(4-met1-metoxi-2-(4-metoxipirimidina-2-il)propan-2-ol

Una solución de 2-yodo-4-metoxipirimidina (17,00 g, 72,03 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (400 ml) se trató con i-PrMgCl (1,3 mol/L en THF, 46,82 ml, 93,64 mmol, 1,30 equiv) durante 0,5 horas a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La LCMS mostró que el reactivo se consumió completamente y se detectó un nuevo pico. Después, se añadió 1-metoxipropan-2-ona (9,52 g, 108,05 mmol, 1,50 equiv) a la solución anterior y la reacción de mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La LCMS mostró que se encontró la MS deseada. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl sat. (ac.) (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa. Esto dio como resultado 2-metoxi-1-(4-met1-metoxi-2-(4-metoxipirimidina-2-il)propan-2-ol (5,20 g, 36,42 %) como un aceite amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 199,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,66 – 3,55 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

Etapa 4: Preparación de 2-metoxi-1-(4-met1-metoxi-2-(4-metoxipirimidina-2-il)propan-2-ol

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadieron 1-metoxi-2-(4-metoxipirimidina-2-il)propan-2-ol (5,00 g, 25,22 mmol, 1,00 equiv) y (etilsulfanil)sodio (25,46 g, 302,69 mmol, 12,00 equiv) en DMF (300 ml) a temperatura ambiente. La

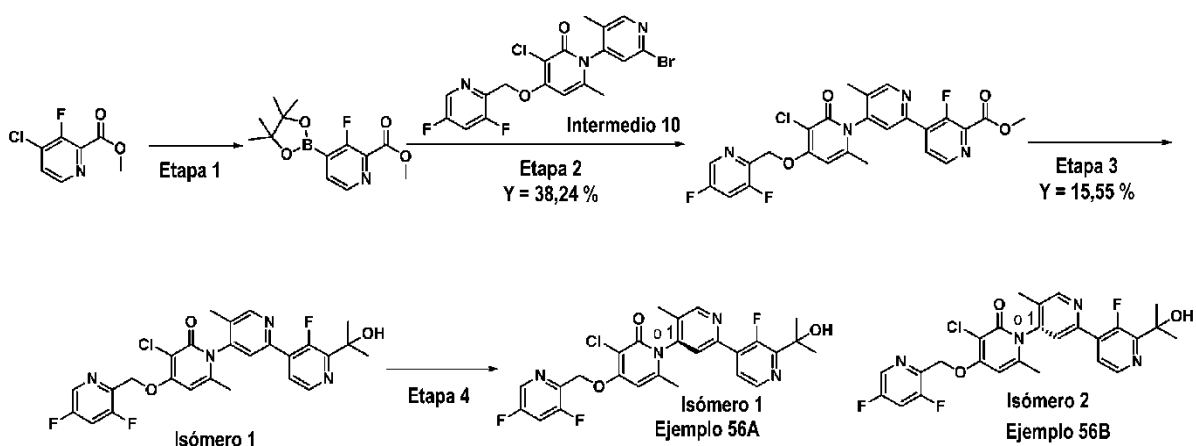
mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La LCMS mostró que el reactivo se había consumido completamente y se encontró la MS deseada. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y la reacción se acidificó a pH 6 con HCl (4M en dioxano), la mezcla resultante se concentró a presión reducida.

- 5 Después, el residuo se disolvió en ACN (100 ml) y se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2-(2-hidroxi-1-metoxipropan-2-il)pirimidina-4-ol (4,20 g, 90,40 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 185,2$.

Etapas 5: Preparación de 2-(4-cloropirimidina-2-il)-1-metoxipropan-2-ol

- 10 A una solución de 2-(2-hidroxi-1-metoxipropan-2-il)pirimidina-4-ol (2,50 g, 13,57 mmol, 1,00 equiv) en DCE (20 ml) se le añadió POCl₃ (3,80 ml, 40,72 mmol, 3,00 equiv) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se detectó el producto deseado mediante LCMS. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El
- 15 residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2-(4-cloropirimidina-2-il)-1-metoxipropan-2-ol (350 mg, 12,73 %) como un aceite amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 203,2$. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

Ejemplo 56A, 56B



Etapas 1 y 2: Preparación de 4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-3'-fluoro-5-metil-[2,4'-bipiridina]-2'-carboxilato de metilo:

5 A una solución agitada de 4-cloro-3-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (3 g, 15,825 mmol, 1 equiv) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (16,07 g, 63,300 mmol, 4 equiv) en 1,4-dioxano (200 ml) se le añadió AcOK (4,66 g, 47,475 mmol, 3 equiv) y XPhos Palladacycl Gen.4 (113,48 mg, 0,132 mmol, 0,05 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La

10 mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 200,0.

A la mezcla anterior se le añadieron 2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridin]-2-ona (1,8 g, 3,942 mmol, 1 equiv), K₂CO₃ (1,63 g, 11,826 mmol, 3 equiv), Pd(PPh₃)₄ (455,07 mg, 0,394 mmol, 0,1 equiv) y H₂O (50 ml) a

15 temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó

mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en agua (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró bajo presión para proporcionar 4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-3'-fluoro-5-metil-[2,4'-bipiridina]-2'-carboxilato de metilo (800 mg, 38,23 %) como un sólido marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 531,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,11 – 8,07 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

Etapas 3: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[3'-fluoro-2'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,4'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona:

A una solución agitada de 4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-3'-fluoro-5-metil-[2,4'-bipiridina]-2'-carboxilato de metilo (450 mg, 0,84 mmol, 1,00 equiv) en THF (20 ml) se le añadió CH₃MgBr (1,70 ml, 5,08 mmol, 6,00 equiv, 3,4 M en 2-MeTHF) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat. (ac.)(50 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EA) para proporcionar el

producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa, la fracción pura se concentró bajo presión para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[3'-fluoro-2'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,4'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona (70 mg, 15,55 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 531,1.

Etapla 4: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[3'-fluoro-2'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil- [2,4'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[3'-fluoro-2'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,4'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona:

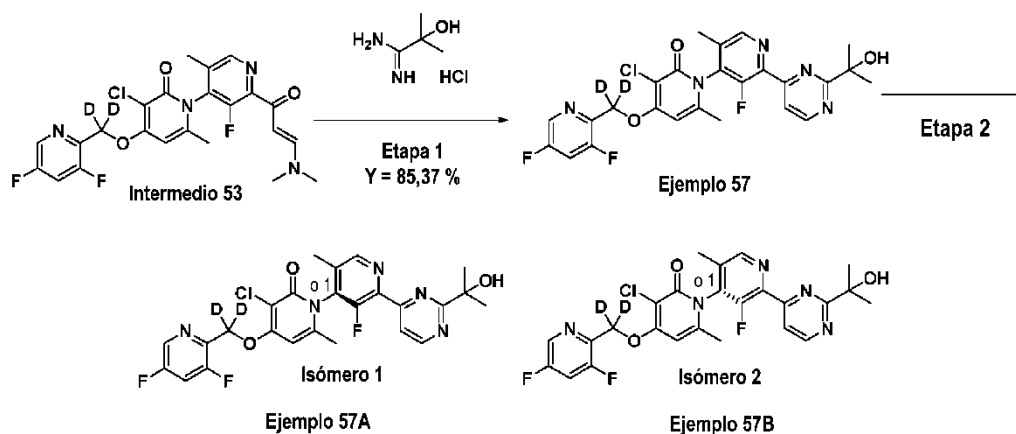
El producto crudo (70 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa, la fracción pura se concentró bajo presión reducida y se liofilizó para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[3'-fluoro-2'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,4'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona (**ejemplo 56A**, 21,8 mg, 36,33 %, ee=100 %) como un sólido blanco y 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[3'-fluoro-2'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,4'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona (**ejemplo 56B**, 18,6 mg, 31,00 %, ee=100 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 56A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 531,25. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,19 – 8,05 (m, 1H), 7,96 – 7,81 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,55 – 5,45 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,56 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,158, -120,177, -122,350, -122,368, -125,910.

Ejemplo 56B:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 531,25. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,19 – 8,05 (m, 1H), 7,96 – 7,81 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,55 – 5,45 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,56 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,140, -120,159, -122,310, -122,330, -125,923.

Ejemplo 57A, 57B

10 **Etapa 1: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-fluoro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:**

A una solución agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (0,76 g, 1,53 mmol, 1,00 equiv) y clorhidrato de 2-hidroxi-2-metilpropanimidamida (1,06 g, 7,68 mmol, 5,00 equiv) en *i*-PrOH (10 ml) se añadieron K₂CO₃ (1,06 g, 7,68 mmol, 5,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. El

producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con i-PrOH (3 x 3 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Esto dio como resultado 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-fluoro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il) pirimidina-4 -il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (700 mg, 85,37 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 534,1.

Etapas 2: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-fluoro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina- 4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-fluoro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

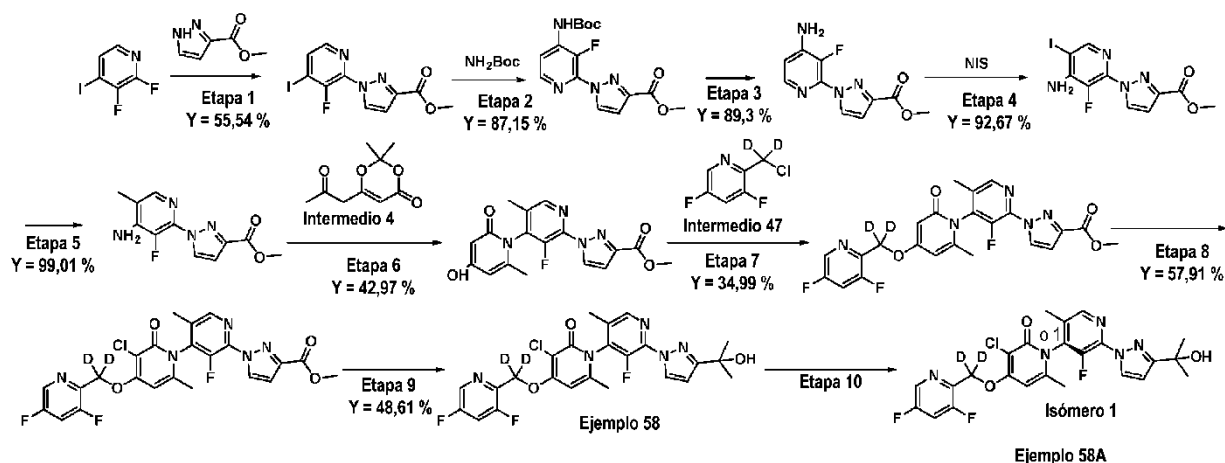
La mezcla de rac (550 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-fluoro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**ejemplo 57A**, 170,1 mg, 98,7 % de pureza, 96,4 % de pureza de deuterio, ee=100 %) y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-fluoro-2'-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidina-4-il]-5',6-dimetil- [1,4'-bipiridina]-2-ona (**ejemplo 57B**, 194,9 mg, 98,8 % de pureza, 96,5 % de pureza de deuterio, ee=98,6 %).

Ejemplo 57A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 534,00. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,15 – 8,07 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,09 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,25, -120,28, -122,32, -122,34, -132,08.

Ejemplo 57B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 534,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 1H), 8,04 (d1H), 6,91 (d, 1H), 5,09 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,25, -120,27, -122,31, -122,34, -132,07.

Ejemplo 58A

10 **Etapa 1: Preparación de 1-(3-fluoro-4-yodopiridina-2-il)pirazol-3-carboxilato de metilo:**

Una mezcla de 2,3-difluoro-4-yodopiridina (50,00 g, 207,49 mmol, 1,00 equiv), 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (23,53 g, 186,74 mmol, 0,90 equiv) y Cs_2CO_3 (67,60 g, 207,49 mmol, 1,00 equiv) en DMF (500 ml) se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 300 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó mediante trituración con agua (1000 ml). Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con Et₂O (3 x 100 ml). Esto dio como resultado 1-(3-fluoro-4-yodopiridin-2-il)pirazol-3-carboxilato de metilo (40,00 g, 55,54 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 348,0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (d, J = 2,7, 1H), 8,13 – 8,00 (m, 2H), 7,03 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

Etapas 2: Preparación de 1-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluoropiridina-2-il} pirazol-3-carboxilato de metilo:

A una mezcla agitada de 1-(3-fluoro-4-yodopiridina-2-il)pirazol-3-carboxilato de metilo (50,00 g, 144,06 mmol, 1,00 equiv) y carbamato de terc-butilo (33,75 g, 288,12 mmol, 2,00 equiv) en dioxano (200 ml) se le añadieron CsF (65,65 g, 432,18 mmol, 3,00 equiv), XantPhos (8,33 g, 14,41 mmol, 0,10 equiv) y Pd₂(dba)₃ (6,59 g, 7,20 mmol, 0,05 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 400 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1-{4-[(terc-butoxicarbonil) amino]-3-fluoropiridina-2-il} pirazol-3-carboxilato de metilo (42,2 g, 87,15 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 337,15.

Etapa 3: Preparación de 1-(4-amino-3-fluoropiridina-2-il)pirazol-3-carboxilato de metilo:

Se trató una solución de 1-{4-[(terc-butoxicarbonil) amino]-3-fluoropiridina-2-il}pirazol-3-carboxilato de metilo (50 g, 148,67 mmol, 1,00 equiv) en DCM (500 ml) con TFA (250 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con DCM (250 ml). La mezcla se basificó a pH 9 con NaHCO₃ saturado (ac.). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 1000 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, para proporcionar 1-(4-amino-3-fluoropiridina-2-il)pirazol-3-carboxilato de metilo (31,36 g, 89,30 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+ H, m/z): [M+H]⁺ = 237,1

Etapa 4: Preparación de 1-(4-amino-3-fluoro-5-yodopiridin-2-il)pirazol-3-carboxilato de metilo:

Una solución de 1-(4-amino-3-fluoropiridina-2-il)pirazol-3-carboxilato de metilo (40,00 g, 169,34 mmol, 1,00 equiv), NIS (45,70 g, 203,21 mmol, 1,20 equiv) y TsOH.H₂O (1,61 g, 8,47 mmol, 0,05 equiv) en MeCN (250 ml) se agitó durante 2 horas a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro para proporcionar 1-(4-amino-3-fluoro-5-yodopiridin-2-il)pirazol-3-carboxilato de metilo (58,7 g, 92,67 %)

como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 362,90$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Etapas 5: Preparación de 1-(4-amino-3-fluoro-5-metilpiridina-2-il)pirazol-3-

5 carboxilato de metilo:

Una mezcla de 1-(4-amino-3-fluoro-5-yodopiridin-2-il)pirazol-3-carboxilato de metilo (25,00 g, 69,04 mmol, 1,00 equiv), Pd(dppf)Cl_2 (5,01 g, 6,90 mmol, 0,10 equiv), Cs_2CO_3 (67,49 g, 207,12 mmol, 3,00 equiv) y trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (87,05 g, 345,20 mmol, 5,00 equiv, 50 % en peso) en dioxano (400 ml) se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (3 x 1000 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1-(4-amino-3-fluoro-5-metilpiridina-2-il)pirazol-3-carboxilato de metilo (17,10 g, 99,01 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 251,2$.

Etapas 6: Preparación de 1-{3'-fluoro-4-hidroxi-2,5'-dimetil-6-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo:

A una solución de 1-(4-amino-3-fluoro-5-metilpiridina-2-il)pirazol-3-carboxilato de metilo (25,00 g, 99,91 mmol, 1,00 equiv) y 2,2-dimetil-6-(2-oxopropil)-1,3-dioxin-4-ona (36,78 g, 199,82 mmol, 2,00 equiv) en dioxano (260 ml) se le añadió Ti(Oi-Pr)_4 (2,84 g, 9,99 mmol, 0,10 equiv), la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La

mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla le siguió la adición de H_2SO_4 (9,79 g, 99,91 mmol, 1,00 equiv) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante trituración con agua (200 ml) y Et_2O (100 ml). Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con Et_2O (3 x 100 ml), para proporcionar 1-{3'-fluoro-4-hidroxi-2,5'-dimetil-6-oxo-[1,4'-bipiridina] -2'-il} pirazol-3-carboxilato de metilo (15,38 g, 42,97 %) como un sólido marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359,0$.

Etapas 7: Preparación de 1-{4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-fluoro-2,5'-dimetil-6-oxo-[1,4'-bipiridina] -2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo:

A una mezcla agitada de 1-{3'-fluoro-4-hidroxi-2,5'-dimetil-6-oxo-[1,4'-bipiridin]-2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo (10,00 g, 42,51 mmol, 1,00 equiv) y 2-[cloro(2H₂)metil]-3,5 -difluoropiridina (10,52 g, 63,77 mmol, 1,50 equiv) en DMF (100 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (41,56 g, 127,53 mmol, 3,00 equiv) y 18-corona-6 (1,12 g, 4,25 mmol, 0,10 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (500 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (5 x 500 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1-{4-

[(3,5-difluoropiridina-2-il (2H₂) metoxi]-3'-fluoro-2,5'-dimetil-6-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il} pirazol-3-carboxilato de metilo (7,25 g, 34,99 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 488,15.

Etapas 8: Preparación de 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridin-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-

5 fluoro-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridin]-2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo:

Una mezcla de 1-{4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-fluoro-2,5'-dimetil-6-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo (10,00 g, 20,52 mmol, 1,00 equiv), NCS (3,56 g, 26,68 mmol, 1,30 equiv) y 2,2-ácido dicloroacético (0,26 g, 2,05 mmol, 0,10 equiv) en i-PrOH (100 ml) se agitó durante 1 hora a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (200 ml). La mezcla resultante se lavó con 3 x 200 ml de agua. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂) metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetilo-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirazol-3-carboxilato de metilo (6,20 g, 57,91 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 522,2.

Etapas 9: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il (2H₂) metoxi]-3'-fluoro-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 1-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il) (2H₂) metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-yl} pirazol-3-carboxilato de metilo (5,00 g, 9,58 mmol, 1,00 equiv) en THF (50 ml) se le añadió CH₃MgBr (31,93 ml, 95,80 mmol, 10,00 equiv (3M en THF)) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. El

producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a 0 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl sat. (ac.) (150 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il) (2H₂) metoxi]-3'-fluoro-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (2,43 g, 48,61 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 522,1.

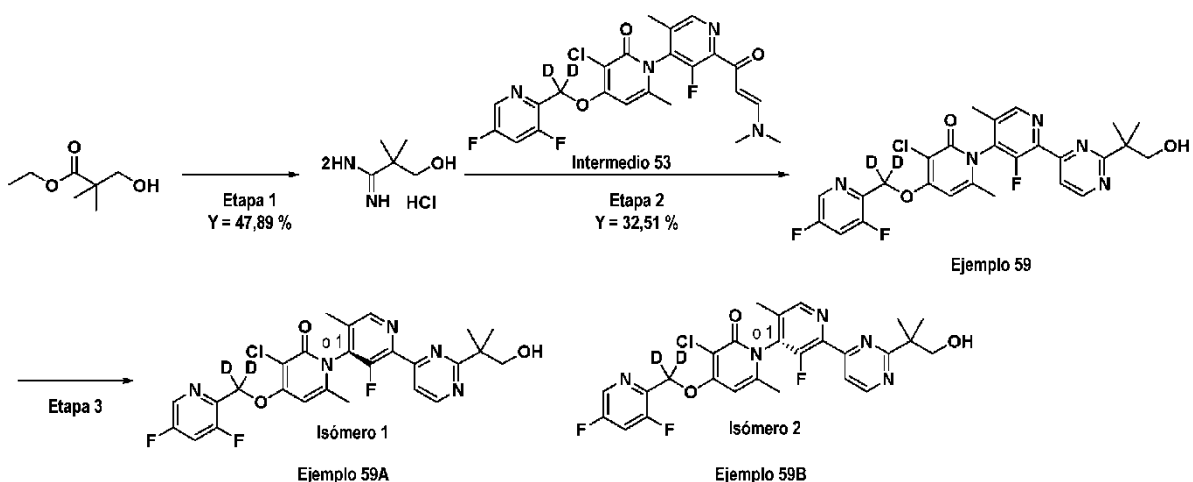
Etapa 10: Preparación de (Ejemplo 58A) rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-fluoro-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

La mezcla de rac (17,50 g) se separó mediante SFC quiral preparativa para proporcionar rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il) (2H₂) metoxi]-3'-fluoro-2'-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazol-1-il]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (**ejemplo 58A**, 6,49 g, ee=100 %).

Ejemplo 58A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 522,15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,60 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 2,09 (d, J = 16,1 Hz, 6H), 1,48 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,25, -120,27, -122,29, -122,31, -137,97.

Ejemplo 59A, 59B



Etapa 1: Preparación de clorhidrato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanimidamida:

A una mezcla agitada de NH_4Cl (7,32 g, 136,81 mmol, 5,00 equiv.) en tolueno
 5 (20 ml) se añadió AlMe_3 (9,86 g, 136,81 mmol, 5,00 equiv.) gota a gota a 0 °C bajo una
 atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a 0 °C bajo
 una atmósfera de nitrógeno, después la mezcla se calentó a temperatura ambiente
 hasta que no se genere gas. A la mezcla anterior se le añadió una solución de 3-
 hidrox-2,2-dimetilpropanoato de etilo (4,00 g, 27,36 mmol, 1,00 equiv) en Tol gota a
 10 gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C.
 La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición
 de MeOH (50 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó
 con MeOH (300 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió
 en EtOH (20 ml). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOH
 15 (5 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado clorhidrato
 de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanimidamida (2 g, 47,89 %) como un sólido blanco. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,01 (s, 2H), 8,61 (s, 2H), 5,41 (t, 1H), 3,46 (d, 2H), 1,15 (s, 6H).

Etapa 2: Preparación de 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d2)-3'-fluoro-2'-(2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

Una solución de (E)-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d2)-2'-(3-(dimetilamino)acrilol)-3'-fluoro-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (500 mg, 1,01 mmol, 1,00 equiv) en DMF (20 ml) se le añadió clorhidrato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanimidamida (1,17 g, 10,10 mmol, 10,00 equiv) y K_2CO_3 (1,40 g, 10,10 mmol, 10,00 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo (500 mg) se purificó mediante HP-Flash para proporcionar el producto crudo (280 mg) que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il) metoxi-d2)-3'-fluoro-2'-(2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4' -bipiridina]-2-ona (180 mg, 32,51 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 548,2$.

Etapa 3: Preparación de rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d2)-3'-fluoro-2'-(2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-

bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il) metoxi-d2)-3'-fluoro-2'-(2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4' -bipiridina]-2-ona:

El racemato (180 mg) se separó mediante HPLC quirál preparativa para
 5 proporcionar el **ejemplo 59A** (66,6 mg, 99,1 % de pureza, 95,1 % de pureza de deuterio, ee=97,7 %) como un sólido blanco y el **ejemplo 59B** (62,0 mg, 99,3 % de pureza, 95,5 % de pureza de deuterio, ee=98,3 %).

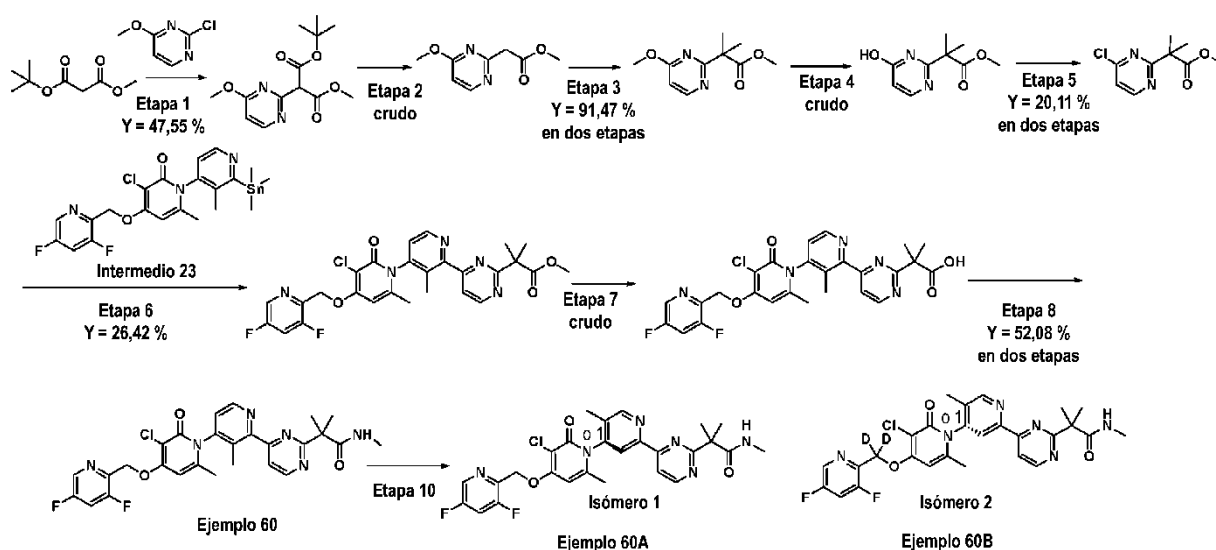
Ejemplo 59A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 548,1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,97
 10 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,17 – 8,06 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,58 (t, 1H), 3,69 (d, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,25, -120,27, -122,33, -122,35, -132,33.

Ejemplo 59B:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 548,1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (d,
 15 1H), 8,77 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,17 – 8,04 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,58 (t, 1H), 3,69 (d, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,25, -120,28, -122,33, -122,35, -132,33.

Ejemplo 60A, 60B



Etapa 1: Preparación de 2-(4-metoxipirimidina-2-il)propanodioato de 3-metilo de 1-terc-butilo:

- 5 A una solución agitada de 3-metilpropanodioato de 1-terc-butilo (33,74 g, 193,69 mmol, 4,00 equiv) en DMF (70 ml) se le añadió NaH (6,97 g, 290,53 mmol, 6,00 equiv) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió 2-cloro-4-metoxipirimidina (7,00 g, 48,42 mmol, 1,00 equiv). La mezcla resultante
- 10 se agitó durante la noche a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl sat. (ac.) (100 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo
- 15 se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2-(4-metoxipirimidina-2-il)propanodioato de 3-metilo de 1-terc-butilo (6,50 g, 47,55 %) como

un líquido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 283,1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Etapas 2: Preparación de 2-(4-metoxipirimidina-2-il) acetato de metilo:

A una mezcla agitada de 2-(4-metoxipirimidin-2-ilo)propanodioato de 1-terc-
 5 butilo 3-metilo (6,5 g, 23,02 mmol, 1 equiv) en DCM (60 ml) se le añadió TFA
 (30 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante
 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La
 mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 2- (4-
 metoxipirimidina-2-il) acetato de metilo (4,5 g, crudo) como un líquido amarillo. LC-
 10 MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 183,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (d,1H),
 6,85 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,65 (s, 3H).

Etapas 3: Preparación de 2-(4-metoxipirimidina-2-il)-2-metilpropanoato de metilo:

A una mezcla agitada de 2-(4-metoxipirimidina-2-il) acetato de metilo (4,41 g,
 100 % de rendimiento asumido, 24,20 mmol, 1,00 equiv) en THF (50 ml) se le añadió
 15 LiHMDS (26,62 ml, 26,62 mmol, 1,10 equiv) gota a gota a -78 °C bajo una atmósfera
 de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -78 °C bajo una
 atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió CH_3I (3,78 g, 26,62 mmol,
 1,10 equiv) gota a gota a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante
 se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. Después, a la mezcla
 20 anterior se le añadió LiHMDS (26,62 ml, 26,62 mmol, 1,10 equiv) gota a gota a -78 °C.
 La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -78 °C bajo una atmósfera de
 nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió CH_3I (3,78 g, 26,62 mmol, 1,10 equiv) gota
 a gota a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante

1 hora adicional a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con NH_4Cl sat. (ac.) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar metil 2-(4-metoxipirimidina-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (4,75 g, 91,47 %) como un líquido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 211,05$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,52 (s, 6H).

Etapas 4: Preparación de 2-(4-hidroxipirimidina-2-il)-2-metilpropanoato de metilo:

Se agitó una mezcla de 2-(4-metoxipirimidina-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (4,75 g, 22,59 mmol, 1,00 equiv) y TMSI (18,08 g, 90,37 mmol, 4,00 equiv) en ACN (50 ml) durante la noche a 80 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(4-hidroxipirimidina-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (8,24 g, crudo) como un sólido marrón. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 197,1$.

Etapas 6: Preparación de 2-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',6-dimetil-2'-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirimidina-2-il)-2-metilpropanoato de metilo:

A una solución agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-[1,4'-bipiridina]-2-ona (920 mg, 100 % de rendimiento asumido, 1,70 mmol, 1,00 equiv), 2-(4-cloropirimidina-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (365 mg, 1,70 mmol, 1,00 equiv) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (238 mg, 0,34 mmol, 0,20 equiv) y CuI (324 mg, 1,70 mmol, 1,00

equiv). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 120 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se

5 purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante flash de fase inversa para proporcionar 2-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il} pirimidina-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (250 mg, 26,42 %, durante dos etapas) como un aceite amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 556,1.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,14-8,04 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,59 (s, 6H).

Etapas 8: Preparación de 2-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il) metoxi]-3',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il} pirimidina-2-il)-2-ácido de metilpropanoico:

15 A una solución agitada de 2-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirimidina-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (300 mg, 0,54 mmol, 1,00 equiv) en THF (6 ml) se le añadió una solución de LiOH (26 mg, 1,08 mmol, 2,00 equiv) en H₂O (3 ml) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a

20 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La

mezcla resultante (300 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 542,3$.

Etapa 9: Preparación de 2-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}pirimidina-2-il)-N,2-dimetilpropanamida:

5 A una solución agitada de 2-(4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il} pirimidina-2-il)-2-ácido metilpropanoico (292 mg, rendimiento de 100 % asumido, 0,55 mmol, 1,00 equiv) en ACN (3 ml) se le añadió metilamina (0,8 ml, 2M en THF) y NMI (454 mg, 5,540 mmol, 10,00 equiv) y TCFH (776 mg, 2,77 mmol, 5,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de

10 nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con EA (50 ml), después se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), la capa orgánica se concentró para proporcionar el producto crudo (300 mg), que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-(4-{3-

15 cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]- 2'-il}pirimidina-2-il)-N,2-dimetilpropanamida (160 mg, 52,08 %, durante dos etapas) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 555,3$.

Etapa 10: Preparación de rel-2-(4-(3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-3',6-dimetil-2-oxo-2H-[1,4'-bipiridina]-2'-il)pirimidina-2-il)-N,2-

20 **dimetilpropanamida y rel-2-(4-(3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-3',6-dimetil-2-oxo-2H-[1,4'-bipiridina]-2'-il)pirimidina-2-il)-N,2-dimetilpropanamida:**

El racemato (160 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar rel-2-(4-(3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-3',6- dimetil-2-oxo-

2H-[1,4'-bipiridina]-2'-il)pirimidina-2-il)-N,2-dimetilpropanamida (**ejemplo 60A:**

44,2 mg, 99,6 % de pureza, ee=100 %) como un sólido blanco y rel-2-(4-(3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-3',6-dimetil-2-oxo-2H-[1,4'-bipiridina]-2'-

il)pirimidina-2-il)-N,2-dimetilpropanamida (**ejemplo 60B:** 42,6 mg, 99,2 % de

5 pureza, ee=100 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 60A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 555,1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95

(d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,15 – 8,05 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,57 (d, 1H),

7,41 (q, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 2,54 (d, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,54

10 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,16, -122,34, -

122,36.

Ejemplo 60B:

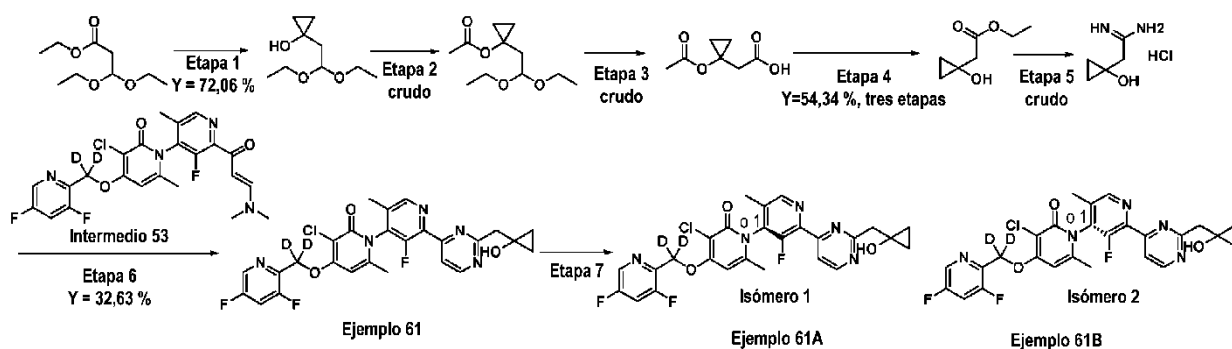
LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 555,1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (d,

1H), 8,77 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,14 – 8,05 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,41

15 (q, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,49 (d, 2H), 2,55 (d, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,54 (s,

3H), 1,54 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,14, -120,16, -122,34, -122,36.

Ejemplo 61A, 61B



Etapla 1: Preparación de 1-(2,2-dietoxietil)ciclopropan-1-ol:

A una mezcla agitada de 3,3-dietoxipropanoato de etilo (10,00 g, 52,56 mmol, 1,00 equiv) y $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (22,41 g, 78,84 mmol, 1,50 equiv) en Et_2O (80 ml) y THF (20 ml) se le añadió EtMgBr en 2-metil-THF (3,4 M, 61 ml, 210,26 mmol, 4,00 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se controló mediante TLC (PE/EA=5:1, R_f =0,3). La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con Et_2O (3 x 100 ml), la fase orgánica se combinó y 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, la fracción pura se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(2,2-dietoxietil)ciclopropan-1-ol (6,60 g, 72,06 %) como un líquido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo- d) δ 4,82 (t, 1H), 3,79 – 3,70 (m, 3H), 3,59-3,55 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,28 – 1,23 (m, 6H), 0,81 – 0,76 (m, 2H), 0,49 – 0,44 (m, 2H).

Etapla 2: Preparación de acetato de 1-(2,2-dietoxietil)ciclopropilo:

A una solución agitada de 1-(2,2-dietoxietil)ciclopropan-1-ol (6,60 g, 37,87 mmol, 1,00 equiv) y DMAP (5,09 g, 41,66 mmol, 1,10 equiv) en Et_2O (60 ml) se añadió anhídrido acético (5,80 g, 56,81 mmol, 1,50 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se controló mediante TLC (PE/EA=5:1, R_f =0,4). La reacción se inactivó con NaHCO_3 sat. (ac.) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 100 ml). La mezcla resultante se concentró al

vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró a presión reducida para proporcionar acetato de 1-(2,2-dietoxietil)ciclopropilo (7,00 g, crudo) como un líquido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 4,71 (t, 1H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,51-3,47 (m, 2H), 2,08 (d, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,20 (t, 6H), 0,85-0,81 (m, 2H), 0,78 – 0,73 (m, 2H).

Etapla 3: Preparación de ácido [1-(acetiloxi)ciclopropil]acético:

A una solución agitada de acetato de 1-(2,2-dietoxietil)ciclopropilo (7,00 g, 32,36 mmol, 1,00 equiv) en THF (25 ml) y H_2O (50 ml) se le añadió oxona (12,23 g, 72,75 mmol, 1,50 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante TLC (100 % EA, $R_f=0,1$). La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (5 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido [1-(acetiloxi)ciclopropil]acético (5,00 g, crudo) como un aceite amarillo. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo- d) δ 2,85 (s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,06 – 0,99 (m, 2H), 0,93 – 0,90 (m, 2H).

Etapla 4: Preparación de 2-(1-hidroxiciclopropil)acetato de etilo:

A una solución agitada de ácido [1-(acetiloxi)ciclopropil]acético (4,00 g, 25,29 mmol, 1,00 equiv) en EtOH (50 ml) se le añadió H_2SO_4 (40 gotas) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante TLC (PE/EA=10:1, $R_f=0,5$). La reacción se inactivó con NaHCO_3 sat. (ac.) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró a presión reducida para proporcionar 2- (1-hidrox ciclopropil)acetato de etilo (2,50 g, 53,43 %) como un líquido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 4,21 (q, 2H), 2,58 (s, 2H), 1,29 (t, 3H), 0,89 – 0,85 (m, 2H), 0,53 – 0,47 (m, 2H).

5 Etapa 5: Preparación de clorhidrato de 2-(1-hidrox ciclopropil)etanimidamida:

A una mezcla agitada de NH_4Cl (4,64 g, 86,70 mmol, 5,00 equiv) en tolueno (50 ml) se le añadió AlMe_3 (43 ml, 2 M en tolueno, 86,70 mmol, 5,00 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y después se agitó a temperatura ambiente hasta que no se genere gas. A la mezcla anterior se le añadió una solución de 2-(1-hidrox ciclopropil)acetato de etilo (2,50 g, 17,34 mmol, 1,00 equiv) en tolueno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (30 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con MeOH (6 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (50 ml). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOH (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado clorhidrato de 2-(1-hidrox ciclopropil)etanimidamida (2,4 g, crudo) como un aceite naranja. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 – 8,72 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 2,62 (s, 2H), 0,67 (s, 4H).

Etapla 6: Preparación de 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d2)-3'-fluoro-2'-(2-((1-hidrox ciclopropil)metil)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-2'-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enol]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (500 mg, 1,01 mmol, 1,00 equiv) y clorhidrato de 2-(1-hidrox ciclopropil)etanimidamida (1,52 g, 10,10 mmol, 10,00 equiv) en DMF (5 ml) se le añadió K₂CO₃ (2,79 g, 20,20 mmol, 20,00 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se purificó dos veces mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d₂)-3'-fluoro-2'-(2-((1-hidrox ciclopropil)metil)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (180 mg, 32,63 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 546,3.

Etapla 7: Preparación de rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d₂)-3'-fluoro-2'-(2-((1-hidrox ciclopropil)metil)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d₂)-3'-fluoro-2'-(2-((1-hidrox ciclopropil) metil)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

El racemato (180 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa, la fracción pura se concentró a presión reducida y se liofilizó para proporcionar el ejemplo 61A (62,1 mg, 98,9 % de pureza, 95,3 % de pureza de deuterio, ee=100 %) como un sólido

amarillo y el ejemplo 61B (65,6 mg, 99,3 % de pureza, 95,3 % de pureza de deuterio, ee=100 %) como un sólido blanco.

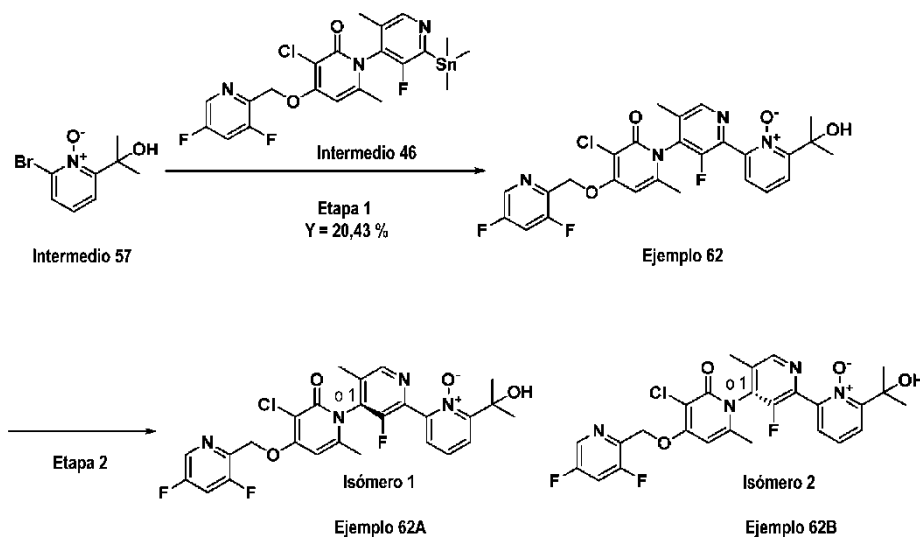
Ejemplo 61A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 546,3$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,16 – 8,05 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,26 – 3,07 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 0,59 (s, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,25, -120,27, -122,33, -122,34, -132,52.

Ejemplo 61B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 546,3$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,14 – 8,07 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,23 – 3,08 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 0,59 (s, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,24, -120,26, -122,32, -122,34, -132,51.

Ejemplo 62A, 62B



Etapla 1: Preparación de 4'-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-3'-fluoro-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5'-metil-[2,2'-bipiridina]-1-io-1-olato:

A la solución de reacción de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-[1,4' -bipiridin]-2-ona (100 % de rendimiento asumido, 1,00 g, 1,79 mmol, 1,00 equiv) se le añadió 2-bromo-6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridina-1-io-1-olato (0,83 g, 3,58 mmol, 2,00 equiv), CuI (0,34 g, 1,79 mmol, 1,00 equiv) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,25 g, 0,35 mmol, 0,20 equiv), la mezcla se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó a temperatura ambiente. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml). La mezcla resultante se lavó con NaHCO₃ sat. (ac.) (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto crudo (400 mg). El producto crudo se aisló mediante HPLC preparativa para proporcionar 4'-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-3'-fluoro-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5'-metil-[2,2'-bipiridina]-1-io-1-olato (200 mg, 20,43 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 547,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,14 – 8,04 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,52 (d, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,60 (s, 6H).

Etapla 2: Preparación de rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-3'-fluoro-6''-(2-hidroxiopropan-2-il)-5',6-dimetilo-2-oxo-2H-[1,4':2',2''-terpiridina]1''-

óxido y rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-3'-fluoro-6''-(2-hidroxiopropan-2-il)-5',6-dimetil-2-oxo-2H-[1,4':2',2''-terpiridina] 1' '-óxido:

El racemato (250 mg) se separó mediante HPLC preparativa para proporcionar el rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-3'-fluoro-6''-(2-

- 5 hidroxiopropan-2-il)-5',6-dimetil-2-oxo-2H-[1,4':2',2''-terpiridina] 1''-óxido (**ejemplo 62A:** 78,2 mg, 98,1 % de pureza, ee=100 %) como un sólido blanco y rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-3'-fluoro-6''-(2-hidroxiopropan-2-il)-5',6-dimetil-2-oxo-2H-[1,4':2',2''-terpiridina] 1''-óxido (**ejemplo 62B:** 78,6 mg, 98,7 % de pureza, ee=98,7 %) como un sólido blanco.

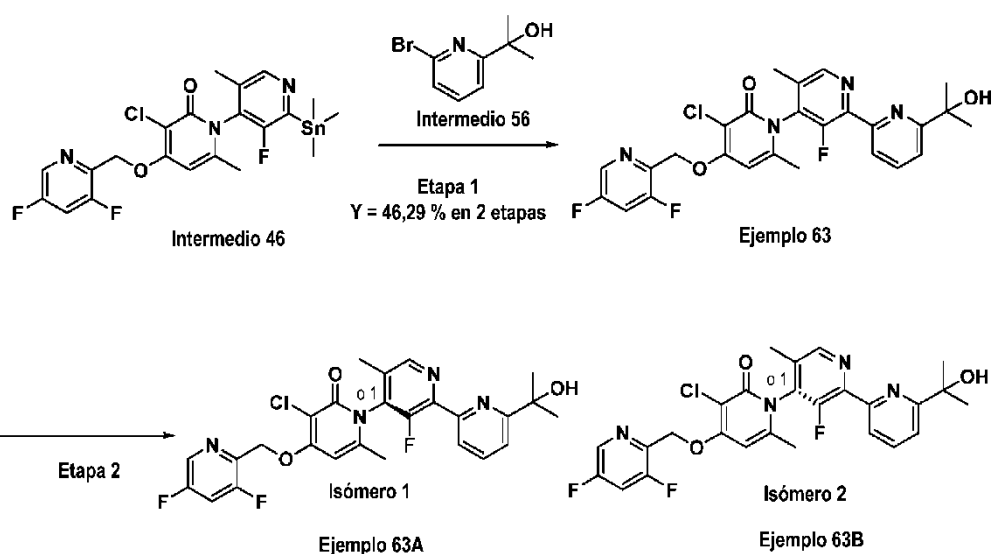
10 **Ejemplo 62A:**

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 547,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,18 – 8,01 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,51 (d, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,60 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,19, -120,21, -122,37, -122,39, -128,08.

15 **Ejemplo 62B:**

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 547,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,13 – 8,05 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,51 (d, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,60 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,19, -120,21, -122,37, -122,39, -128,08.

20 **Ejemplo 63A, 63B**



Etapa 1: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[3-fluoro-6'-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metil-[2,2'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona:

- 5 A la mezcla anterior de la etapa 3 se le añadió 2-(6-bromopiridina-2-il)propan-2-ol (754,34 mg, 3,49 mmol, 3,00 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (163,36 mg, 0,23 mmol, 0,20 equiv) y CuI (221,62 mg, 1,16 mmol, 1,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante
- 10 LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para
- 15 proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[3-fluoro-6'-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metil-[2,2'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona (286,00 mg,

46,29 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 531,00$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,15 – 8,05 (m, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,52 (d, 2H), 5,31 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,46 (s, 6H).

5 **Etap 2: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[3-fluoro-6'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,2'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[3-fluoro-6'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,2'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona:**

La mezcla de rac (286,00 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa
 10 para proporcionar rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[3-fluoro-6'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,2'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona (**ejemplo 63A**, 65,1 mg, 99,2 % de pureza, ee=99,9 %) y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-1-[3-fluoro-6'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,2'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona (**ejemplo 63B**, 59,0 mg, 99,6 % de pureza, ee=99,9 %)

15 **Ejemplo 63A:**

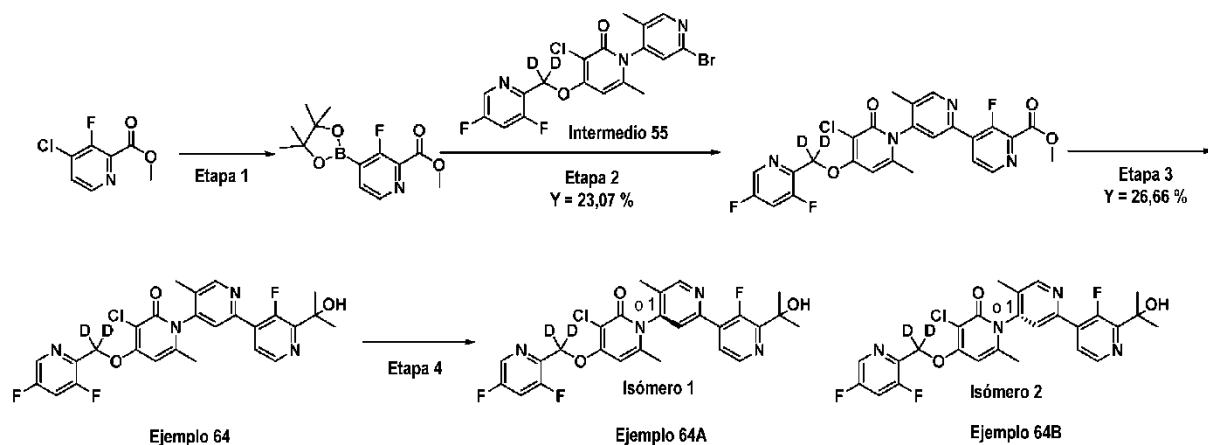
LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 531,1$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,18 – 8,04 (m, 1H), 8,02 – 7,88 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,52 (d, 2H), 5,30 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,46 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,17, -120,20, -122,36, -122,39, -134,43.

20 **Ejemplo 63B:**

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 531,05$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,18 – 8,04 (m, 1H), 8,01 – 7,87 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 6,89 (d,

1H), 5,52 (d, 2H), 5,30 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,46 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,17, -120,19, -122,36, -122,39, -134,42.

Ejemplo 64A, 64B



Etapas 1: Preparación de 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de metilo:

A una mezcla agitada de 4-cloro-3-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (2,00 g, 10,55 mmol, 1,00 equiv), bis(pinacolato)diboro (13,40 g, 52,75 mmol, 5,00 equiv) en dioxano (10 ml) se le añadió AcOK (3,11 g, 31,65 mmol, 3,00 equiv) y XPhos Pd G3 (446 mg, 0,52 mmol, 0,05 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS.

La mezcla resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =200,1 (ácido borónico).

Etapas 2: Preparación de 4-{3-cloro-4-[(3-cloro-5-fluoropiridina-2-il)(2H2)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-3-oxopirazina-2-carboxilato de metilo:

A la mezcla anterior se le añadió bis(2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H2)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona) (1,96 g, 2,13 mmol, 0,60 equiv),
 5 K₂CO₃ (1,48 g, 10,67 mmol, 3,00 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (520 mg, 0,71 mmol, 0,20 equiv) y H₂O (2,5 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en agua (50 ml). La mezcla resultante se
 10 extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró a presión para proporcionar 4-{3-cloro-4-[(3-cloro-5-fluoropiridina-2-il)(2H2)metoxi]-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il}-3-oxopirazina-2-carboxilato
 15 de metilo (450 mg, 23,07 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 533,0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,10 – 8,07 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

Etapas 3: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H2)metoxi]-1-[3'-fluoro-2'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilo-[2,4'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona:

A una mezcla agitada de 4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H2)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-3'-fluoro-5-metil-[2,4'-bipiridina]-2'-carboxilato de metilo

(450 mg, 0,84 mmol, 1,00 equiv) y LiCl (35 mg, 0,844 mmol, 1 equiv) en THF (40 ml) se le añadió CH_3MgI (4 ml, 8,00 mmol, 21,32 equiv, 2,0 M en éter etílico) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS.

- 5 La reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (ac., 50 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, la fracción pura se concentró bajo presión para proporcionar el producto crudo, que se purificó
- 10 adicionalmente mediante HPLC preparatoria, la fracción pura se concentró bajo presión para proporcionar 3-cloro-4-[(3, 5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-1-[3'-fluoro-2'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,4'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona (120 mg, 26,66 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 533,1$. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,14 – 8,07 (m,
- 15 1H), 7,91 – 7,88 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 2,10(s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

- Etapas 4: Preparación de rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-1-[3'-fluoro-2'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,4'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridin-2-ona y rel-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-1-[3'-fluoro-2'-(2-**
- 20 **hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,4'-bipiridina]-4-il]-6-metilpiridina-2-ona:**

El racemato (120 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa, la fracción pura se concentró a presión reducida y se liofilizó para proporcionar el **ejemplo 64A** (39,3 mg, 97,6 % de pureza, 97,3 % de pureza de deuterio, ee=100 %) y el **ejemplo**

64B (39,5 mg, 98,4 % de pureza, 97,9 % de pureza de deuterio, ee=100 %) como un sólido blanco.

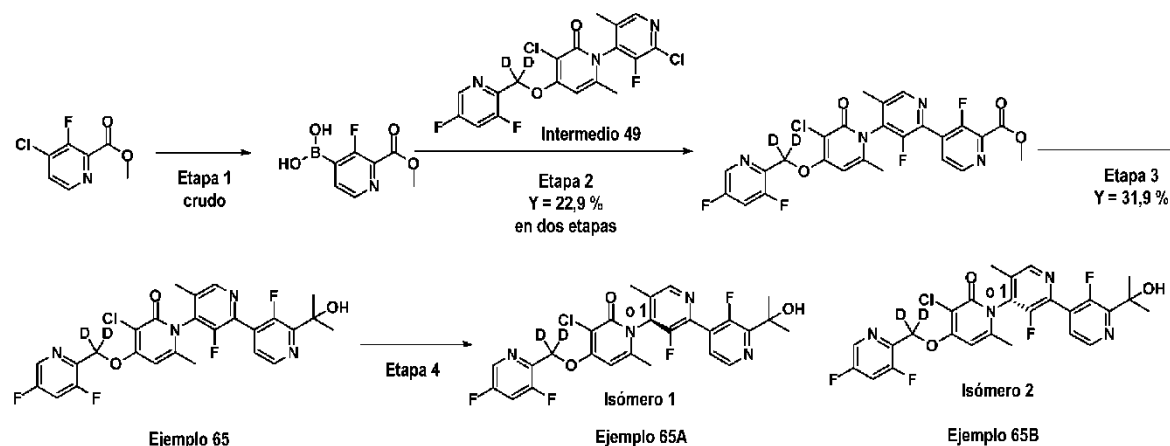
Ejemplo 64A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 533,20$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,12 – 8,07 (m, 1H), 7,90 – 7,88 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,56 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,25, -120,27, -122,33, -122,35, -125,91.

Ejemplo 64B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 533,25$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,12 – 8,07 (m, 1H), 7,90 – 7,88 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,56 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120,25, -120,27, -122,33, -122,35, -125,91.

Ejemplo 65A, 65B



Etapla 1: Preparación de ácido 3-fluoro-2-(metoxycarbonil)piridina-4-ilborónico:

A una mezcla agitada de 4-cloro-3-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (1,50 g, 7,91 mmol, 1,00 equiv) y bis(pinacolato)diboro (10,05 g, 39,56 mmol, 5,00 equiv) en dioxano (30 ml) se le añadió acetato de potasio (2,33 g, 23,73 mmol, 3,00 equiv) y XPhos Pd G3 (0,33 g, 0,39 mmol, 0,05 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z):

10 $[M+H]^+ = 200,0$.

Etapla 2: Preparación de 4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H2)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-3,3'-difluoro-5-metil-[2,4'-bipiridina]-2'-carboxilato de metilo:

A la mezcla anterior se le añadió bis(2'-bromo-3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H2)metoxi]-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona) (1,71 g, 1,87 mmol, 0,70 equiv), K_2CO_3 (1,11 g, 8,01 mmol, 3,00 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,39 g, 0,53 mmol, 0,20 equiv), dioxano (30 ml) y H_2O (3 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 hora adicional a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se vertió en agua (200 ml). La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H2)metoxi]-6-metil-2-

oxopiridina-1-il}-3,3'-difluoro-5-metil-[2,4'-bipiridina]-2'-carboxilato de metilo (1,00 g, 22,9 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 551,1$.

Etapas 3: Preparación de 3-cloro-1-[3,3'-difluoro-2'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,4'-bipiridina]-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-6-metilpiridina-2-ona:

5 A una solución agitada de 4-{3-cloro-4-[(3-fluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-3,3'-difluoro-5-metil-[2,4'-bipiridina]-2'-carboxilato de metilo (850 mg, 1,59 mmol, 1,00 equiv) en THF (80 ml) se le añadió CH₃MgBr (5,32 ml, 15,95 mmol, 10,00 equiv, 3 M en 2-MeTHF) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a 0 °C bajo una

10 atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con NH₄Cl (ac., 20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 80 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de

15 gel de sílice para proporcionar el producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa, la fracción pura se concentró bajo presión para proporcionar 3-cloro-1-[3,3'-difluoro-2'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,4'-bipiridina]-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-6-metilpiridina-2-ona (280 mg, 85 % de pureza, 31,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z):

20 $[M+H]^+ = 551,1$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,12-8,10 (m, 1H), 7,68 (t, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

Etapas 4: Preparación de rel-3-cloro-1-[3,3'-difluoro-2'-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-[2,4'-bipiridina]-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-6-metilpiridina-2-ona y rel-3-cloro-1-[3,3'-difluoro-2'-(2-hidroxiopropano)-2-il)-5-metil-[2,4'-bipiridina]-4-il]-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-6-

5 metilpiridina-2-ona:

El racemato (270 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa, la fracción pura se concentró bajo presión reducida y se liofilizó para proporcionar el **ejemplo 65A** 61,8 mg, 99,9 % de pureza, ee=100 %, 96,4 % de pureza de deuterio) como un sólido blanco y el **ejemplo 65B** (53,1 mg, 99,8 % de pureza, ee=99,3 %, 96,6 % de pureza de deuterio) como un sólido blanco.

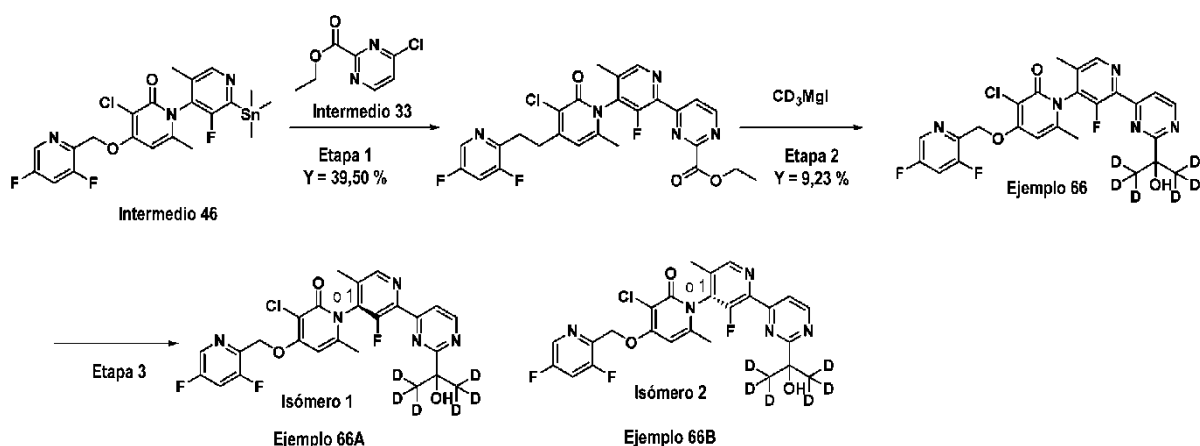
Ejemplo 65A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 551,3. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,13-8,06 (m, 1H), 7,68 (t, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,55 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -
15 120,216, -120,284, -122,313, -122,350, -123,233, -123,343, -132,080, -132,190.

Ejemplo 65B:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 551,3. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,12-8,06 (m, 1H), 7,68 (t, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,55 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -
20 120,211, -120,279, -122,305, -122,343, -123,230, -123,340, -132,074, -132,185

Ejemplo 66A, 66B



Etapa 1: Preparación de 4-(3-cloro-4-(2-(3,5-difluoropiridina-2-il)etil)-3'-fluoro-5',6-dimetil-2-oxo-2H-[1, 4'-bipiridina]-2'-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo:

- 5 A 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1 g crudo) se le añadió 4-cloropirimidina-2-carboxilato de etilo (1302 mg, 6,98 mmol, 3,00 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (326 mg, 0,46 mmol, 0,20 equiv) y CuI (443 mg, 2,32 mmol, 1,00 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera
- 10 de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x100 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-(3-cloro-4-(2-(3,5-difluoropiridina-2-il)etil)-3'-fluoro-5',6-
- 15 dimetil-2-oxo-2H-[1,4'-bipiridina]-2'-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo (500 mg, 39,50 %, durante dos etapas) como un sólido amarillo. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 546,1$.

Etapa 2: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-2'-{2-[2-hidroxi(1,1,1,3,3,3)-2H6]propan-2-il]pirimidina-4-il}-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una solución agitada de 4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-2-oxo-[1,4'-bipiridina]-2'-il]pirimidina-2-carboxilato de etilo (550 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv) y LiCl (85 mg, 2,01 mmol, 2,00 equiv) en THF (8 ml) se le añadió yodo((2H3)metil) magnesio (3,02 ml, 3,00 mmol, 3 equiv, 1 M) gota a gota a -10 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -10 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat. (ac.) a -10 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se aisló mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi]-3'-fluoro-2'-{2-[2-hidroxi(1, 1,1,3,3,3-2H6)propan-2-il]pirimidina-4-il}-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (50 mg, 9,23 %). LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =538,2.

Etapa 3: Preparación de rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-3'-fluoro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-((3, 5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-3'-fluoro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

La mezcla de rac (50 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il) metoxi)-3'-fluoro-2'-(2-(2-

hidroxipropan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona
 (ejemplo 66A: 22,6 mg, 99,7 % de pureza, ee=100 %) como un sólido blanco y rel-3-
 cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi)-3'-fluoro-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il-1,1,1,3,3,3-
 d6)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (ejemplo 66B: 21,2 mg, 99,6 %
 5 de pureza, ee=100 %) como un sólido blanco.

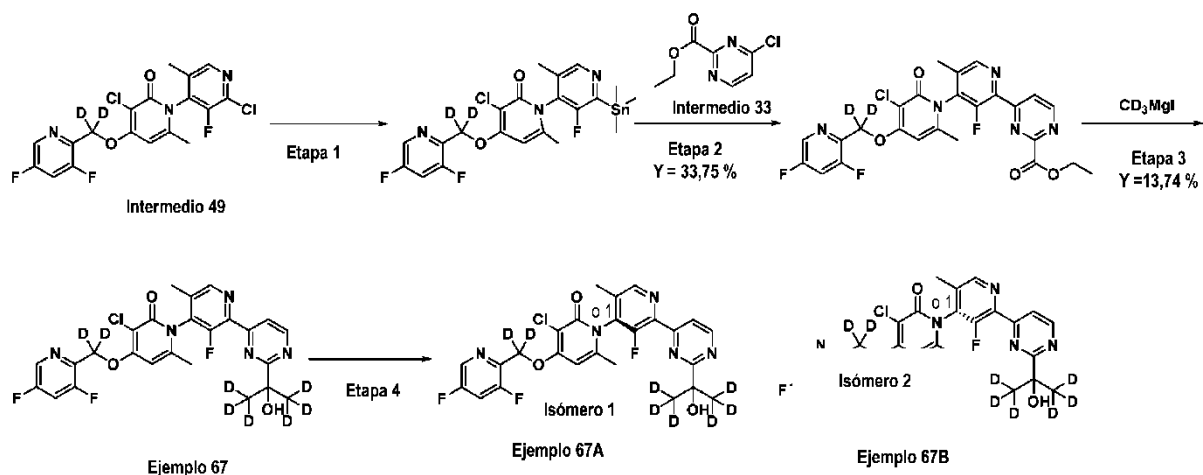
Ejemplo 66A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 538,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02
 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 6,90 (s, 1H),
 5,53 (d, 2H), 5,06 (d, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -
 10 120,17, -120,19, -122,35, -122,36, -132,09.

Ejemplo 66B:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 538,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02
 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 6,90 (s, 1H),
 5,52 (d, 2H), 5,05 (d, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -
 15 120,17, -120,19, -122,36, -122,38, -132,09.

Ejemplo 67A, 67B



Etapa 1: Preparación de 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d₂)-3'-fluoro-5',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

5 A una mezcla agitada de 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (2,00 g, 4,62 mmol, 1,00 equiv) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (649 mg, 0,92 mmol, 0,20 equiv) en THF(20 ml) se le añadió AsPh₃ (283 mg, 0,92 mmol, 0,20 equiv) y Sn₂Me₆ (3,02 g, 9,25 mmol, 2,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se

10 agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS. La mezcla resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 562,1.

Etapas 2: Preparación de 4-(3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d2)-3'-fluoro-5',6-dimetil-2-oxo-2H-[1,4'-bipiridina]-2'-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo:

A una mezcla agitada de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-[1,4'-bipiridina]-2-ona hidrófluoruro (2,70 g, 4,65 mmol, 1,00 equiv) y 4-cloropirimidina-2-carboxilato de etilo (1,73 g, 9,30 mmol, 2,00 equiv) en THF (20 ml) se le añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (652 mg, 0,93 mmol, 0,20 equiv) y CuI (885 mg, 4,65 mmol, 1,00 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 20 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-(3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d2)-3'-fluoro-5',6-dimetil-2-oxo-2H-[1,4'-bipiridina]-2'-il)pirimidina-2-carboxilato de etilo (860 mg, 33,75 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 548,1. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ 9,08 (d, 1H), 8,70 – 8,63 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,35 – 7,33 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,56 (q, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,49 (t, 3H).

Etapas 3: Preparación de 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d2)-3'-fluoro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

A una mezcla agitada de 4-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H2)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-2-oxo-[[1,4'-bipiridina]-2'-yl]}pirimidina-2-carboxilato de etilo (480 mg, 0,87 mmol, 1,00 equiv) en THF se le añadió yodo ((2H3)metil)magnesio (9 ml, 8,76 mmol, 10,00 equiv) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto deseado podría detectarse mediante LCMS.

La reacción se inactivó con NH₄Cl sat. (ac.) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d2)-3'-fluoro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona (65 mg, 13,74 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 540,2.

Etapas 4: Preparación de rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d2)-3'-fluoro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona y rel-3-cloro-4-((3,5-difluoropiridina-2-il)metoxi-d2)-3'-

fluoro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)pirimidina-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

El racemato (65 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el **ejemplo 67A** (9,7 mg, 97,4 % de pureza, 98,9 % de pureza de deuterio, ee = 97,44 %) y el **ejemplo 67B** (8,8 mg, 98,4 % de pureza, 98,6 % de pureza de deuterio, ee=97,02 %) como un sólido blanco.

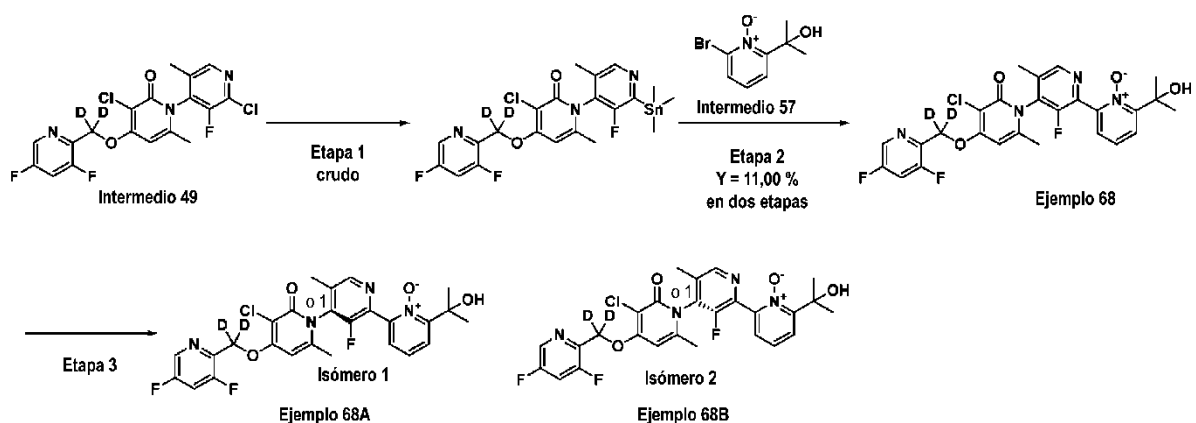
Ejemplo 67A:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 540,10$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (d,1H), 8,77 (s,1H), 8,61 (d,1H), 8,13-8,02 (m,2H), 6,90 (s,1H), 5,04 (s,1H), 2,17 (s,3H), 2,05 (s,3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -119,61, -119,66, -120,85, -120,87, -132,49.

Ejemplo 67B:

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 540,2$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,23, -120,25, -122,32, -122,34, -132,06.

Ejemplo 68A, 68B



Etapa 1: Preparación de 3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H2)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-2'-(trimetilestannil)-[1,4'-bipiridina]-2-ona:

- 5 Se agitó una mezcla de 2',3-dicloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H2)metoxi]-3'-fluoro-5',6-dimetil-[1,4'-bipiridina]-2-ona (1,00 g, 2,31 mmol, 1,00 equiv), Sn_2Me_6 (1,51 g, 4,62 mmol, 2,00 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,32 g, 0,46 mmol, 0,20 equiv), AsPh_3 (0,14 g, 0,46 mmol, 0,20 equiv) en dioxano (10 ml) durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla
- 10 resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 562,1$.

Etapa 2: Preparación de 4'-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H2)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-3'-fluoro-6- (2-hidroxipropan-2-il)-5'-metil-[2,2'-bipiridina]-1-io-1-olato:

- 15 A la mezcla anterior de la etapa 1 se le añadió 2-bromo-6-(2-hidroxipropan-2-il)piridina-1-io-1-olato (0,83 g, 3,58 mmol, 2,00 equiv), CuI (0,34 g, 1,79 mmol, 1,00 equiv) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,25 g, 0,35 mmol, 0,20 equiv). La mezcla se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante

LCMS. La mezcla se dejó a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (200 ml). La mezcla resultante se lavó con NaHCO₃ sat. (ac.) (2 x 100 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se

5 aisló mediante HPLC preparativa para proporcionar 4'-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il (2H₂) metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-3'-fluoro-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5'-metil-[2,2'-bipiridina]-1-io-1-olato (140 mg, 11,00 %). LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 549,2. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ 8,53 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 1H), 6,46 (d, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).

10 **Etapas 3: Preparación de rel-4'-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il)(2H₂)metoxi]-6-metil-2-oxopiridina-1-il}-3'-fluoro-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5'-metil-[2,2'-bipiridina]-1-io-1-olato y rel-4'-{3-cloro-4-[(3, 5-difluoropiridina-2-il)(2H₂) metoxi]-6-metil-2-oxopiridin-1-il}-3'-fluoro-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5'-metil-[2,2'-bipiridina]-1-io-1-olato:**

15 La mezcla de rac (140 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar rel-4'-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridin-2-il)(2H₂) metoxi]-6-metilo-2-oxopiridina-1-il}-3'-fluoro-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5'-metil-[2,2'-bipiridina]-1-io-1-olato (**ejemplo 68A**: 40,8 mg, 99,0 % de pureza, ee=100,0 %) como un sólido blanco y rel-4'-{3-cloro-4-[(3,5-difluoropiridina-2-il) (2H₂) metoxi]-6-metilo -2-oxopiridina-1-il}-3'-fluoro-6-

20 (2-hidroxiopropan-2-il)-5'-metil-[2,2'-bipiridina]-1-io-1-olato (**ejemplo 68B**: 40,3 mg, 98,2 % de pureza, ee=100,0 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 68A:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 549,25. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,14 – 8,04 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,59 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,27, -120,29, -122,33, -122,36, -128,07.

Ejemplo 68B:

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 549,20. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,17 – 8,01 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,59 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,27, -120,29, -122,33, -122,36, -128,07.

Ejemplos biológicos:**Purificación y expresión de proteínas**

Los vectores de expresión de las quinasas de MK2 y PRAK recombinantes se construyeron mediante clonación de las secuencias de genes optimizados con codones de MK2 (Uniprot ID P49137, fragmento de aminoácidos F46-H400), o PRAK (Uniprot ID Q8IW41, fragmento de aminoácidos M1-Q471) en pGEX-4T1 (GE) para la sobreexpresión de estas quinasas con etiqueta GST N-terminal. La expresión de proteínas se llevó a cabo en E. coli BL21 al cultivar los huéspedes en medio TB, la inducción de la expresión de proteínas con 0,5 mM IPTG a aproximadamente 0,8 OD₆₀₀ y la incubación de los cultivos a 18 °C durante 14-20 horas después. Las células recolectadas se resuspendieron en 100 ml de regulador de lisis (Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, NaCl 500 mM, DTT 1 mM, glicerol al 5 % y PMSF 1 mM) por gramo de masa

celular húmeda y se homogeneizaron a 4 °C. en un microfluidizador (ATS, Suzhou, China) a 14,000 psi de presión, 3 pasadas. Los lisados celulares se clarificaron mediante centrifugación y los sobrenadantes que contenían proteínas de fusión GST se purificaron mediante cromatografía de afinidad usando columnas de flujo por gravedad de GSH-Sefarosa (GE) preequilibradas en el regulador A (50 mM de Tris-HCl, pH 8,0, 500 mM de NaCl, 1 mM de DTT y 5 % de glicerol). Después de un lavado completo de las columnas con regulador A, las proteínas GST fijadas se eluyeron mediante el regulador B (50 mM de Tris, pH 8,0, 500 mM de NaCl, 1 mM de DTT, 5 % de glicerol, 10 mM de glutatión), seguido de purificación por exclusión de tamaño en la columna Superdex 200 equilibrada en regulador A. Las proteínas purificadas se concentraron a aproximadamente 1 mg/ml y se almacenaron a -80 °C.

Ensayo bioquímico

Este estudio evalúa la potencia inhibidora del compuesto de la invención en la vía p38/MK2 vs. la vía p38/PRAK. Más especialmente, la concentración del compuesto (IC_{50}) se determinó que inhibió la mitad de la activación máxima de MK2 o PRAK por p38. El estudio de activación de MK2 se estableció con o sin una serie de dilución 1:3 de compuesto de la invención de 10 puntos en una dosis superior de 1 o 10 μ M y el estudio de activación de PRAK se estableció con o sin una serie de dilución 1:3 de compuesto de la invención de 10 puntos a una dosis superior de 300 μ M. La actividad de MK2 y PRAK se determinó por el nivel de fosforilación del péptido HSP27 conjugado con FITC.

Un ensayo típico se realizó en un volumen de 20 μ l que incluía un activo p38 α de 60 pM (Carna, cat. núm. 04-152), ATP 10 μ M, péptido FITC-HSP27 de 1 μ M

(Sangon, cat núm. P22354) y MK2 inactiva 1 nM, o PRAK en regulador de reacción 1X (HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, Triton X-100 0,01 %, BSA 0,01 %). Después de 2 horas de incubación de la mezcla de reacción con diversas concentraciones de compuesto de la invención (200 nI), se añadieron 60 µl de

5 mezcla de solución IMAF 1X (Molecular Devices, cat. núm. R8127) a la mezcla de reacción y se incubaron durante otra media hora. La señal se leyó después mediante Synergy™ Neo2 multimodo *Lector de microplacas* con ajuste de filtro (Ex/Em=485 nm/FITC FP-P pol 528 nm&FITC FP-S pol 528 nm).

Después, la señal se normalizó con respecto al control del vehículo y se

10 ajustó en Xfit para generar la IC₅₀. La selectividad de MK2 sobre la PRAK se calculó mediante la selección formular = IC₅₀ de PRAK/IC₅₀ de MK2.

Los datos de los ensayos anteriores se encuentran en la Tabla 2.

TABLA 2

Número de ejemplo	p38a/MK2 (10 µM) enzima pIC ₅₀	p38a/MK2 (1 µM) enzima pIC ₅₀	p38a/PRAK enzima pIC ₅₀
1	5,2		<3,5
2	7,5		5,4
3	7,7		5,3
3A		8	5,4
3B	<5,0		<3,5
4	7,8		5,1
4A		8,8	5,4
4B	6,1		<3,5
5	7,8		5,5
5A	8,2		5,6
5B	5,7		<3,5

Número de ejemplo	p38a/MK2 (10 µM) enzima pIC₅₀	p38a/MK2 (1 µM) enzima pIC₅₀	p38a/PRAK enzima pIC₅₀
6	7,5		4,9
6A	7,6		5
6B		8,3	5
6C	5,5		<3,5
6D	5,6		<3,5
7	6,3		4,2
8	<5,0		<3,5
9A		8,4	5,5
10	5,8		5,3
14	7,7		4,7
15	5,4		3,8
16	7,4		4,8
17	5,6		4,4
18A	6,8		4,6
18B	<5,0		<3,5
18C	<5,0		<3,5
18D	7,1		5,5
19A	6,6		5,3
19B	<5,0		<3,5
20A	5,7		5,3
20B	<5,0		<3,5
21A	<5,0		<3,5
21B		8,5	5,7
22A	7,5		4,8
22B	<5,0		<3,5
23A		8,5	4,9
23B	<5,0		<3,5
24A		8,8	5,2

Número de ejemplo	p38a/MK2 (10 μ M) enzima pIC ₅₀	p38a/MK2 (1 μ M) enzima pIC ₅₀	p38a/PRAK enzima pIC ₅₀
24B	5,8		<3,5
25A	7,5		5,5
25B	5,5		<3,5
26A		7,9	5,7
26B	5,8		<3,5
27A	7,2		3,9
27B	5,3		<3,5
28A	5,4		<3,5
28B	<5,0		<3,5
29A		8,1	4,9
29B	<5,0		<3,5
30	6,2		4,6
31A	5,7		5,5
31B	<5,0		<3,5
32A		7,7	5,2
32B	6		<3,5
32C	7,2		5,2
32D	5,9		<3,5
33A		7,6	5,3
33B	6,5		4,3
34A		7,7	5
34B	7,9		5,2
34C	5,7		<3,5
34D	5,5		<3,5
35A		7,3	5
35B		7,8	5,3
35C		<6,0	<3,5
35D		<6,0	<3,5

Número de ejemplo	p38a/MK2 (10 µM) enzima pIC₅₀	p38a/MK2 (1 µM) enzima pIC₅₀	p38a/PRAK enzima pIC₅₀
36A		8,3	5,3
36B		8,2	4,8
36C		<6,0	<3,5
36D		<6,0	<3,5
37A		8,3	5,6
37B		<6,0	<3,5
38A		7	4,5
38B		<6,0	<3,5
39A		8	4,9
39B		<6,0	<3,5
40A		6,9	4,8
40B		<6,0	<3,5
41A		8,3	5,5
41B		<6,0	<3,5
42A		6,3	5,2
42B		<6,0	<3,5
43A		7,9	5,6
43B		<6,0	<3,5
44A		7,6	5,2
44B		<6,0	<3,5
45A		<6,0	<3,5
45B		6,3	4,4
46A		7,8	5,6
46B		<6,0	<3,5
47A		8,7	5,3
47B		<6,0	<3,5
48A		8,3	5,7
48B		<6,0	<3,5

Número de ejemplo	p38a/MK2 (10 μ M) enzima pIC ₅₀	p38a/MK2 (1 μ M) enzima pIC ₅₀	p38a/PRAK enzima pIC ₅₀
49A		8,2	5,5
49B		<6,0	<3,5
50A		7,9	5
50B		<6,0	<3,5
51A		7,1	5,3
51B		<6,0	<3,5
52A		<6,0	<3,5
52B		7,8	4,6
53A		<6,0	<3,5
53B		9,9	6,1
54A		<6,0	<3,5
54B		9,2	5,8
55		7,2	5
56A		8,7	5,8
56B		<6,0	<3,5
57A		8,9	6,1
57B		<8,0	3,9
58A		8,9	6
58B		<6,0	<3,5
59A		<6,0	<3,5
59B		9	6,5
60A		<7,0	<3,5
60B		7,6	4,7
61A		<7,0	3,8
61B		8,5	6,2
62A		8,8	6,1
62B		<7,0	<3,5
63A		<7,0	<3,5

Número de ejemplo	p38a/MK2 (10 μ M) enzima pIC ₅₀	p38a/MK2 (1 μ M) enzima pIC ₅₀	p38a/PRAK enzima pIC ₅₀
63B		9,5	6,5
64A		8,7	5,7
64B		<7,0	<3,5
65A		8,4	6,7
65B		<7,0	4,1
66A		<7,0	<3,5
66B		8,2	6
67A		8,8	6,5
67B		7,1	4,5
68A		<7,0	<3,5
68B		9,7	6,4