INHIBIDORES DE GSK3α Y MÉTODOS DE USO DE ESTOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.° 63/465,428, presentada el 10 de mayo de 2023, y la solicitud provisional estadounidense n.° 63/530,858, presentada el 4 de agosto de 2023, cuyas enseñanzas se incorporan a la presente mediante referencia en sus totalidades.

CAMPO

La presente solicitud se refiere a inhibidores selectivos de GSK3α y métodos para su uso, tal como para potenciar la inmunidad antitumoral en un sujeto.

ANTECEDENTES

La glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3, por su sigla en inglés) es una serina/treonina cinasa expresada de manera ubicua que está codificada por dos genes, GSK3α y GSK3β, clonados por primera vez por Woodgett JR [Woodgett JR, *EMBO J* **1990**; 9(8):2431-8]. Las GSK3 cinasas son reguladores clave de las vías de transducción de señales celulares después de PI3K/mTOR/AKT. Las GSK3 cinasas fosforilan una amplia gama de sustratos que incluyen varios factores de transcripción, por ejemplo, NFAT [Beals CR, et. al., *Science* **1997**; 275(5308):1930-4], y c-Jun [Wei W, et. al., *Cancer Cell* **2005**; 8(1):25-33]. En muchos casos, la fosforilación de sustratos por parte de GSK3 conduce a la posterior ubicuitinación por parte de la ubiquitina ligasa E3 (p. ej., FBXW7 o β-TrCP) seguida de degradación proteasómica. Por el contrario, la inhibición de GSK3 puede conducir a la estabilización y la translocación nuclear de factores de transcripción que luego pueden activar múltiples vías posteriores.

Dadas las importantes funciones que desempeña GSK3 en diversos procesos celulares, dirigirse a GSK3 con inhibidores de moléculas pequeñas puede tener potencial terapéutico para diferentes enfermedades que incluyen, de modo no taxativo, diabetes, cáncer, infecciones virales, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos del CNS. Se han evaluado varias moléculas en la clínica, que incluyen AZD1080 [Georgievska B, et. al., *J Neurochem* **2013**; 125(3):446-56], LY2090314 [NCT01287520, NCT01214603] y otras. Sin embargo, la doble inhibición de GSK3α y GSK3β conduce a la activación de la vía Wnt/β-catenina mediante la estabilización de β-catenina, un potente oncogén asociado con el desarrollo de hiperplasia en modelos animales preclínicos [Hall AP, et. al., *Toxicol Pathol* **2015**; 43(3):384-99].

Aunque inicialmente se pensó que las dos isoformas GSK3α y GSK3β eran funcionalmente redundantes, los estudios genéticos han mostrado funciones específicas a parálogos. En particular, aunque la inactivación genética de GSK3β en ratones es mortal [Hoeflich KP, et. al., *Nature* **2000**; 406(6791):86-90], los ratones con genes inactivados de GSK3α son viables [Zhou J, et. al., *J Clin Invest* **2013**; 123(4):1821-32]. Los ratones con genes inactivados de GSK3α exhiben fenotipos de envejecimiento leve relacionados con el bloqueo de la autofagia y la activación de la vía mTOR, que podrían revertirse mediante el tratamiento con everolimus, un inhibidor de mTORC1, un fármaco inmunosupresor. La inhibición aguda y selectiva de GSK3α o GSK3β en células madre embrionarias

de ratón (ESC, por su sigla en inglés) también conduce a distintos fenotipos morfológicos y perfiles transcripcionales [Chen X, et. al., *Dev Cell* **2017**; 43(5):563-576.e4]. Además, Doble et. al. han publicado que la eliminación de GSK3α o GSK3β sola en células madre embrionarias (ESC) murinas no conduce a la acumulación de β-catenina, mientras que se requiere la eliminación de ambos parálogos para estabilizar la β-catenina, de acuerdo con las observaciones con inhibidores dobles de GSK3[Doble BW, et. al., *Dev Cell* **2007**; 12(6):957-71]. Estas líneas de pruebas parecerían indicar que la inhibición selectiva para parálogos de GSK3α podría tener una farmacología diferente y una mejor seguridad/tolerabilidad que la inhibición doble de GSK3. Hay publicaciones anteriores sobre dichos compuestos selectivos de GSK3α; sin embargo, el grado de selectividad informado es limitado, en el intervalo de 3 a 40 veces [US20220112216A1, Wagner FF, et. al, *Sci Transl Med* **2018**; 10(431):eaam8460; Amaral B, et al., ACS Chem. *Neurosci.* **2023**; 14(6):1080-94].

Los linfocitos T son fundamentales para la vigilancia inmunitaria y el control de la progresión del cáncer. Es bien sabido que la inhibición de GSK3 elude el requisito de la coestimulación de linfocitos T mediada por CD28, lo que conduce a la proliferación y producción de citocinas tales como IL2 e IFNγ [Garcia CA, et. al., *J Immunol* **2008**; 181(12):8363-71]. Se han identificado inhibidores dobles de GSK3 en una detección fenotípica de una colección de inhibidores de cinasa comentada para potenciar la activación de linfocitos T específicos para el antígeno y la citotoxicidad hacia las células tumorales. La inhibición de GSK3α en lugar de GSK3β puede ser responsable de la inmunidad antitumoral, y la inhibición de GSK3α puede ser bien tolerada. Esta hipótesis está respaldada por el trabajo del laboratorio de Pamela Ohashi [Tran CW, et. al., *J Immunol* **2017**; 199 (12):4056-4065], que demuestra que la eliminación de GSK3α en linfocitos T CD4 reduce la cantidad de Cbl-b regulador negativo de linfocitos T después de la estimulación de linfocitos T. La bibliografía adicional que respalda el direccionamiento selectivo de GSK3α en células inmunitarias y cancerosas proviene de trabajos de Christopher E Rudd [Taylor A, et. al., *Immunity* **2016**; 44(2):274-86] y Alejandro Gutierrez [Hinze L, et. al., *Cancer Cell* **2019**; 35(4):664-676.e7], a través de otros mecanismos propuestos.

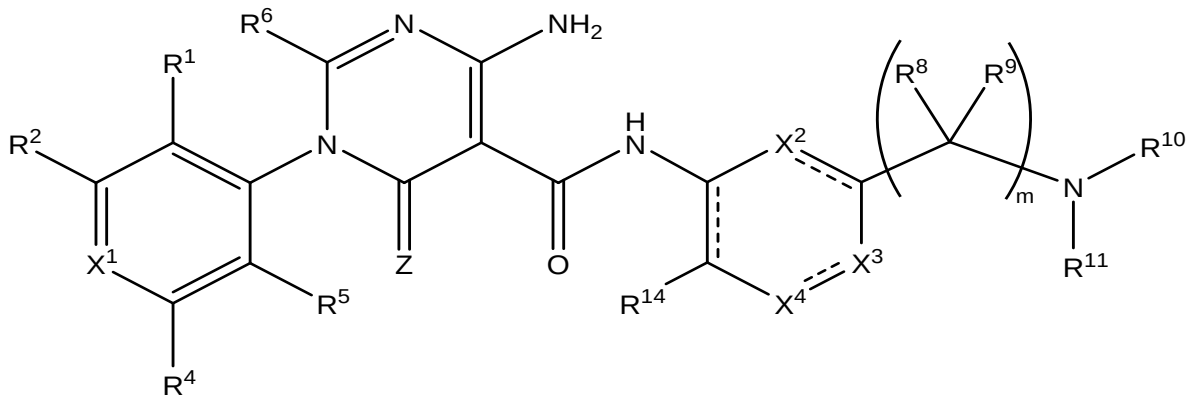
En la presente, se describe la identificación de inhibidores selectivos para parálogos de GSK3α y su uso como agentes únicos o en combinación con anti-PD-1 o anti-PD-L1 en la inmunoterapia del cáncer. Sin desear limitarse a ninguna teoría, se cree que el mecanismo, aunque aún se encuentra bajo investigación, está mediado tanto por linfocitos T como por otros tipos de células inmunitarias (p. ej., compartimento mielocítico) en el microambiente tumoral. Los inhibidores selectivos de GSK3α pueden ser útiles como terapias novedosas para tratar el cáncer y otras enfermedades.

COMPENDIO

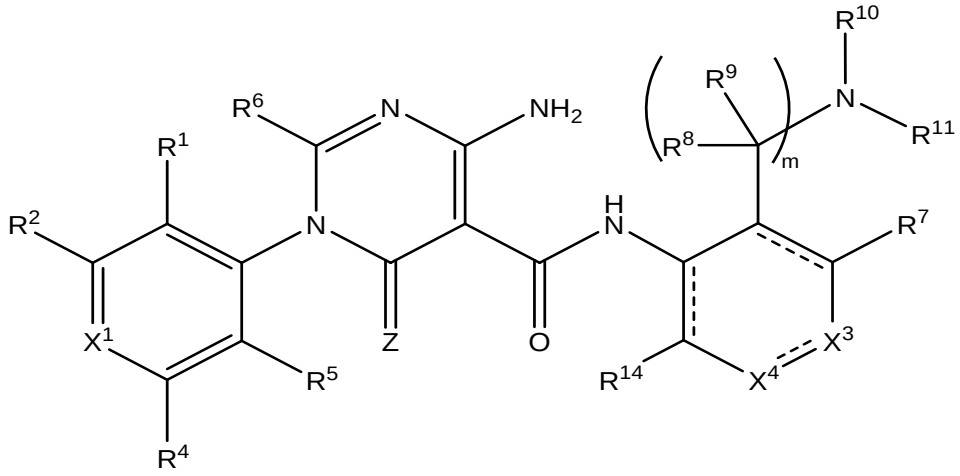
En la presente se proporcionan compuestos y composiciones que inhiben GSK3, más específicamente, GSK3α, potenciando así una respuesta inmunitaria en un sujeto. Por ejemplo, los valores de IC_{50} para la inhibición de GSK3α proporcionados en la **Tabla 1** demuestran que estos compuestos son inhibidores potentes de GSK3α. Los compuestos proporcionados en la presente son inhibidores selectivos de GSK3α. También se describen métodos para usar los compuestos y

composiciones descritos en la presente para tratar el cáncer.

En el primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto con la Fórmula (I') o la Fórmula (X):



(I') o



(X),

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

 es un enlace sencillo o un doble enlace;

X^1 es CR^3 o N;

X^2 se selecciona del grupo que consiste en CR^7, N y NR^d;

X^3 se selecciona del grupo que consiste en CR^{12}, N y NR^d;

X^4 se selecciona del grupo que consiste en CR^{13}, N y NR^d;

Z es O o S;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en halo, OH, CN, alquilo de C_1-C_4, y alcoxi de C_1-C_4, en donde el alquilo de C_1-C_4 y el alcoxi de C_1-C_4 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, alquilo de C_1-C_4 y cicloalquilo de C_3-C_{10};

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, CN, alquilo de C_1-C_4, $-(C(R^a)_2)_n-OR^b$, $-(C(R^a)_2)_n-C(O)OR^b$, $-(C(R^a)_2)_n-SO_2-R^b$, $-N(R^a)_2$, cicloalquilo de C_3-C_{10}, heterociclilo de 4 a 12 eslabones, arilo de 4 a 12 eslabones y heteroarilo de 4 a 12 eslabones, en donde el alquilo de C_1-

C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10} y el arilo de 4 a 12 eslabones se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones y el heteroarilo de 4 a 12 eslabones tienen 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S, N y NR^d y luego se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, alquilo de C_1-C_4 y cicloalquilo de C_3-C_{10};

R^5 se selecciona del grupo que consiste en halo, OH, CN, alquilo de C_1-C_4, y alcoxi de C_1-C_4, en donde el alquilo de C_1-C_4 y el alcoxi de C_1-C_4 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN;

R^6 es H o D;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10}, heterociclilo de 4 a 12 eslabones, arilo de 4 a 12 eslabones y heteroarilo de 4 a 12 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10} y el arilo de 4 a 12 eslabones se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones y el heteroarilo de 4 a 12 eslabones tienen 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S, N y NR^d y luego se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, alquilo de C_1-C_4 y cicloalquilo de C_3-C_{10};

R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, $-(C(R^a)_2)_n$-OR^b, cicloalquilo de C_3-C_{10}, heterociclilo de 4 a 12 eslabones, arilo de 4 a 12 eslabones y heteroarilo de 4 a 12 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10} y el arilo de 4 a 12 eslabones se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones y el heteroarilo de 4 a 12 eslabones tienen 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S, N y NR^d y luego se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c; o

R^7 y R^9 se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar el Anillo A, en donde el Anillo A es cicloalquilo de C_3-C_{10} o heterociclilo de 4 a 12 eslabones, en donde el cicloalquilo de C_3-C_{10} se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones tiene 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d, y luego se sustituye opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c; o

R^8 y R^9 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el Anillo B, en donde el Anillo B es cicloalquilo de C_3-C_{10} o heterociclilo de 4 a 12 eslabones, en donde el cicloalquilo de C_3-C_{10} se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones tiene 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d, y luego se sustituye opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c; o

R^8 y R^9 tomados juntos forman un =O;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4, -$(C(R^a)_2)_n$-OR^b, -$(C(R^a)_2)_n$-SO_2R^b, cicloalquilo de C_3-C_{10}, heterociclilo de 4 a 12 eslabones, arilo de 4 a 12 eslabones y heteroarilo de 4 a 12 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10} y el arilo de 4 a 12 eslabones se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones y el heteroarilo de 4 a 12 eslabones tienen 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S, N y NR^d y luego se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c; o

R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno a los que están unidos, respectivamente, para formar el Anillo C, en donde el Anillo C es un heterociclilo de 4 a 12 eslabones que tiene 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d, y luego se sustituye opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c; o

R^7 y R^9 se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar el Anillo A, y R^8 y R^{10} se toman junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno a los que están unidos, respectivamente, para formar el Anillo C, en donde el Anillo A y el Anillo C se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4 y cicloalquilo de C_3-C_{10};

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, alquilo de C_1-C_4 y cicloalquilo de C_3-C_{10}; o

R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos, respectivamente, para formar el Anillo D, en donde el Anillo D se selecciona del grupo que consiste en un heterociclilo de 4 a 12 eslabones, heteroarilo de 4 a 12 eslabones, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones y el heteroarilo de 4 a 12 eslabones tienen 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S, N y NR^d, y luego se sustituye, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c;

R^{13} se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, CN, alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10}, heterociclilo de 4 a 12 eslabones, arilo de 4 a 12 eslabones y heteroarilo de 4 a 12 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10} y el arilo de 4 a 12 eslabones se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones y el heteroarilo de 4 a 12 eslabones tienen 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S, N y NR^d y luego se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c;

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en H, D y alquilo de C_1-C_4;

Cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D, halo, CN, alquilo de C_1-C_4 y alcoxi de C_1-C_4, en donde el alquilo de C_1-C_4 y el alcoxi de C_1-C_4 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN;

Cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10}, heterociclilo de 4 a 12 eslabones, arilo de 4 a 12 eslabones y heteroarilo de 4 a 12 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10} y arilo de 4 a 12 eslabones se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones y el heteroarilo de 4 a 12 eslabones tienen 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S, N y NR^d y luego se sustituyen opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN;

Cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D, halo, OH, CN, alquilo de C_1-C_4 y alcoxi de C_1-C_4, o dos R^c, unidos al mismo átomo, forman un =O, en donde dichos alquilo de C_1-C_4 y alcoxi de C_1-C_4 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN;

Cada R^d se selecciona independiente del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4 y C(O)alquilo de C_{1-4}; y

m es 1, 2 o 3, y

n es 0, 1, 2 o 3.

Otro aspecto de la divulgación es una composición farmacéutica que comprende un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otro aspecto de la divulgación es un método para tratar una enfermedad o trastorno sensible a la inhibición de GSK3 (p. ej., GSK3α), que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende el/los compuesto/s, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es un cáncer.

Otro aspecto de la divulgación es el uso de un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende el/los compuesto/s, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno sensible a la inhibición de GSK3 (p. ej., GSK3α). En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es un cáncer.

Otro aspecto de la divulgación es un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende el/los compuesto/s, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno sensible a la inhibición de GSK3 (p. ej., GSK3α). En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es un cáncer.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra el volumen tumoral en un modelo de ratón MC38 de cáncer colorrectal con tratamiento con anticuerpo anti-PD-L1, Compuesto 178 o una combinación de anticuerpo anti-PD-

L1 y Compuesto 178.

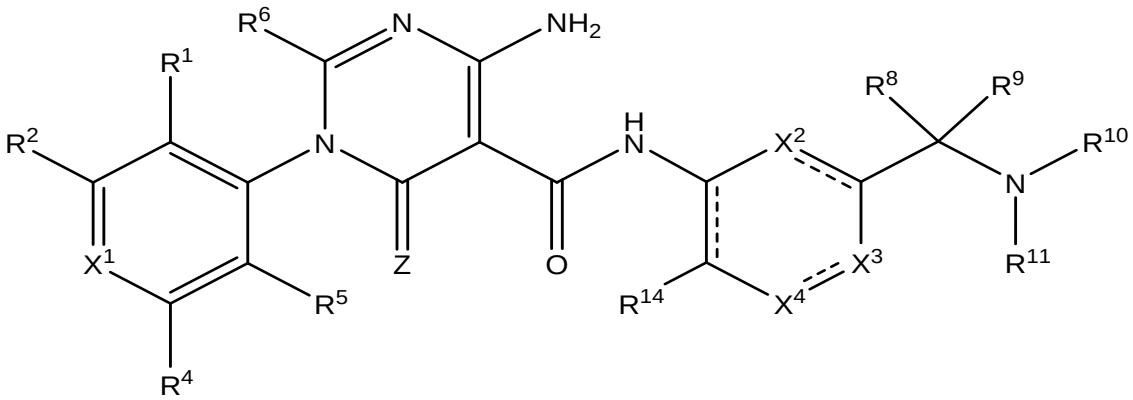
DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los compuestos divulgados son inhibidores de GSK3α, que pueden usarse para tratar una enfermedad o trastorno sensible a la inhibición de GSK3α. Tales enfermedades o trastornos incluyen el cáncer.

<u>Modalidades de compuestos</u>

Las modalidades de ejemplo incluyen:

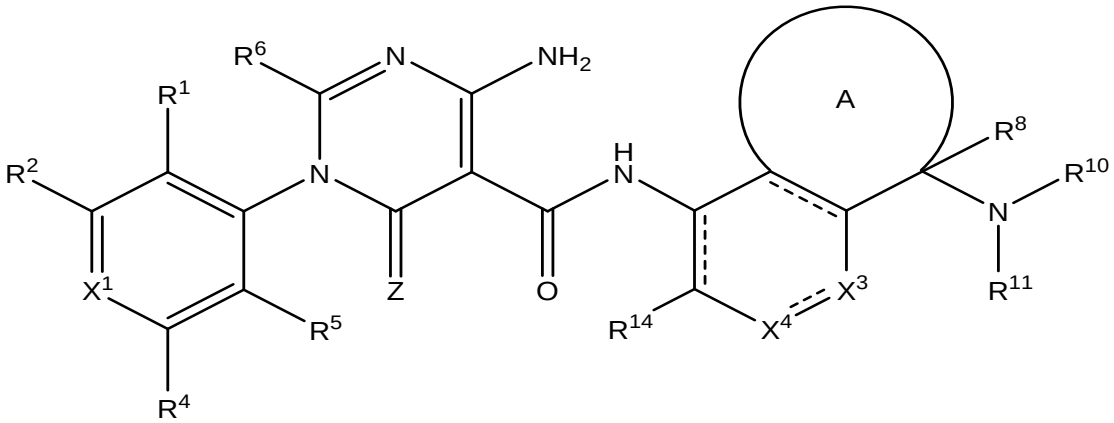
Primera modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (I):



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Las variables de la Fórmula (I) son según se describió anteriormente para la Fórmula (I') en el primer aspecto.

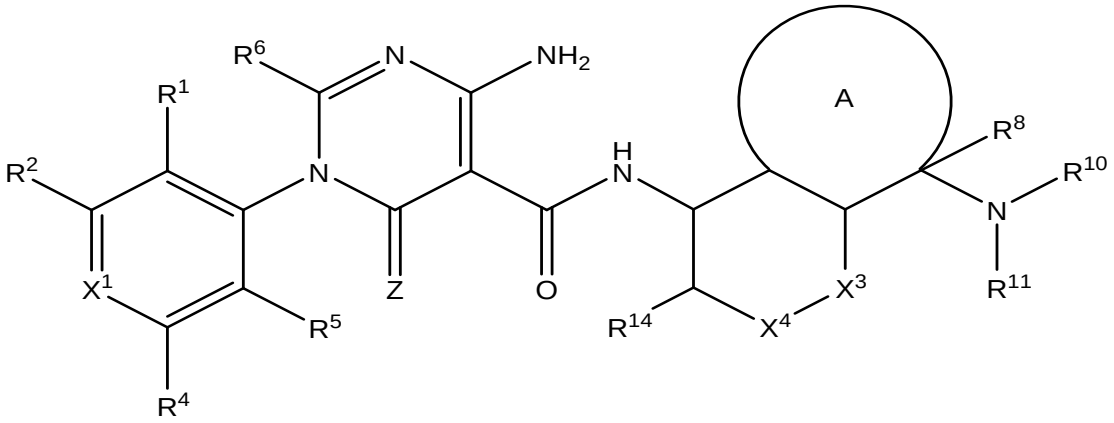
Segunda modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (II):



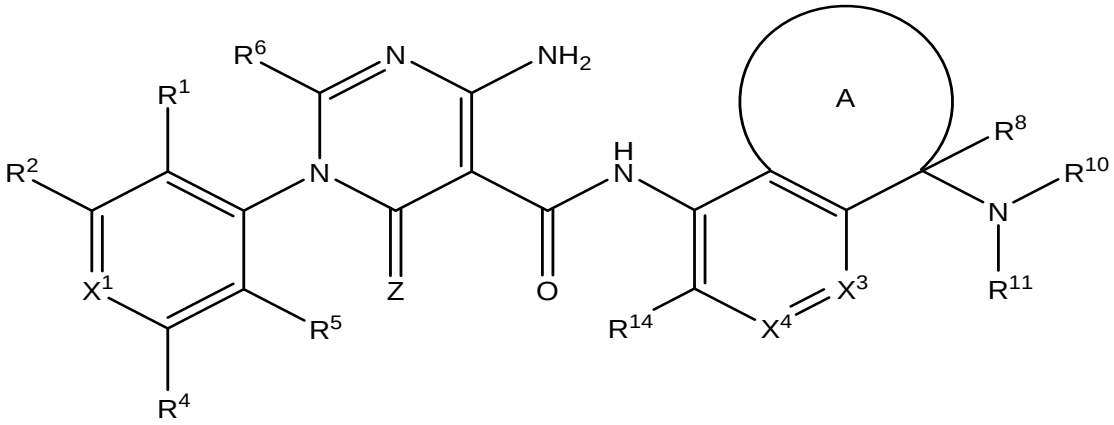
(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de las variables de la Fórmula (II) son según se definió en la primera modalidad.

Tercera modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (IIa), (IIb) o (IIc):

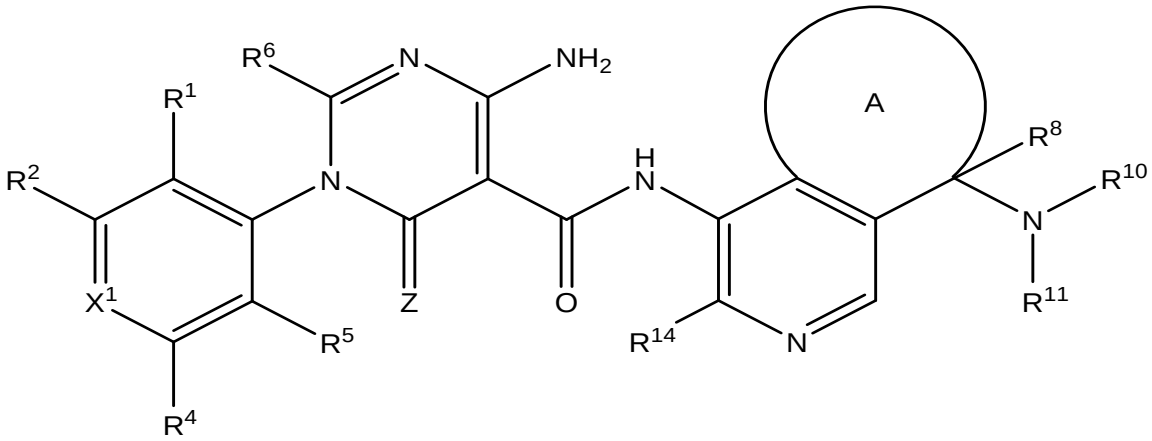


(IIa)



(IIb),

o



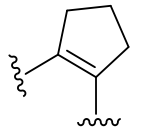
(IIc),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de las variables de las Fórmulas (IIa), (IIb) y (IIc) son según se definieron en la primera modalidad.

Cuarta modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (I'), (I), (X), (IIa), (IIb) o (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el Anillo A es cicloalquilo de C_3-C_6 o heterociclilo de 4 a 9 eslabones, en donde el cicloalquilo de C_3-C_6 se sustituye opcionalmente con 1 a 2 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 9 eslabones tiene 1 a 2 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d, y luego se sustituye opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 2 R^c. El resto de las variables en la Fórmula (I'),

(I), (X), (IIa), (IIb) o (IIc) son según se definieron en la primera modalidad. En algunas modalidades, el compuesto está representado por la Fórmula (IIc) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

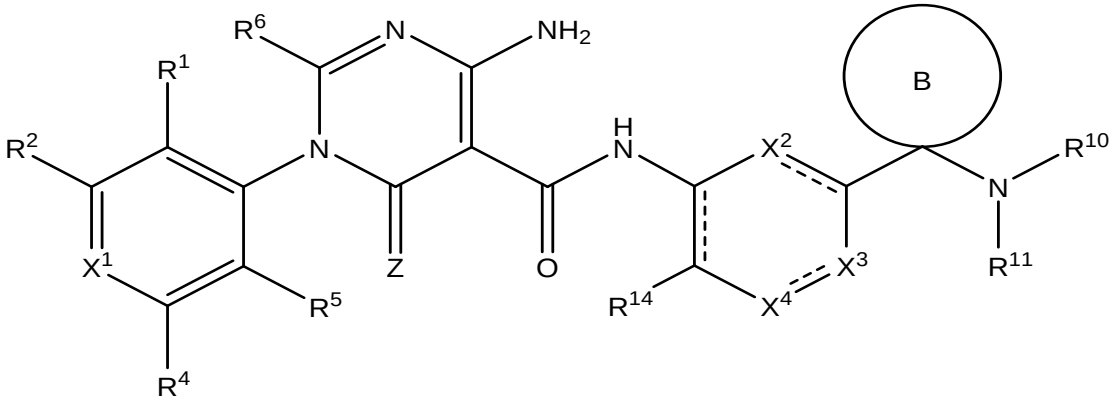
Quinta modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (I'), (I), (X), (IIa), (IIb) o (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el Anillo A está representado por



,

y el resto de las variables en la Fórmula (I'), (I), (X), (IIa), (IIb) y (IIc) son según se definieron en la primera o cuarta modalidad. En algunas modalidades, el compuesto está representado por la Fórmula (IIc) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

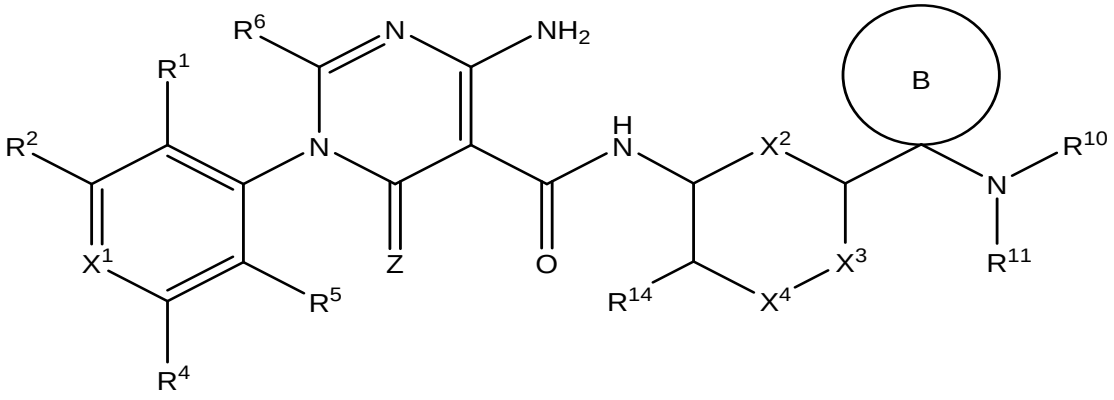
Sexta modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (III):



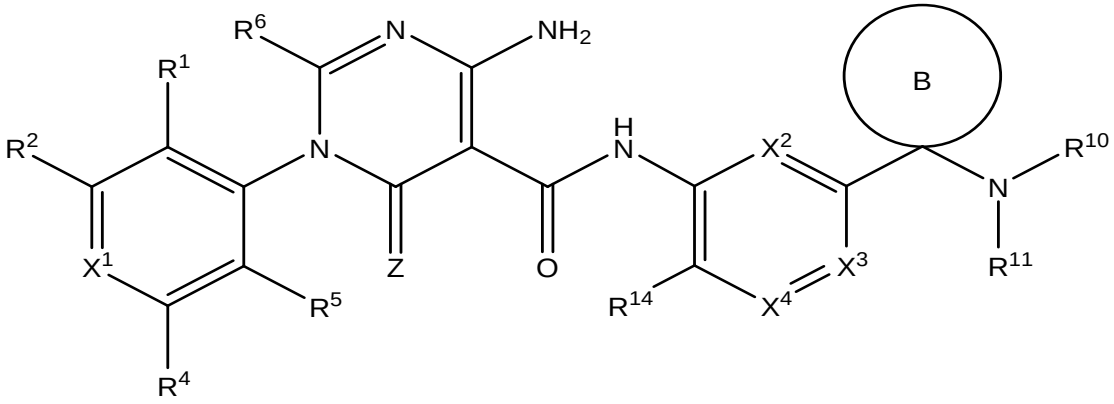
(III),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de las variables de la Fórmula (III) son según se definió en la primera modalidad.

Séptima modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (IIIa) o (IIIb):



(IIIa) o



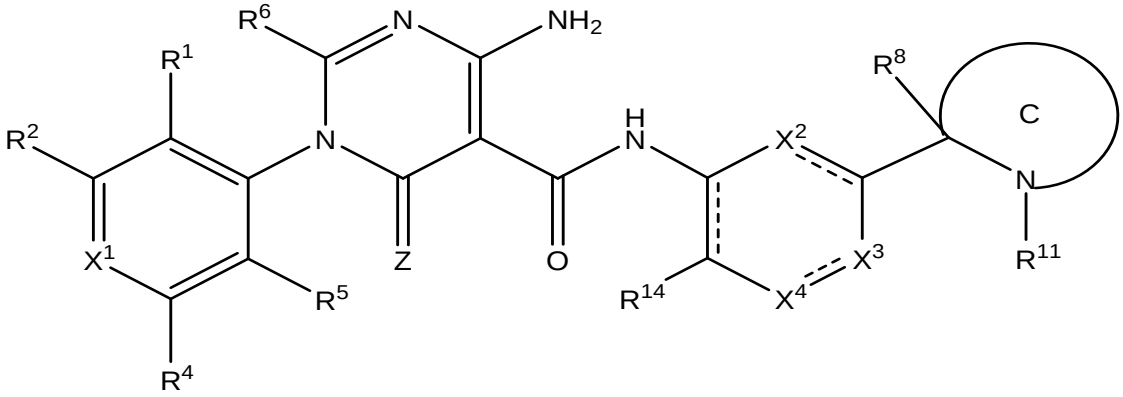
(IIIb),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de las variables de las Fórmulas (IIIa) y (IIIb) son según se definieron en la primera modalidad.

Octava modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (I'), (I), (X), (III), (IIIa) o (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el Anillo B es cicloalquilo de C_3-C_6 o heterociclilo de 4 a 6 eslabones, en donde el cicloalquilo de C_3-C_6 se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 6 eslabones tiene 1 a 2 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d, y luego se sustituye opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 2 R^c. El resto de las variables en las Fórmulas (I'), (I), (X), (III), (IIIa) y (IIIb) son según se definieron en el primer aspecto o la primera modalidad.

Novena modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (I'), (I), (X), (III), (IIIa) o (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el Anillo B es ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, o tetrahidropirano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en un carbono en el anillo con 1 a 2 R^c. El resto de las variables en las Fórmulas (I'), (I), (X), (III), (IIIa) y (IIIb) son según se definieron en el primer aspecto o la primera modalidad.

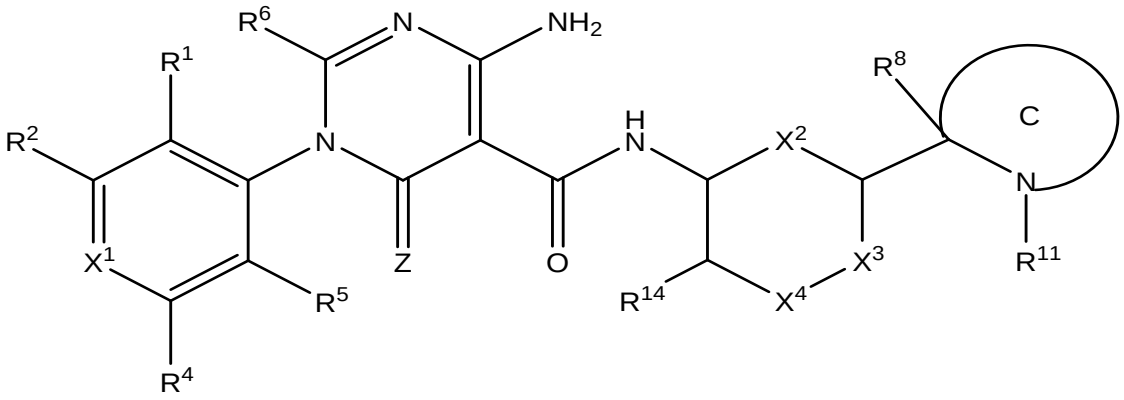
Décima modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (IV):



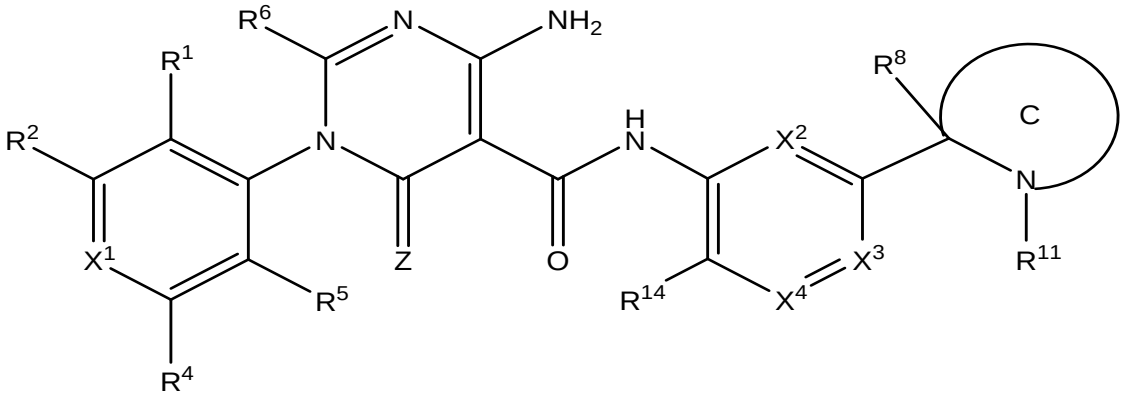
(IV),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de las variables de la Fórmula (IV) son según se definió en la primera modalidad.

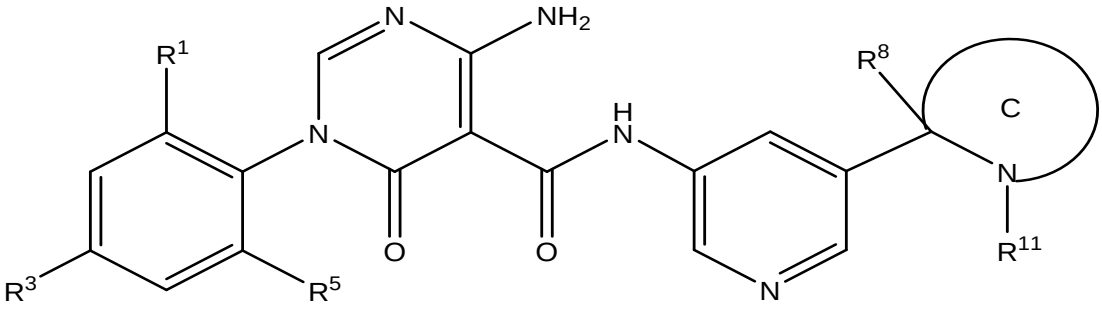
Decimoprimera modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (IVa), (IVb), (IVc) o (IVd):



(IVa),

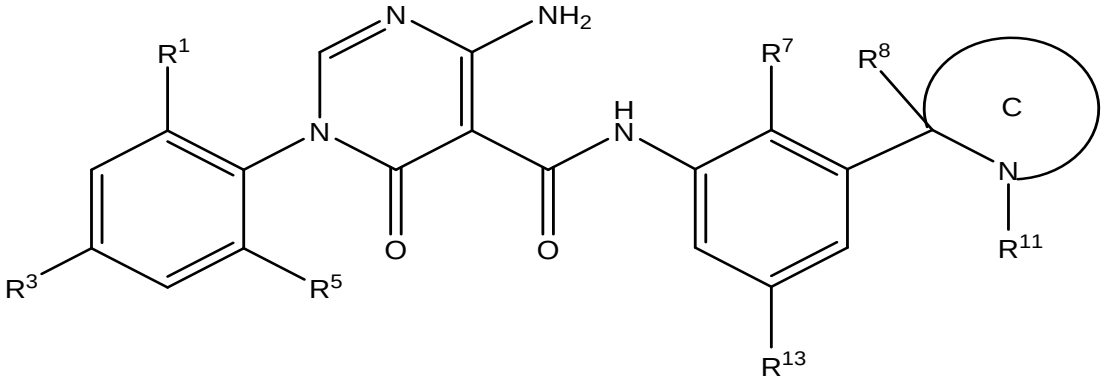


(IVb),



(IVc);

o



(IVd),

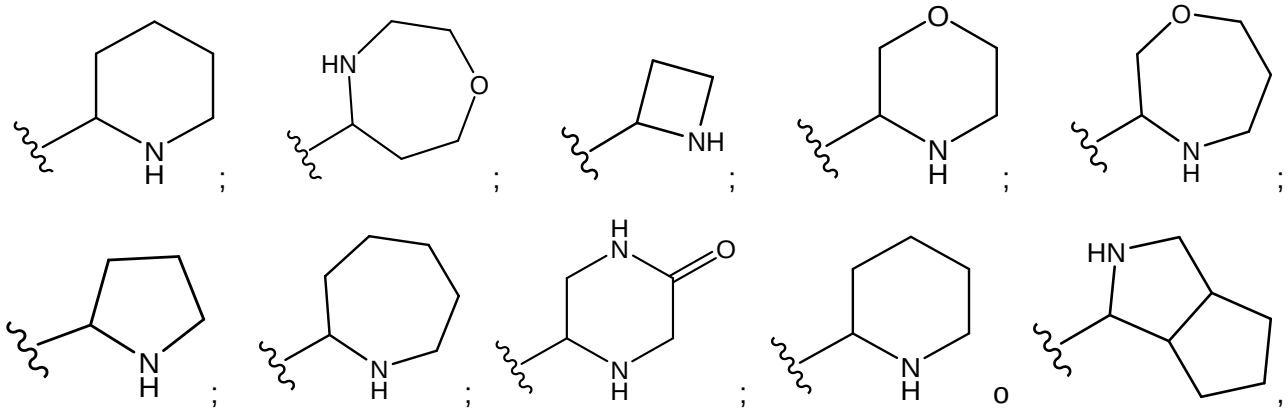
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de las variables de las Fórmulas (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd) son según se definieron en la primera modalidad. En algunas modalidades, el compuesto está representado por la Fórmula (IVc) o (IVd) o una sal

farmacéuticamente aceptable de este.

Decimosegunda modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (I'), (I), (X), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) o (IVd), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el Anillo C es un heterociclilo de 4 a 10 eslabones que tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d, y luego se sustituye opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 2 R^c. El resto de las variables en las Fórmulas (I'), (I), (X), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd) son según se definieron en la primera modalidad. En algunas modalidades, el compuesto está representado por la Fórmula (IVc) o (IVd) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

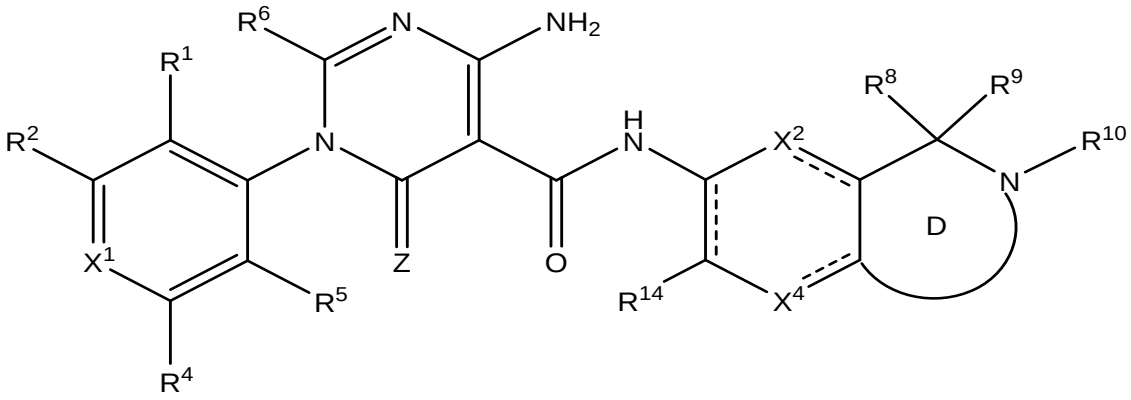
Decimotercera modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (I'), (I), (X), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) o (IVd), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el Anillo C es piperidina, 1,4-oxazepano, azetidina, morfolina, pirrolidina, piperazina, piperazin-2-ona, octahidrociclopenta[c]pirrol o azepano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en un carbono en el anillo con 1 a 2 R^c. El resto de las variables en las Fórmulas (I'), (I), (X), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd) son según se definieron en la primera modalidad. En algunas modalidades, el compuesto está representado por la Fórmula (IVc) o (IVd) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Decimocuarta modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (I'), (I), (X), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) o (IVd), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el Anillo C está representado por



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^c; y cada R^c es independientemente alquilo de C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo u OH. De manera alternativa, R^c es $–CH_3$ o $-CH_2OH$. El resto de las variables en las Fórmulas (I'), (I), (X), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd) son según se definieron en la primera modalidad. En algunas modalidades, el compuesto está representado por la Fórmula (IVc) o (IVd) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

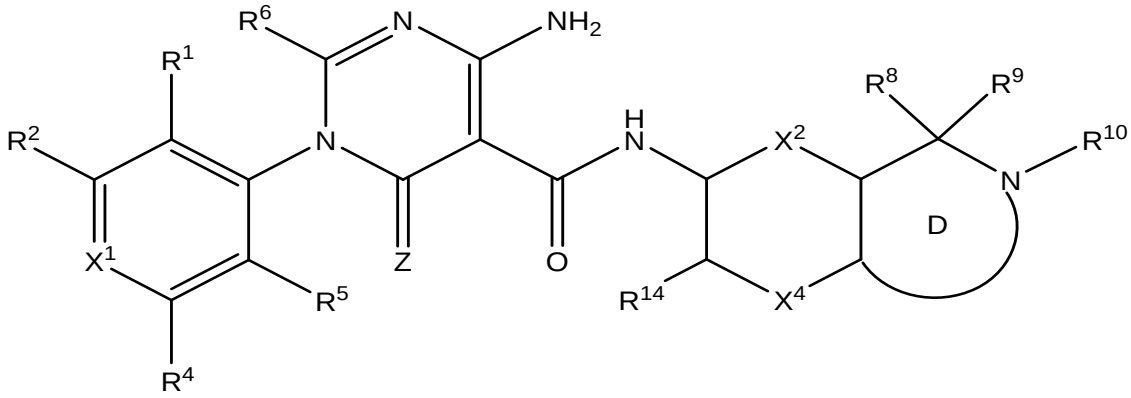
Decimoquinta modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (V):



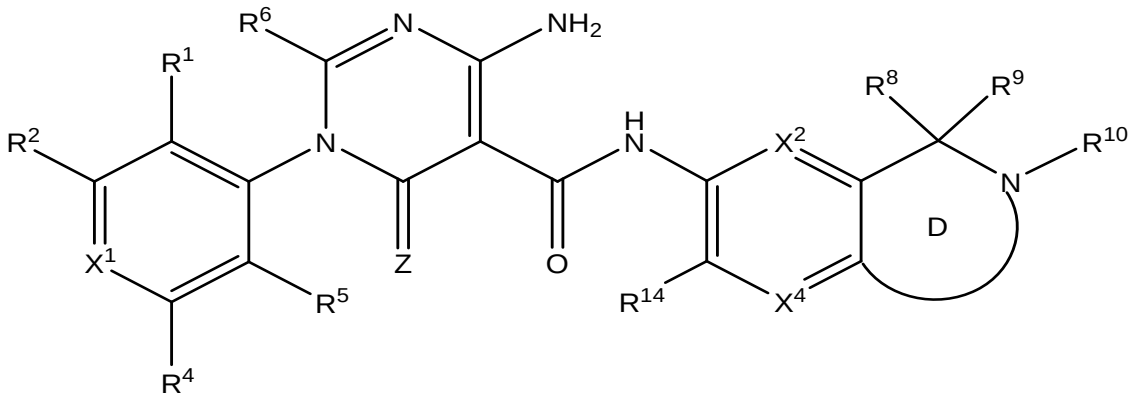
(V),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de las variables de la Fórmula (V) son según se definió en la primera modalidad.

Decimosexta modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (Va) o (Vb):



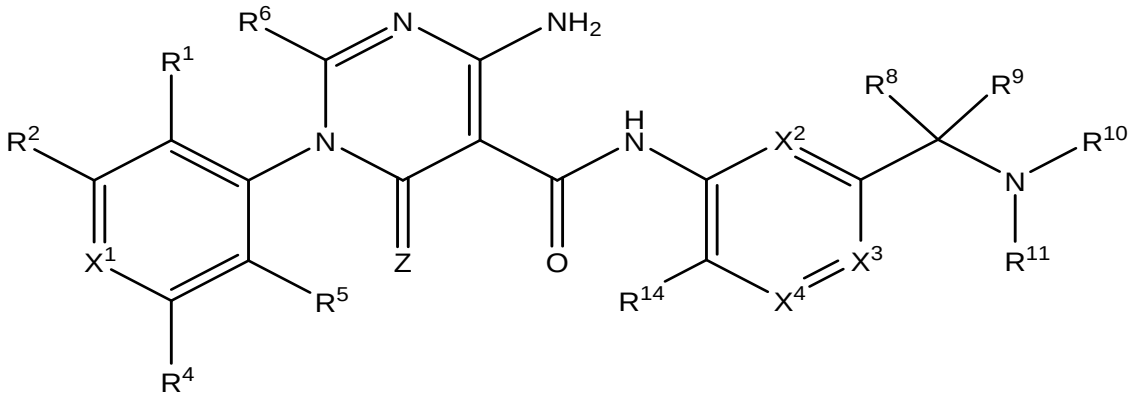
(Va) o



(Vb),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de las variables de las Fórmulas (Va) y (Vb) son según se definieron en la primera modalidad.

Decimoséptima modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (VI):



(VI),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de las variables de la Fórmula (VI) son según se definió en la primera modalidad.

Decimoctava modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X^1 es CR^3 o N;

X^2 es CR^7 o N;

X^3 es CR^{12} o N;

X^4 es CR^{13} o N;

Z es O o S;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en halo, OH, CN, alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4 y haloalquilo de C_1-C_4;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4 y cicloalquilo de C_3-C_{10};

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, CN, alquilo de C_1-C_4, $-(C(R^a)_2)_n-OR^b$, $-(C(R^a)_2)_n-C(O)OR^b$, $-(C(R^a)_2)_n-SO_2-R^b$, $-N(R^a)_2$, cicloalquilo de C_3-C_{10}, heterociclilo de 4 a 12 eslabones, arilo de 4 a 12 eslabones y heteroarilo de 4 a 12 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10} y el arilo de 4 a 12 eslabones se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones y el heteroarilo de 4 a 12 eslabones tienen 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S, N y NR^d y luego se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4 y cicloalquilo de C_3-C_{10};

R^5 se selecciona del grupo que consiste en halo, OH, CN, alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4 y haloalquilo de C_1-C_4;

R^6 es H o D;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10}, y heterociclilo de 4 a 12 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4 y el cicloalquilo de C_3-C_{10} se sustituye, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones tiene 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado

independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d y luego se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4 y cicloalquilo de C_3-C_{10};

R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, $-(C(R^a)_2)_n-OR^b$, cicloalquilo de C_3-C_{10}, heterociclilo de 4 a 12 eslabones, arilo de 4 a 12 eslabones y heteroarilo de 4 a 12 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10} y el arilo de 4 a 12 eslabones se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones y el heteroarilo de 4 a 12 eslabones tienen 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S, N y NR^d y luego se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c; o

R^7 y R^9 se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar el Anillo A, en donde el Anillo A es cicloalquilo de C_3-C_{10} o heterociclilo de 4 a 12 eslabones, en donde el cicloalquilo de C_3-C_{10} se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones tiene 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d, y luego se sustituye opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c; y/o

R^8 y R^9 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el Anillo B, en donde el Anillo B es cicloalquilo de C_3-C_{10} o heterociclilo de 4 a 12 eslabones, en donde el cicloalquilo de C_3-C_{10} se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones tiene 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d, y luego se sustituye opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c; o

R^8 y R^9 tomados juntos forman un =O;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4, $-(C(R^a)_2)_n-OR^b$, $-(C(R^a)_2)_n-SO_2R^b$, cicloalquilo de C_3-C_{10}, heterociclilo de 4 a 12 eslabones, arilo de 4 a 12 eslabones y heteroarilo de 4 a 12 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10} y el arilo de 4 a 12 eslabones se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones y el heteroarilo de 4 a 12 eslabones tienen 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S, N y NR^d y luego se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c; o

R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno a los que están unidos, respectivamente, para formar el Anillo C, en donde el Anillo C es un heterociclilo de 4 a 12 eslabones que tiene 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d, y luego se sustituye opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4 y cicloalquilo de C_3-C_{10};

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, alquilo de C_1-C_4 y cicloalquilo de C_3-C_{10};

R^{13} se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, CN, alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10}, heterociclilo de 4 a 12 eslabones, arilo de 4 a 12 eslabones y heteroarilo de 4 a 12 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10} y el arilo de 4 a 12 eslabones se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones y el heteroarilo de 4 a 12 eslabones tienen 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S, N y NR^d y luego se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c;

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en H, D y alquilo de C_1-C_4;

Cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D, halo, CN, alquilo de C_1-C_4 y alcoxi de C_1-C_4, en donde el alquilo de C_1-C_4 y el alcoxi de C_1-C_4 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN;

Cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10}, heterociclilo de 4 a 12 eslabones, arilo de 4 a 12 eslabones y heteroarilo de 4 a 12 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10} y arilo de 4 a 12 eslabones se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones y el heteroarilo de 4 a 12 eslabones tienen 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S, N y NR^d y luego se sustituyen opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN;

Cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D, halo, OH, CN, alquilo de C_1-C_4 y alcoxi de C_1-C_4, o dos R^c, unidos al mismo átomo, forman un =O, en donde el alquilo de C_1-C_4 y alcoxi de C_1-C_4 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN;

Cada R^d se selecciona independiente del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1.C_4 y C(O)alquilo de C_{1-4}; y

n es 0, 1, 2 o 3.

Decimonovena modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X^1 es CR^3 o N;

X^2 es CR^7 o N;

X^3 es CR^{12} o N;

X^4 es CR^{13} o N;

Z es O;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en halo, OH, alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4 y haloalquilo de C_1-C_4;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, D y alquilo de C_1-C_4;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, CN, alquilo de C_1-C_4, -$(C(R^a)_2)_n$-OR^b, -$(C(R^a)_2)_n$-$C(O)OR^b$, -$(C(R^a)_2)_n$-SO_2-R^b, -$N(R^a)_2$, cicloalquilo de C_3-C_8, heterociclilo de 4 a 10 eslabones, arilo de 4 a 10 eslabones y heteroarilo de 4 a 10 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_8 y el arilo de 4 a 10 eslabones se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 10 eslabones y el heteroarilo de 4 a 10 eslabones tienen 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S, N y NR^d y luego se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, D y alquilo de C_1-C_4;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en halo, OH, alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4 y haloalquilo de C_1-C_4;

R^6 es H o D;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_8, y heterociclilo de 4 a 10 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4 y el cicloalquilo de C_3-C_8 se sustituye, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 10 eslabones tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d y luego se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, D y alquilo de C_1-C_4;

R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, -$(C(R^a)_2)_n$-OR^b, cicloalquilo de C_3-C_8 y heterociclilo de 4 a 10 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4 y cicloalquilo de C_3-C_8 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 10 eslabones tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d y luego se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c; o

R^7 y R^9 se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar el Anillo A, en donde el Anillo A es cicloalquilo de C_3-C_8 o heterociclilo de 4 a 10 eslabones, en donde el cicloalquilo de C_3-C_8 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 10 eslabones tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d, y luego se sustituye opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c; y/o

R^8 y R^9 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el Anillo B, en donde el Anillo B es cicloalquilo de C_3-C_8 o heterociclilo de 4 a 10 eslabones, en donde el cicloalquilo de C_3-C_8 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 10 eslabones tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d, y luego se sustituye opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c; o

R^8 y R^9 tomados juntos forman un =O;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4, -$(C(R^a)_2)_n$-OR^b, -$(C(R^a)_2)_n$-SO_2R^b, cicloalquilo de C_3-C_8, heterociclilo de 4 a 10 eslabones, arilo de 4 a 10 eslabones y heteroarilo de 4 a 10 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_8 y el arilo de 4 a 10 eslabones se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 10 eslabones y el heteroarilo de 4 a 10 eslabones tienen 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S, N y NR^d y luego se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c; o

R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno a los que están unidos, respectivamente, para formar el Anillo C, en donde el Anillo C es un heterociclilo de 4 a 10 eslabones que tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d, y luego se sustituye opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H, D y alquilo de C_1-C_4;

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo y alquilo de C_1-C_4;

R^{13} se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, CN, alquilo de C_1-C_4, y alcoxi de C_1-C_4, en donde el alquilo de C_1-C_4 y el alcoxi de C_1-C_4 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 R^c;

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en H, D y alquilo de C_1-C_4;

Cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D, halo, CN, alquilo de C_1-C_4 y alcoxi de C_1-C_4, en donde el alquilo de C_1-C_4 y el alcoxi de C_1-C_4 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN;

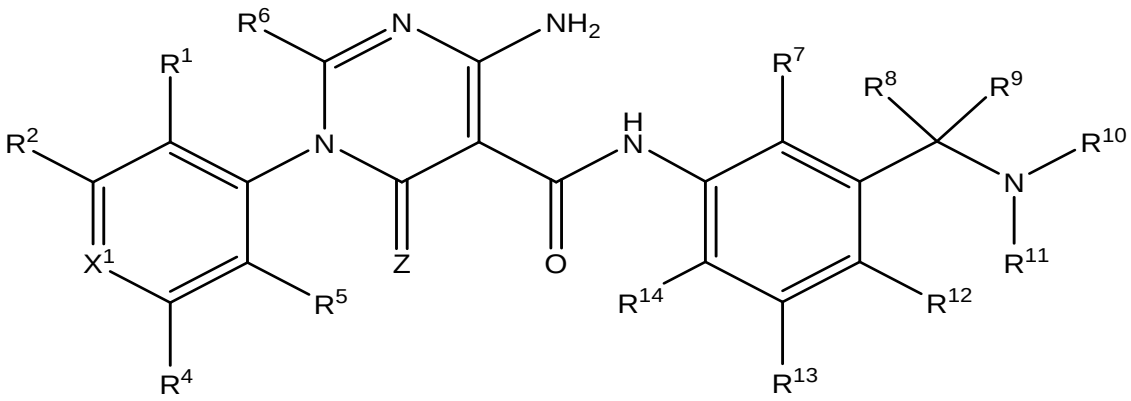
Cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_8, heterociclilo de 4 a 10 eslabones, arilo de 4 a 10 eslabones y heteroarilo de 4 a 10 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_8 y arilo de 4 a 10 eslabones se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN, en donde el heterociclilo de 4 a 10 eslabones y el heteroarilo de 4 a 10 eslabones tienen 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S, N y NR^d y luego se sustituyen opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN;

Cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D, halo, OH, CN, alquilo de C_1-C_4 y alcoxi de C_1-C_4, o dos R^c, unidos al mismo átomo, forman un =O, en donde el alquilo de C_1-C_4 y alcoxi de C_1-C_4 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN;

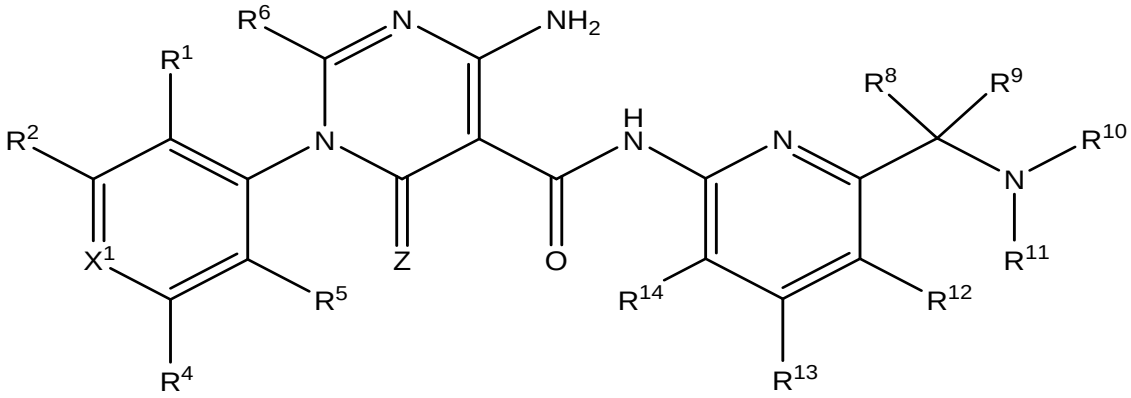
Cada R^d se selecciona independiente del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4 y C(O)alquilo de C_{1-4}; y

n es 0, 1, 2 o 3.

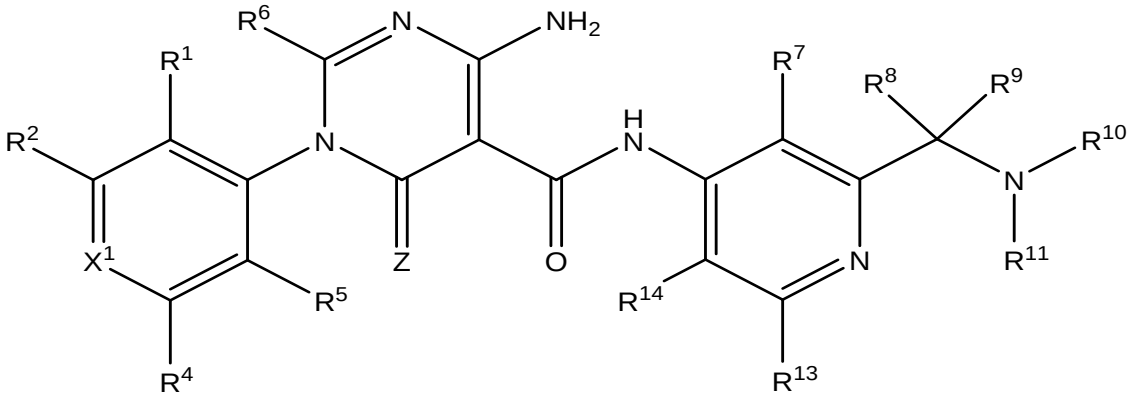
Vigésima modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg) o (VIh):



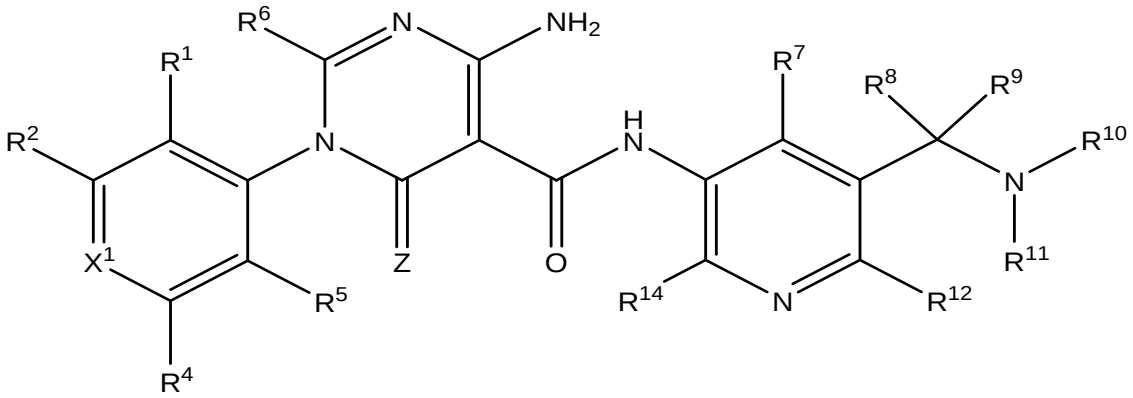
(VIa),



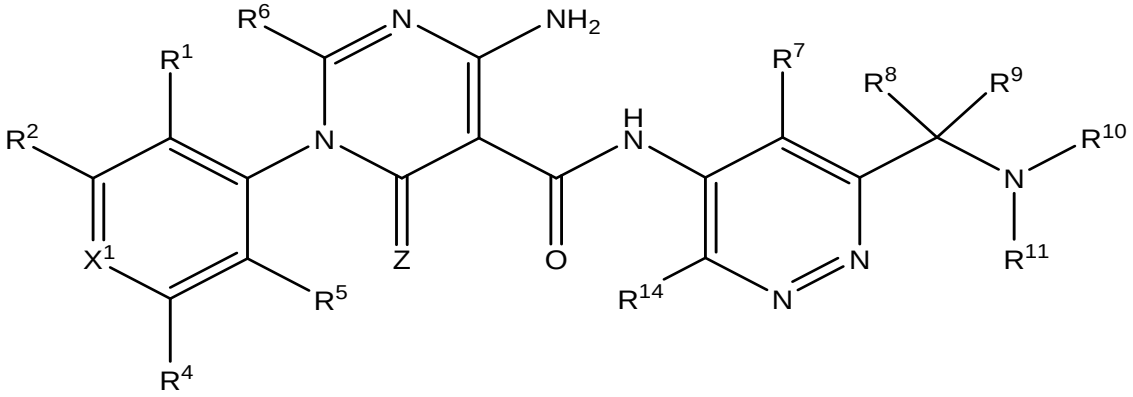
(VIb),



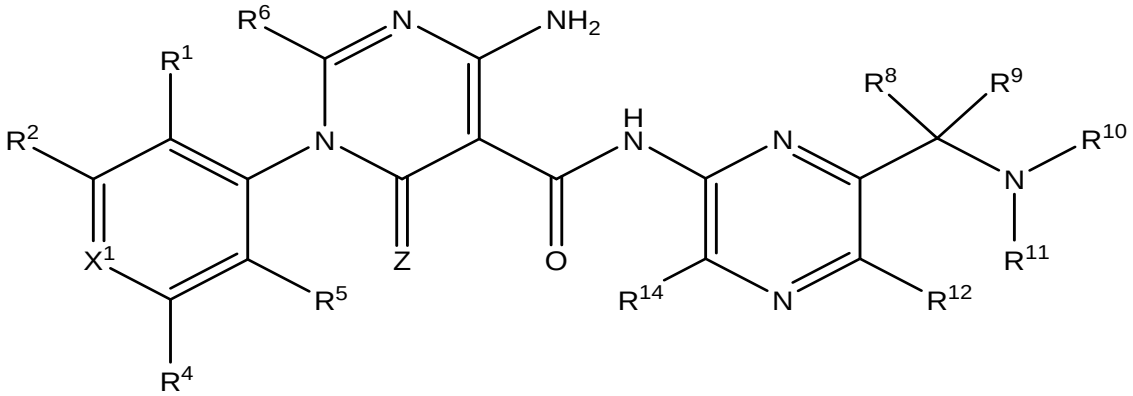
(VIc),



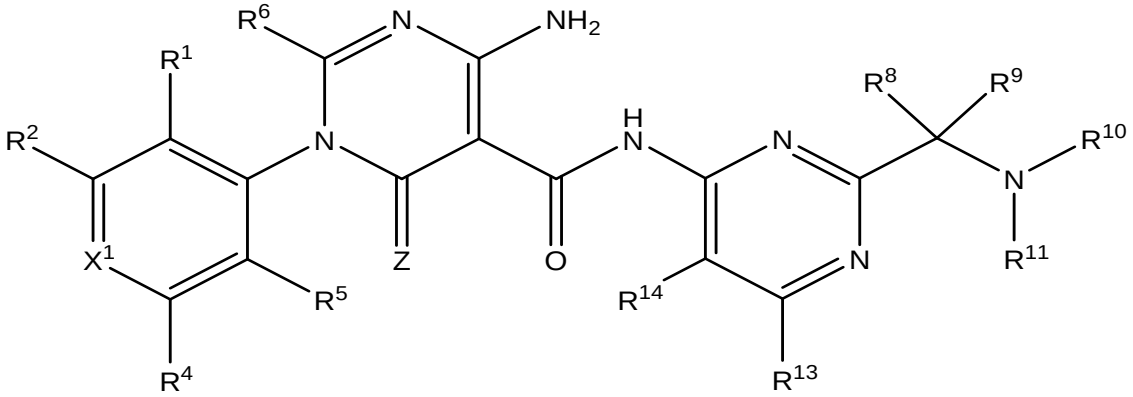
(VId),



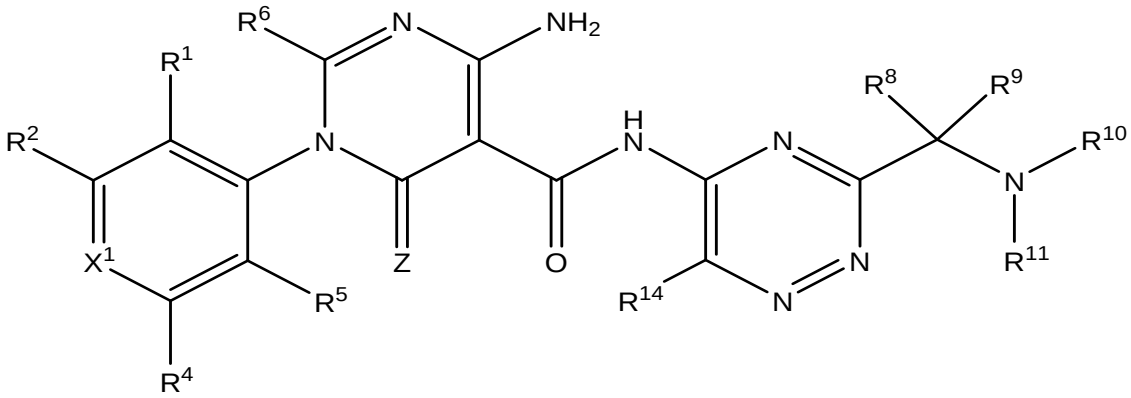
(VIe),



(VIf),



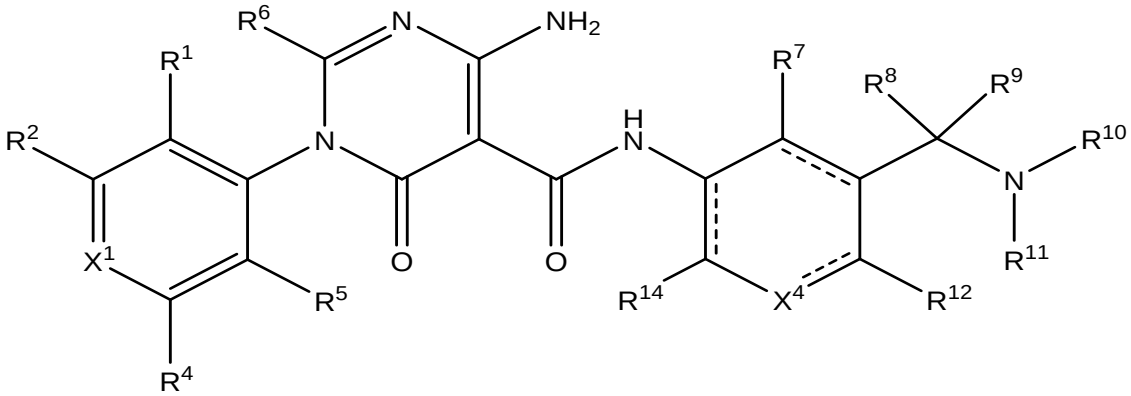
(VIg), o



(VIh),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de las variables de las Fórmulas (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg) y (VIh) son según se definieron en la primera, decimoctava o decimonovena modalidad.

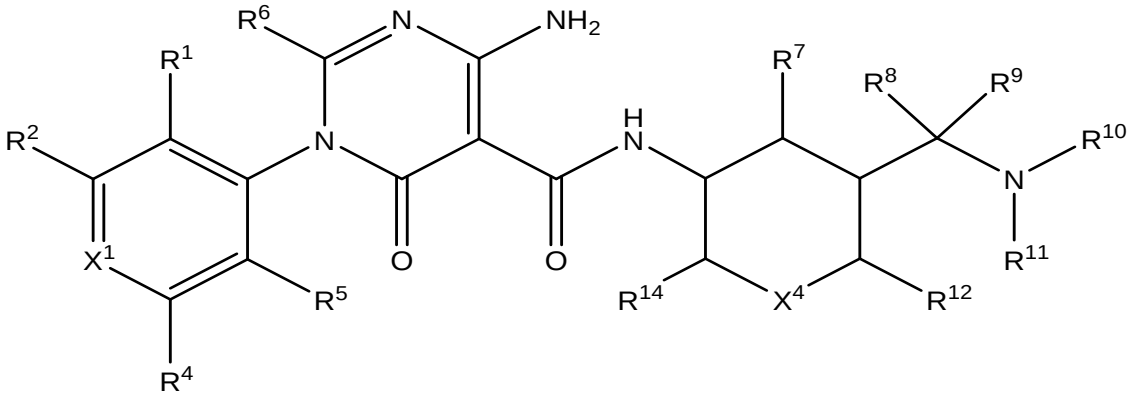
Vigesimoprimera modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (VII):



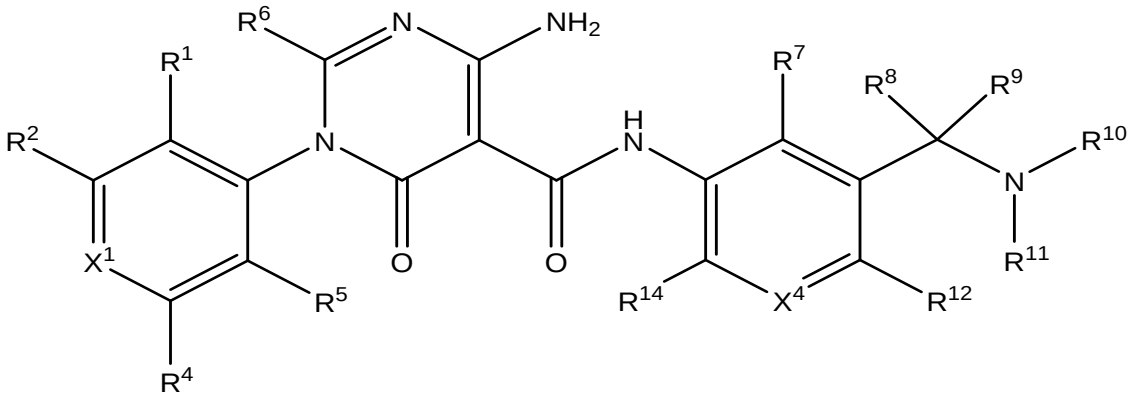
(VII),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de las variables de la Fórmula (VII) son según se definió en la primera, decimoctava o decimonovena modalidad.

Vigesimosegunda modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (VIIa) o (VIIb):



(VIIa) o



(VIIb),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de las variables de la Fórmula (VIIa) y la Fórmula (VIIb) son según se definió en la primera, decimoctava o decimonovena modalidad.

Vigesimotercera modalidad: un compuesto representado por las Fórmulas (I), (VIIa) o (VIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X^1 es CR^3 o N;

X^4 se selecciona del grupo que consiste en CR^{13}, N y NR^d;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo de C_1-C_4 y haloalquilo de C_1-C_4;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, D y alquilo de C_1-C_4;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, CN, alquilo de C_1-C_4, $-(C(R^a)_2)_n$-OR^b, $-(C(R^a)_2)_n$-$C(O)OR^b$, $-(C(R^a)_2)_n$-SO_2-R^b, $-N(R^a)_2$, cicloalquilo de C_3-C_8 y heterociclilo de 4 a 10 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4 y el cicloalquilo de C_3-C_{10} se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 10 eslabones tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d y luego se sustituyen opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, D y alquilo de C_1-C_4;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo de C_1-C_4 y haloalquilo de C_1-C_4;

R^6 es H o D;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, alquilo de C_1-C_4, y alcoxi de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_6, y heterociclilo de 4 a 7 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4 y el cicloalquilo de C_3-C_6 se sustituye, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 7 eslabones tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d y luego se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, D y alquilo de C_1-C_4;

R^9 se selecciona independiente del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4, alquinilo de C_2-C_4, $-(C(R^a)_2)_n$-OR^b, cicloalquilo de C_3-C_8 y heterociclilo de 4 a 10 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, alquinilo de C_2-C_4 y cicloalquilo de C_3-C_8 se sustituye, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 R^c, en

donde el heterociclilo de 4 a 10 eslabones tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d y luego se sustituyen opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c; o

R^8 y R^9 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el Anillo B, en donde el Anillo B es cicloalquilo de C_3-C_8 o heterociclilo de 4 a 10 eslabones, en donde el cicloalquilo de C_3-C_8 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 10 eslabones tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d, y luego se sustituye opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c; o

R^8 y R^9 tomados juntos forman un =O;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4, $-(C(R^a)_2)_n-OR^b$, $-(C(R^a)_2)_n-SO_2R^b$, cicloalquilo de C_3-C_8 y heterociclilo de 4 a 10 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4 y el cicloalquilo de C_3-C_8 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 10 eslabones tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d y luego se sustituyen opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c; o

R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno a los que están unidos, respectivamente, para formar el Anillo C, en donde el Anillo C es un heterociclilo de 4 a 10 eslabones que tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d, y luego se sustituye opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H, D y alquilo de C_1-C_4;

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo y alquilo de C_1-C_4;

R^{13} se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, CN y alquilo de C_1-C_4;

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en H, D y alquilo de C_1-C_4;

Cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D y alquilo de C_1-C_4;

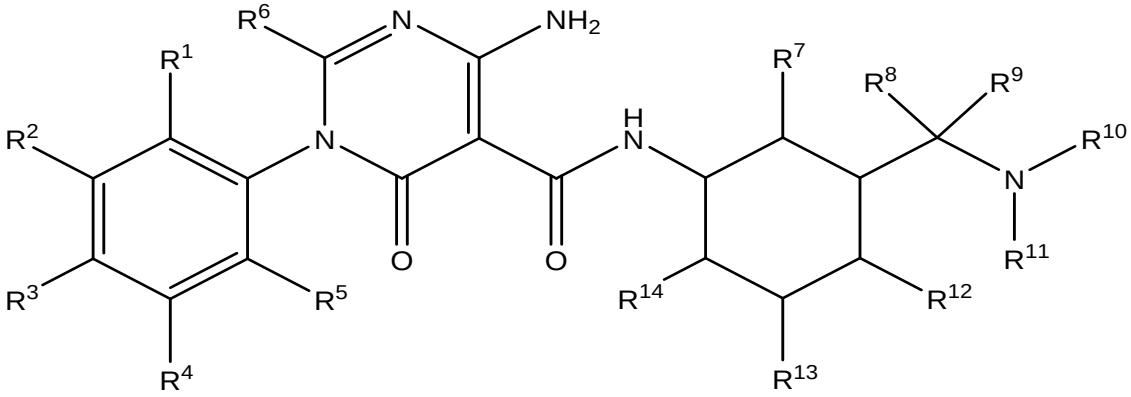
Cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_8 y heterociclilo de 4 a 10 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4 y el cicloalquilo de C_3-C_8 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN, en donde el heterociclilo de 4 a 10 eslabones tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d y luego se sustituyen opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 groups, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN;

Cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en D, halo, OH, CN, alquilo de C_1-C_4 y alcoxi de C_1-C_4, o dos R^a, unidos al mismo átomo, forman un =O, en donde el alquilo de C_1-C_4 y alcoxi de C_1-C_4 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN;

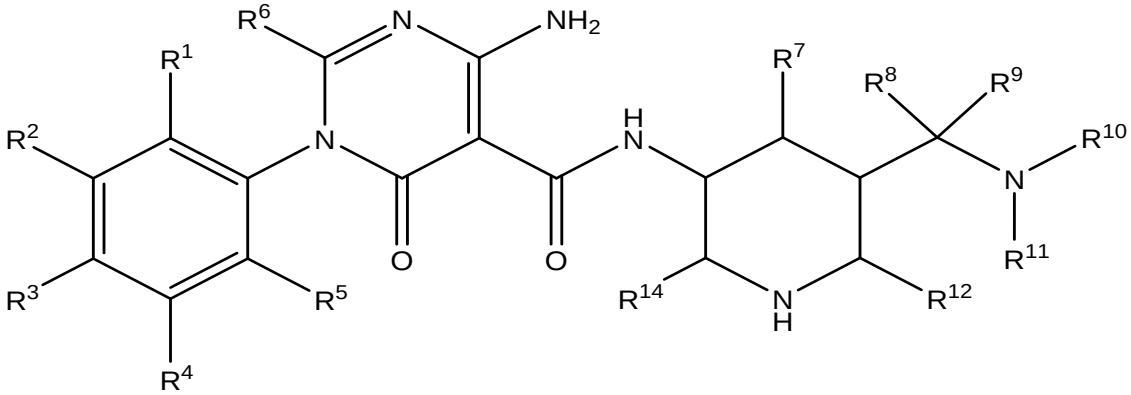
Cada R^d se selecciona independiente del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4 y C(O)alquilo de C_{1-4}; y

n es 0, 1, 2 o 3.

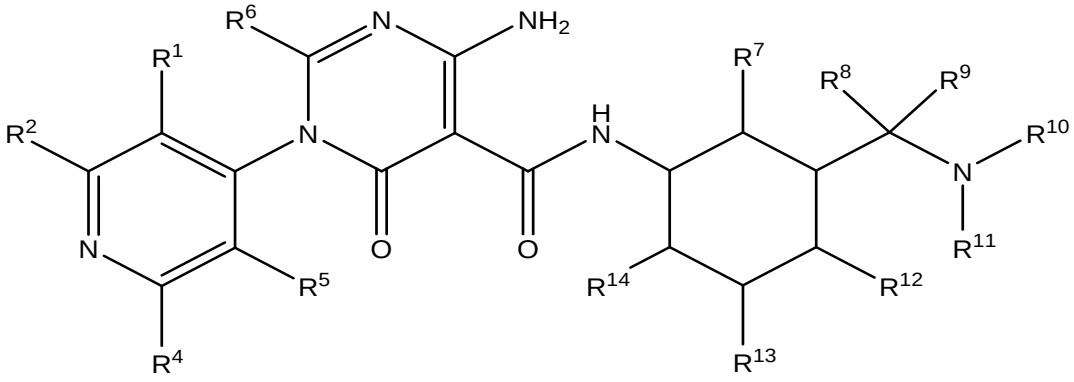
Vigesimocuarta modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc) o (VIIId),



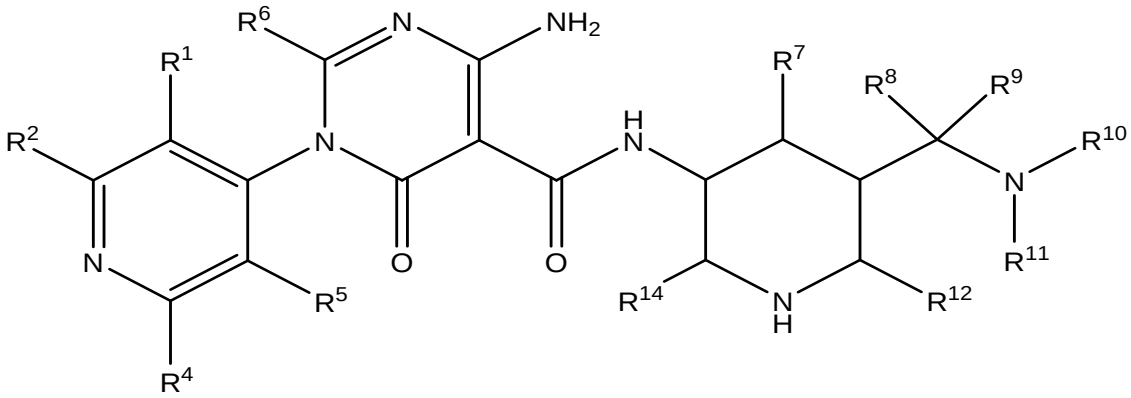
(VIIIa),



(VIIIb),



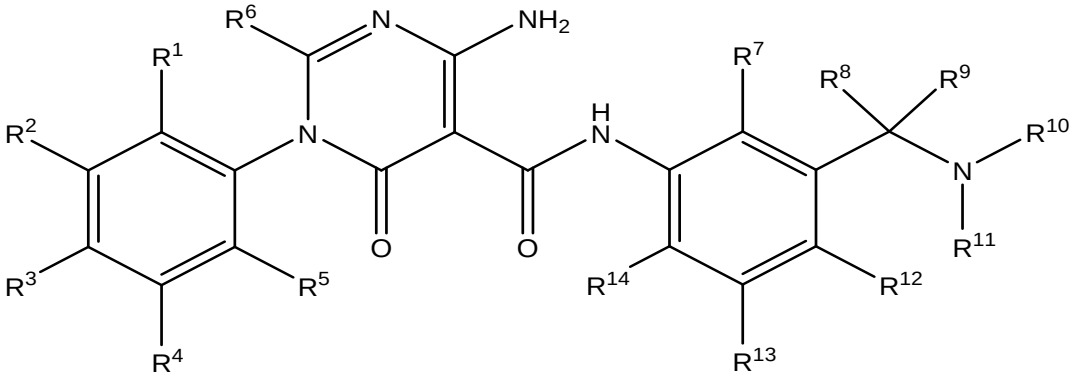
(VIIIc), o



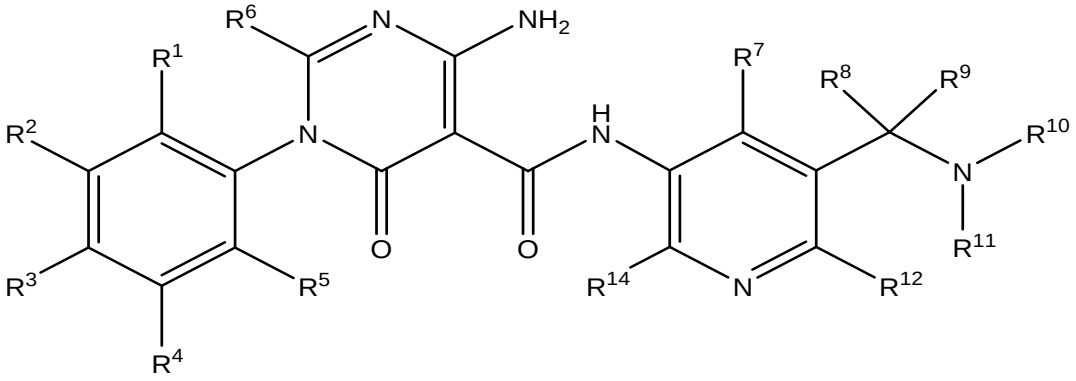
(VIIId),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de las variables de las Fórmulas (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc) y (VIIId) son según se definió en la primera, decimoctava, decimonovena o vigesimotercera modalidad.

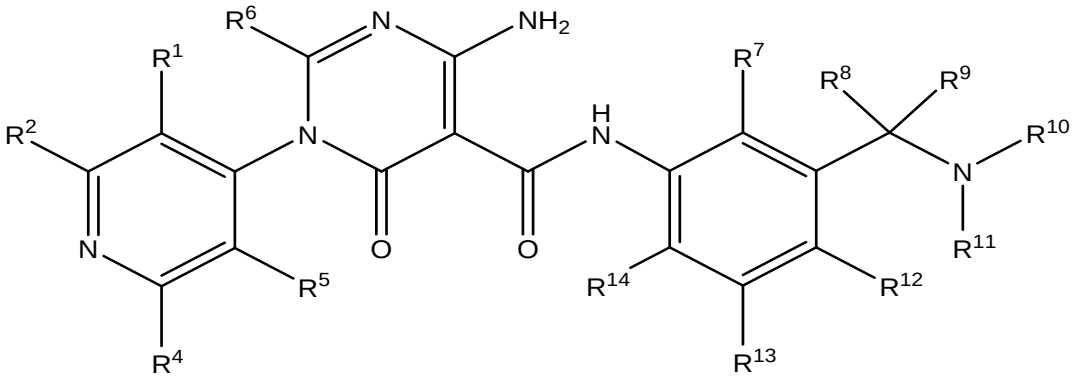
Vigesimoquinta modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg) o (VIIIh):



(VIIIe),

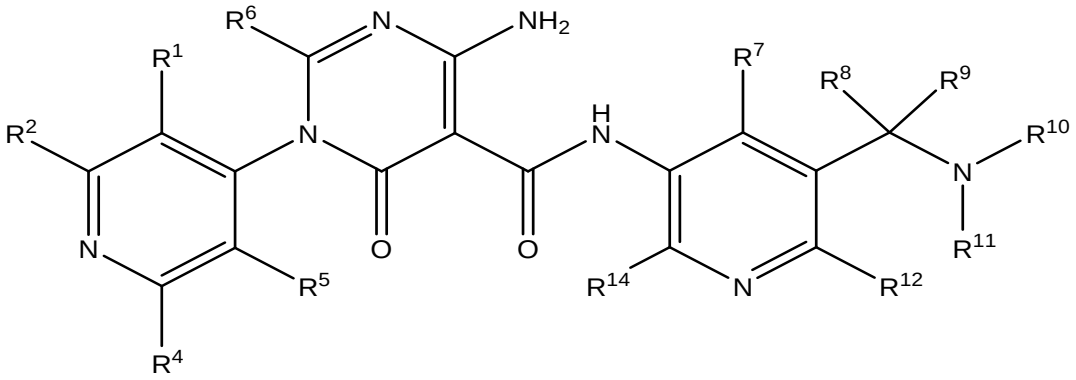


(VIIIf),



(VIIIg),

o



(VIIIh),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las definiciones de las variables de las Fórmulas (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg) y (VIIIh) son según se definió en la primera, decimoctava, decimonovena o vigesimotercera modalidad.

Vigesimosexta modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es halo, -OH, alquilo de C_1-C_4 o alcoxi de C_1-C_4; y el resto de variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena o vigesimotercera modalidad.

Vigesimoséptima modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es $-CH_3$, -Cl, -OH o -OMe; y el resto de variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena o vigesimotercera modalidad.

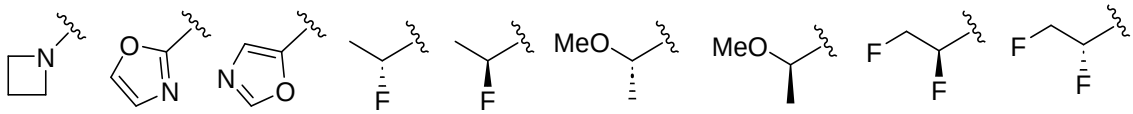
Vigesimoctava modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es H, D, halo o alquilo de C_1-C_4; y el resto de variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava,

decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta o vigesimoséptima modalidad.

Vigesimonovena modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es H; y el resto de variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta o vigesimoséptima modalidad.

Trigésima modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, CN, alquilo de C_1-C_4, $-(C(R^a)_2)_n-OR^b$, $-(C(R^a)_2)_n-C(O)OR^b$, $-(C(R^a)_2)_n-SO_2-R^b$, $-N(R^a)_2$, cicloalquilo de C_3-C_6, heterociclilo de 4 a 7 eslabones, fenilo y heteroarilo de 4 a 6 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_6 y el fenilo se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 7 eslabones y el heteroarilo de 4 a 6 eslabones tienen 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S, N y NR^d y luego se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava o vigesimonovena modalidad.

Trigésima primera modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en $–CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, H, -CN, $-CHF_2$, $-CHFCH_3$, $-CHF-CH_2F$, $-CH(CH_3)OMe$, $-OCHF_2$, Cl, $-OCH_2CH_3$, F, $-CH_3$, -O-ciclopropilo, $-O-CH_2CH_2CH_3$, $-O-CF_3$, $-N(CH_3)_2$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-CF_2Me$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$ y $-CH_2CO_2H$, o está representado por cualquiera de las siguientes estructuras:



; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava o vigesimonovena modalidad.

Trigésima segunda modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf),

(VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es $-CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CF_3$ o $-OCH_3$; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava o vigesimonovena modalidad.

Trigésima tercera modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es H, D, halo o alquilo de C_1-C_4; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera o trigésima segunda modalidad.

Trigésima cuarta modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es H; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera o trigésima segunda modalidad.

Trigésima quinta modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es halo, OH, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4 o alcoxi de C_1-C_4; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera o trigésima cuarta modalidad.

Trigésima sexta modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es Me, Cl, -OH, $-CHF_2$ o $-OCH_3$; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera o trigésima cuarta modalidad.

Trigésima séptima modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^7 es H, D, halo,

alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4 o heterociclilo de 4 a 7 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4 y el alcoxi de C_1-C_4 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 7 eslabones tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d y luego se sustituyen, cada uno, opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta o trigésima sexta modalidad.

Trigésima octava modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^7 es H, morfolin-N-il, $-CF_3$, -F, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_3$ o $–OCH_3$; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta o trigésima sexta modalidad.

Trigésima novena modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^7 es H; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta o trigésima sexta modalidad.

Cuadragésima modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^8 es H, D, halo o alquilo de C_1-C_4; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava o trigésima novena modalidad.

Cuadragésima primera modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^8 es H o CH_3; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava,

decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava o trigésima novena modalidad.

Cuadragésima segunda modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^8 es H; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava o trigésima novena modalidad.

Cuadragésima tercera modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^9 es independientemente H, D, alquilo de C_1-C_4, alquinilo de C_2-C_4, -$(C(R^a)_2)_n$-OR^b o cicloalquilo de C_3-C_8, en donde el alquilo de C_1-C_4, alquinilo de C_2-C_4 y cicloalquilo de C_3-C_8 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 R^c; y el resto de las variables son según se definió en la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera o cuadragésima segunda modalidad.

Cuadragésima cuarta modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^9 es H, Me, -$CH_2OCH_2CH_3$, -$CH_2CH_2CH_3$, -CH_2CH_3, -CH_2OCH_3, -CH_2CHF_2, ciclopropilo, -$CH_2C{\equiv}CH$, -$CH_2CH_2OCH_3$ o -CHF_2; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera o cuadragésima segunda modalidad.

Cuadragésima quinta modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^9 es H, Me, -$CH_2OCH_2CH_3$, -$CH_2CH_2CH_3$, -CH_2CH_3 o -CH_2OCH_3; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta,

vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera o cuadragésima segunda modalidad.

Cuadragésima sexta modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{10} es H, D, alquilo de C_1-C_4, $-(C(R^a)_2)_n-OR^b$, $-(C(R^a)_2)_n-SO_2R^b$ o cicloalquilo de C_3-C_8, en donde el alquilo de C_1-C_4 y el cicloalquilo de C_3-C_8 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 R^c; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda, cuadragésima terca, cuadragésima cuarta o cuadragésima quinta modalidad.

Cuadragésima séptima modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)_2$ o $-CD_3$; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda, cuadragésima terca, cuadragésima cuarta o cuadragésima quinta modalidad.

Cuadragésima octava modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{10} es H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda, cuadragésima terca, cuadragésima cuarta o cuadragésima quinta modalidad.

Cuadragésima novena modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'),

(I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} es H, D, halo o alquilo de C_1-C_4; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda, cuadragésima terca, cuadragésima cuarta, cuadragésima quinta, cuadragésima sexta, cuadragésima séptima o cuadragésima octava modalidad.

Quincuagésima modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} es H; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda, cuadragésima terca, cuadragésima cuarta, cuadragésima quinta, cuadragésima sexta, cuadragésima séptima o cuadragésima octava modalidad.

Quincuagésima primera modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{12} es H, D, halo o alquilo de C_1-C_4; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda, cuadragésima terca, cuadragésima cuarta, cuadragésima quinta, cuadragésima sexta, cuadragésima séptima, cuadragésima octava, cuadragésima novena o quincuagésima modalidad.

Quincuagésima segunda modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H, D o halo; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda,

trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda, cuadragésima terca, cuadragésima cuarta, cuadragésima quinta, cuadragésima sexta, cuadragésima séptima, cuadragésima octava, cuadragésima novena o quincuagésima modalidad.

Quincuagésima tercera modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{12} es H o F; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda, cuadragésima terca, cuadragésima cuarta, cuadragésima quinta, cuadragésima sexta, cuadragésima séptima, cuadragésima octava, cuadragésima novena o quincuagésima modalidad.

Quincuagésima cuarta modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{12} es H; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda, cuadragésima terca, cuadragésima cuarta, cuadragésima quinta, cuadragésima sexta, cuadragésima séptima, cuadragésima octava, cuadragésima novena o quincuagésima modalidad.

Quincuagésima quinta modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{13} es H, D, halo o alquilo de C_1-C_4; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda, cuadragésima terca, cuadragésima cuarta, cuadragésima quinta, cuadragésima sexta, cuadragésima séptima, cuadragésima octava, cuadragésima novena, quincuagésima, quincuagésima primera, quincuagésima segunda, quincuagésima tercera o quincuagésima cuarta modalidad.

Quincuagésima sexta modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{13} se selecciona del grupo que consiste en H, D o halo; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda, cuadragésima terca, cuadragésima cuarta, cuadragésima quinta, cuadragésima sexta, cuadragésima séptima, cuadragésima octava, cuadragésima novena, quincuagésima, quincuagésima primera, quincuagésima segunda, quincuagésima tercera o quincuagésima cuarta modalidad.

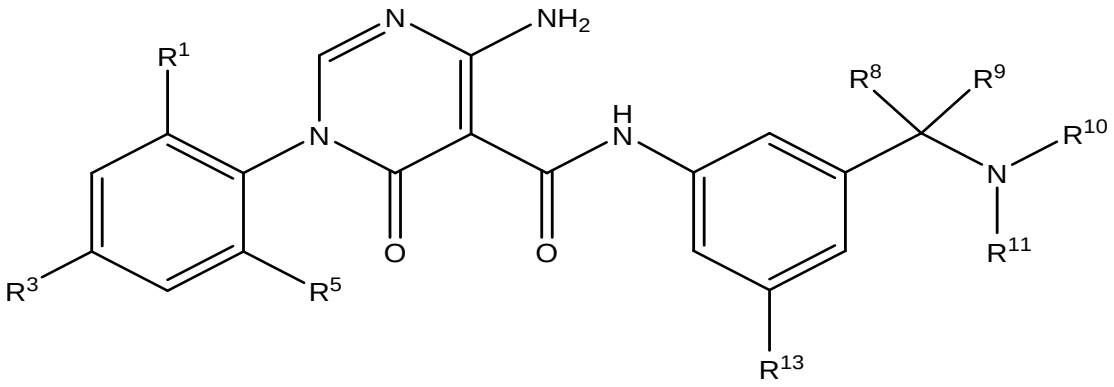
Quincuagésima séptima modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{13} es H o F; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda, cuadragésima terca, cuadragésima cuarta, cuadragésima quinta, cuadragésima sexta, cuadragésima séptima, cuadragésima octava, cuadragésima novena, quincuagésima, quincuagésima primera, quincuagésima segunda, quincuagésima tercera o quincuagésima cuarta modalidad.

Quincuagésima octava modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{13} es H; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda, cuadragésima terca, cuadragésima cuarta, cuadragésima quinta, cuadragésima sexta, cuadragésima séptima, cuadragésima octava, cuadragésima novena, quincuagésima, quincuagésima primera, quincuagésima segunda o quincuagésima tercera modalidad.

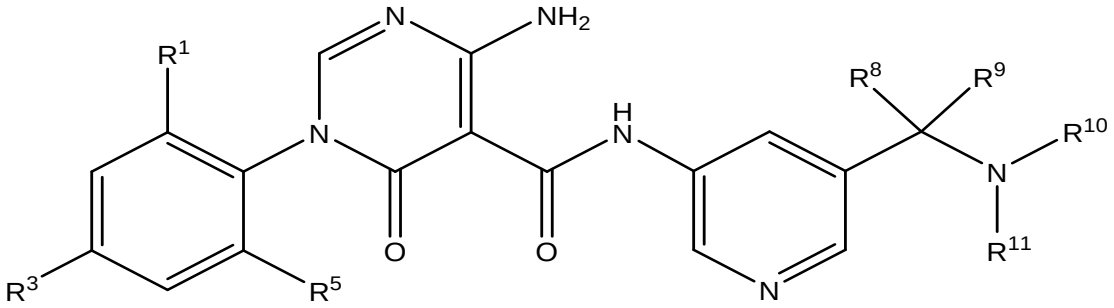
Quincuagésima novena modalidad: un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas (I'),

(I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{14} es H; y el resto de las variables son según se definió en el primer aspecto, o la primera, decimoctava, decimonovena, vigesimotercera, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda, cuadragésima terca, cuadragésima cuarta, cuadragésima quinta, cuadragésima sexta, cuadragésima séptima, cuadragésima octava, cuadragésima novena, quincuagésima, quincuagésima primera, quincuagésima segunda, quincuagésima tercera, quincuagésima cuarta, quincuagésima quinta, quincuagésima sexta, quincuagésima séptima o quincuagésima octava modalidad.

Sexagésima modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (IXa) o (IXb):



(IXa),



(IXb),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo de C_1-C_4 y haloalquilo de C_1-C_4;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, CN, alquilo de C_1-C_4, $-(C(R^a)_2)_n-OR^b$, $-(C(R^a)_2)_n-C(O)OR^b$, $-(C(R^a)_2)_n-SO_2-R^b$, $-N(R^a)_2$, cicloalquilo de C_3-C_8 y heterociclilo de 4 a 10 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4 y el cicloalquilo de C_3-C_8 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 10 eslabones tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d y luego se sustituyen opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo de C_1-C_4 y haloalquilo de C_1-C_4;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, D y alquilo de C_1-C_4;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4, -$(C(R^a)_2)_n$-OR^b, cicloalquilo de C_3-C_8 y heterociclilo de 4 a 10 eslabones, en donde el alquilo de C_1-C_4 y cicloalquilo de C_3-C_8 se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 3 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 10 eslabones tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d y luego se sustituyen opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4, cicloalquilo de C_3-C_{10} y heterociclilo de 4 a 12 eslabones, en donde el alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo de C_3-C_{10} se sustituyen, cada uno, opcionalmente con 1 a 4 R^c, en donde el heterociclilo de 4 a 12 eslabones tiene 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d y luego se sustituyen opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 4 R^c; o

R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno a los que están unidos, respectivamente, para formar el Anillo C, en donde el Anillo C es un heterociclilo de 4 a 10 eslabones que tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d, y luego se sustituye opcionalmente en un carbono en el anillo con 1 a 3 R^c;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H, D y alquilo de C_1-C_4;

R^{13} se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, CN y alquilo de C_1-C_4;

Cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D y alquilo de C_1-C_4;

Cada R^b se selecciona del grupo que consiste en H, D, alquilo de C_1-C_4 y alcoxi de C_1-C_4;

Cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en D, halo, OH, CN, alquilo de C_1-C_4 y alcoxi de C_1-C_4 o dos R^a, unidos al mismo átomo, forman un =O; y

Cada R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, D y alquilo de C_1-C_4; y

n es 0, 1 o 2.

Sexagésima primera modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (IXa) o (IXb), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es halo o alquilo de C_1-C_3;

R^3 es alquilo de C_1-C_3 o -$(C(R^a)_2)_n$-OR^b, en donde n es 0, y R_b es alquilo de C_1-C_3, en donde el alquilo de C_1-C_3 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 R^c, en donde R^c es independientemente halo o alcoxi de C_1-C_3;

R^5 es halo o alquilo de C_1-C_3;

R^8 es H;

R^9 es alquilo de C_1-C_3 o -$(C(R^a)_2)_n$-OR^b, en donde n es 0, y R_b es alquilo de C_1-C_3, en donde el alquilo de C_1-C_3 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 R^c, en donde R^c es independientemente halo o alcoxi de C_1-C_3;

R^{10} es H o alquilo de C_1-C_3; o

R^9 and R^{10} se toman junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno a los que están unidos,

respectivamente, para formar el Anillo C, en donde el Anillo C es un heterociclilo de 4 a 6 eslabones;

R^{11} es H; y

R^{13} es H.

Sexagésima segunda modalidad: un compuesto representado por la Fórmula (IXa) o (IXb), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R^1 es $–CH_3$ o -Cl;

R^3 es $–CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CF_3$ o $-OCH_3$;

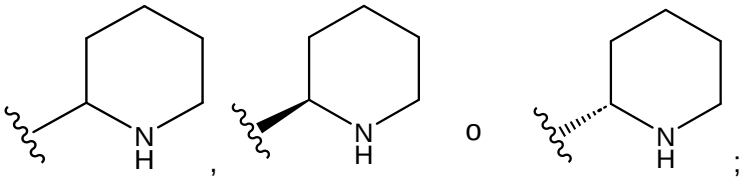
R^5 es $–CH_3$ o -Cl;

R^8 es H;

R^9 es H, $-CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH_2OCH_3$;

R^{10} es H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$; o

R^9 and R^{10} se toman junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno a los que están unidos, respectivamente, para formar el Anillo C, en donde el Anillo C está representado por



R^{11} es H; y

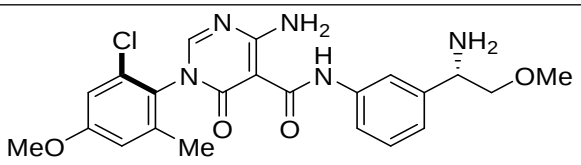
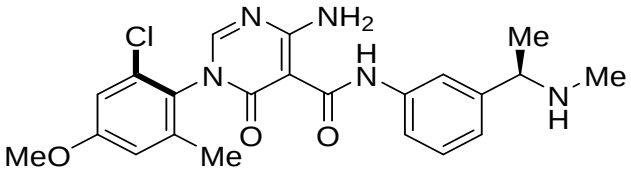
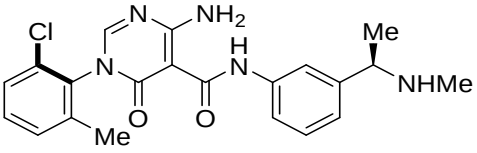
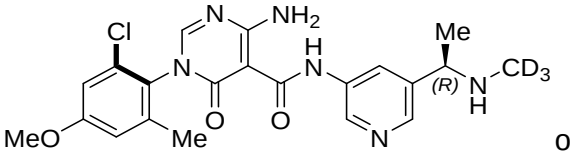
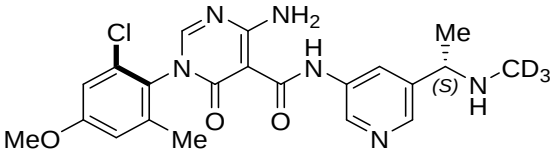
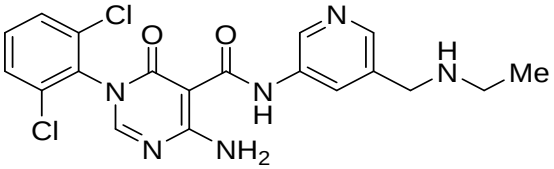
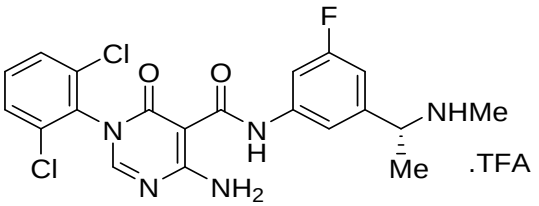
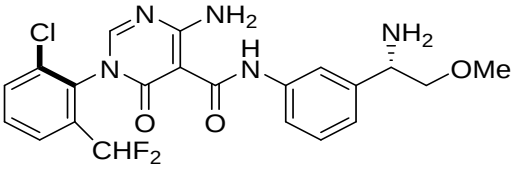
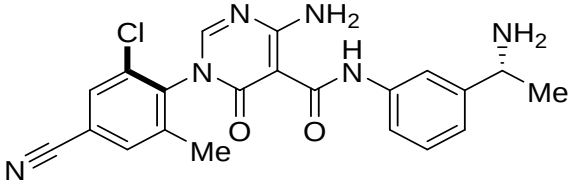
R^{13} es H.

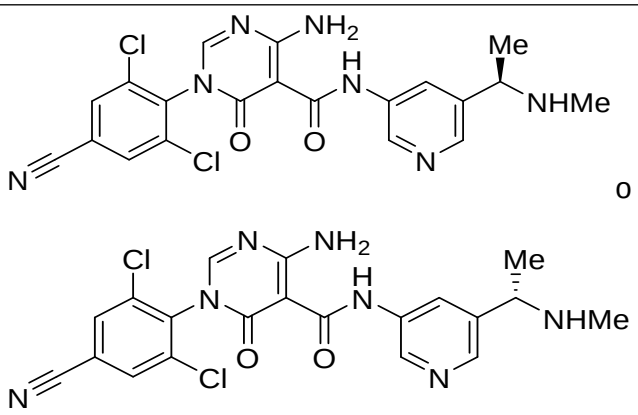
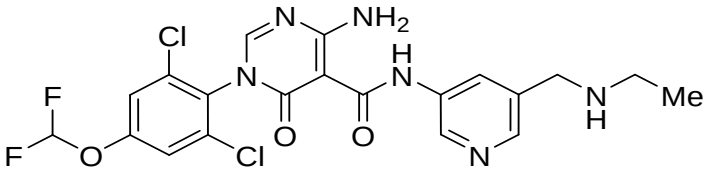
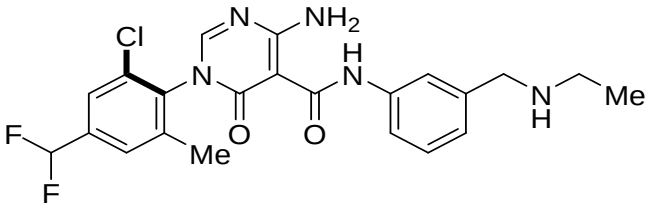
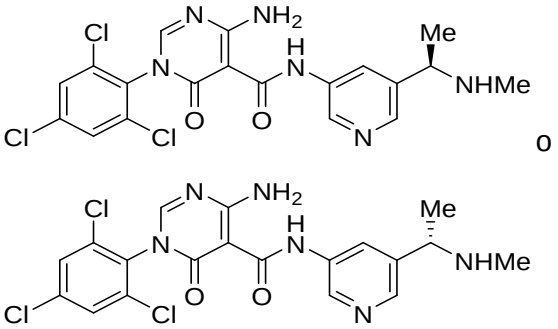
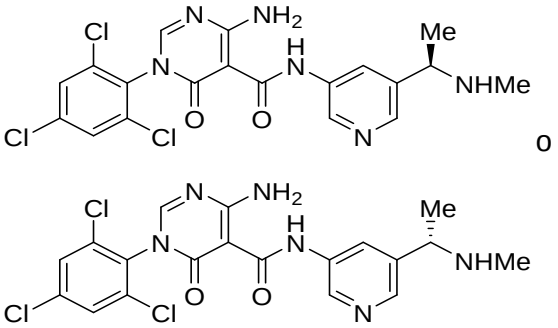
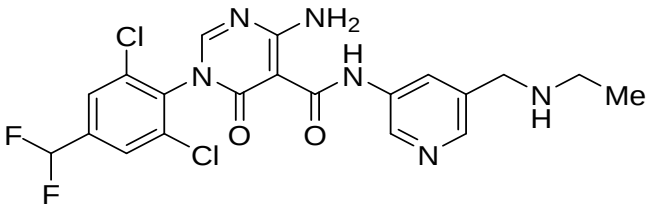
La divulgación también incluye los compuestos preparados en la Ejemplificación, tanto en forma neutra como en sales farmacéuticamente aceptables de estos. El protocolo de síntesis utilizado para preparar los compuestos divulgados se describe en la Ejemplificación.

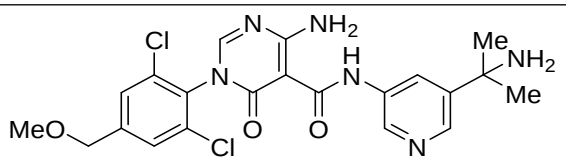
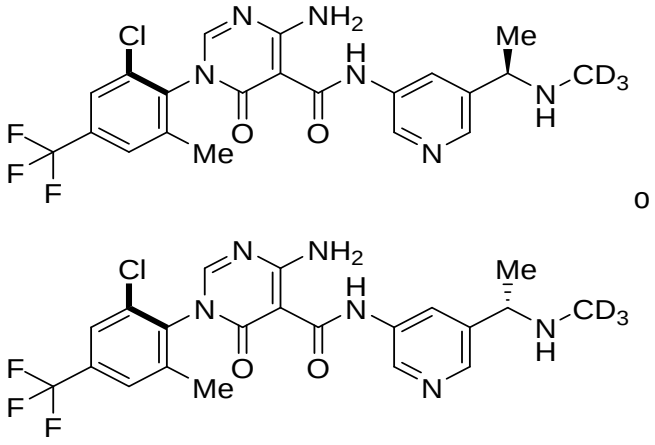
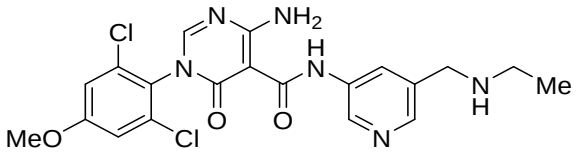
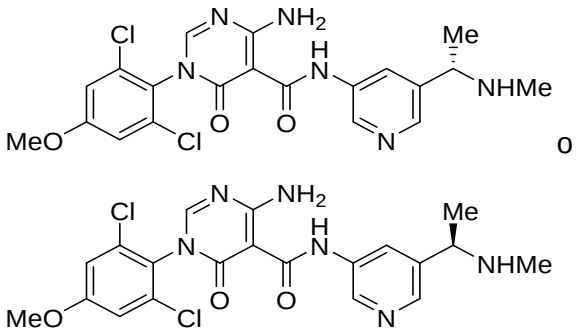
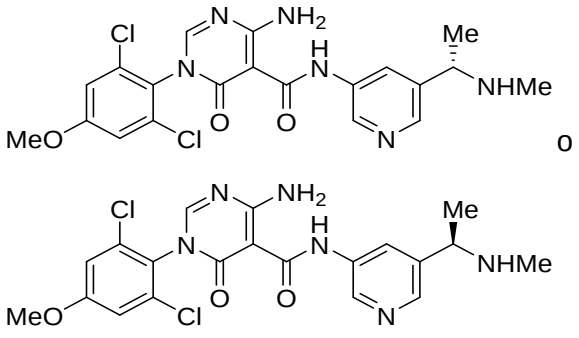
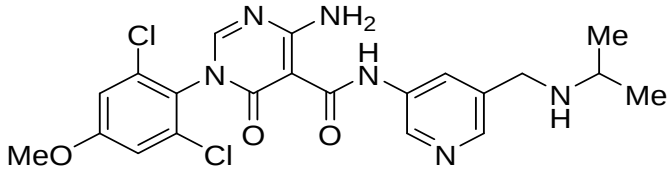
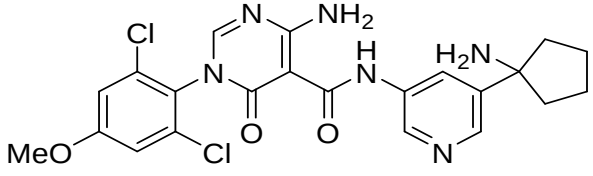
Otra modalidad de la divulgación es un compuesto divulgado en la presente, que incluye un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh), (IXa), (IXb) y (X), o un compuesto como se divulga en la Ejemplificación, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por deuterio. El enriquecimiento con deuterio en cualquiera de los sitios donde el hidrógeno ha sido reemplazado por deuterio es de al menos 50 %, 75 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o 99 %. El enriquecimiento con deuterio es un porcentaje molar y se obtiene dividiendo el número de compuestos con enriquecimiento con deuterio en el sitio de enriquecimiento entre el número de compuestos que tienen hidrógeno o deuterio en el sitio de enriquecimiento.

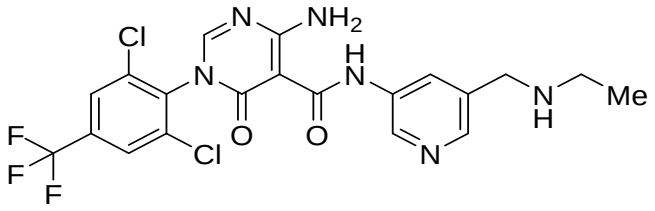
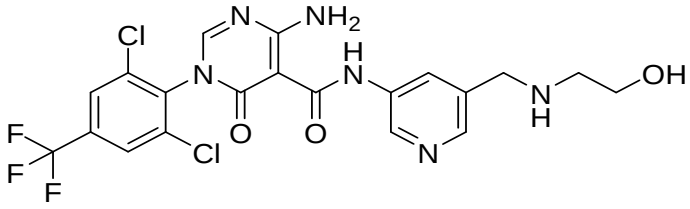
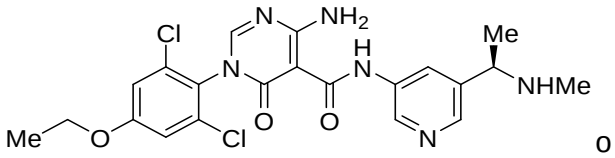
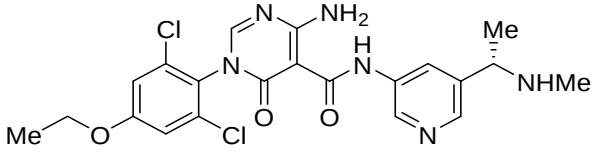
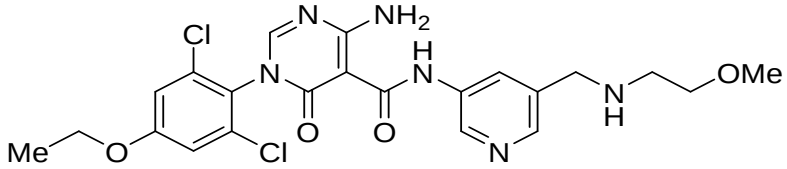
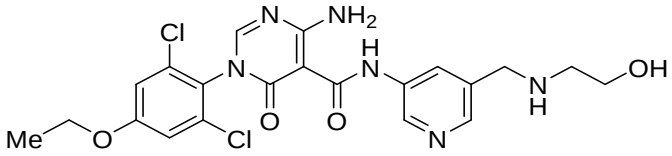
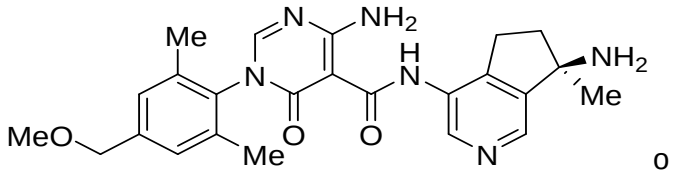
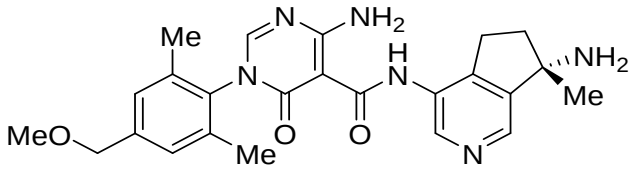
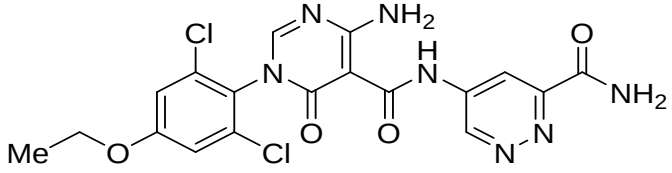
En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de la siguiente tabla, que muestra las estructuras de los compuestos descritos en la presente.

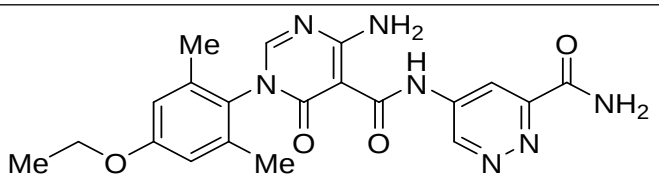
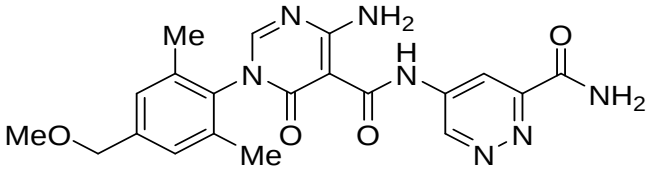
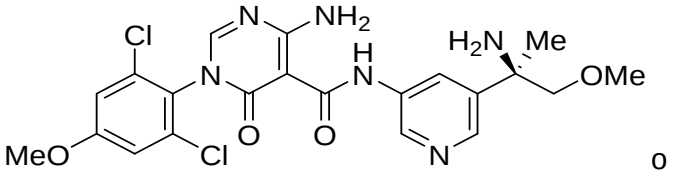
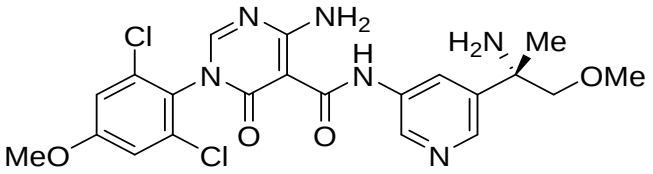
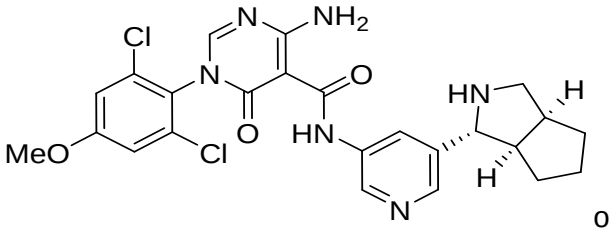
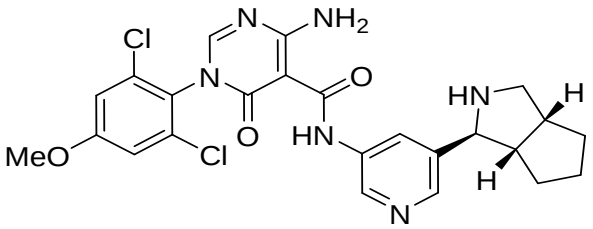
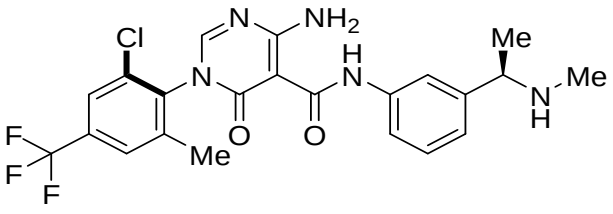
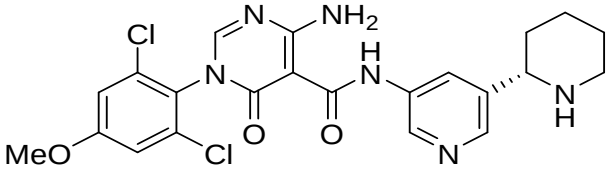
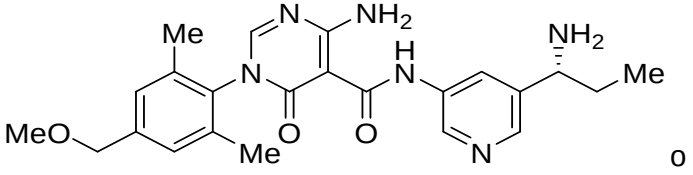
Ej	Esquema	LCMS (MH^+)	Estructura

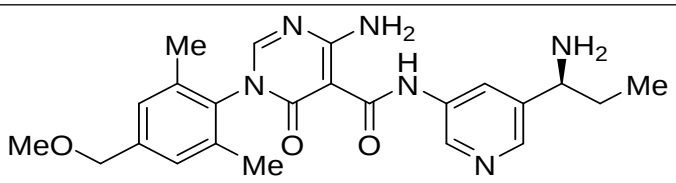
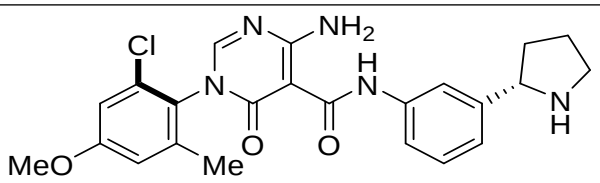
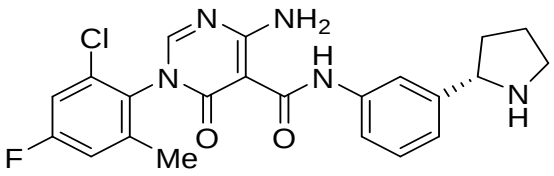
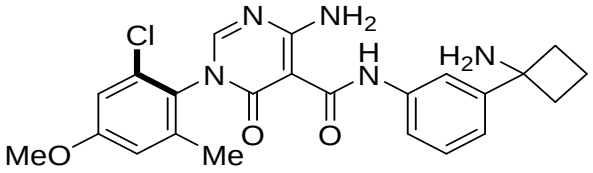
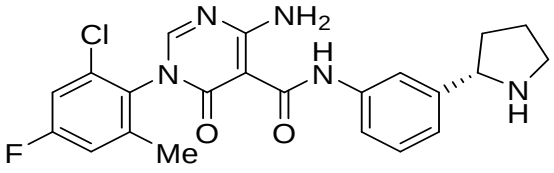
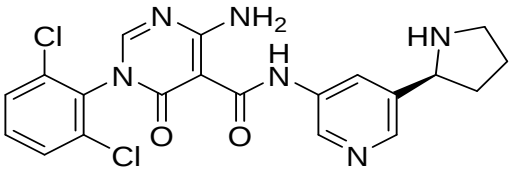
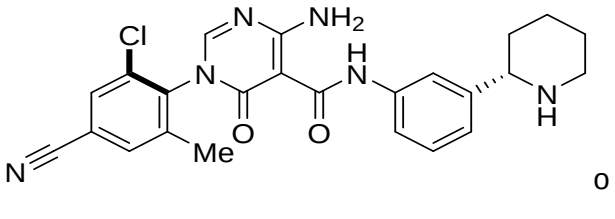
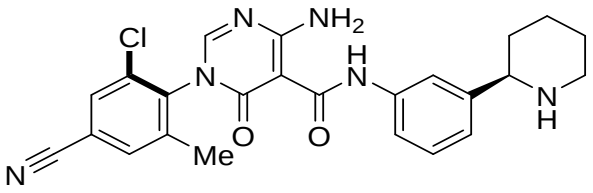
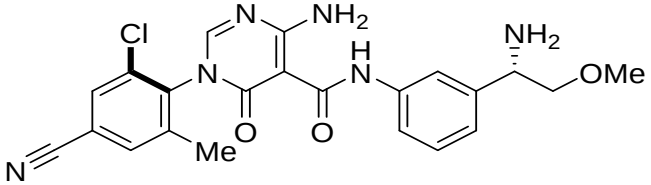
1	1	458	
2	1	442	
3	1	413	
4	1	446	 o 
5	1	433	
6	1	450	 .TFA
7	1	464	
8	1	406	

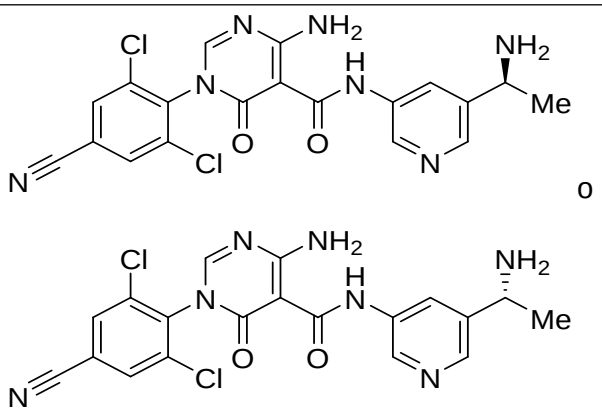
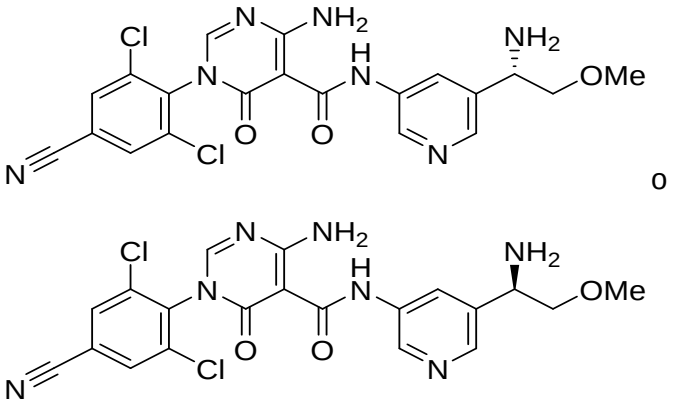
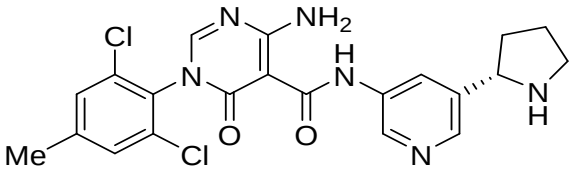
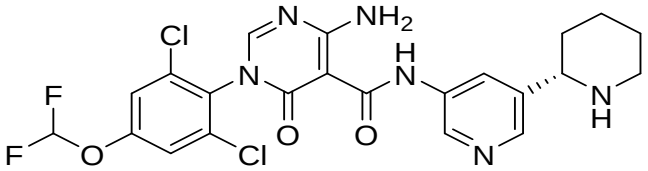
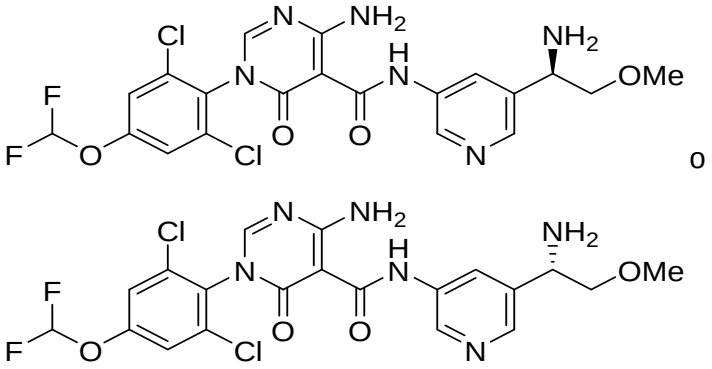
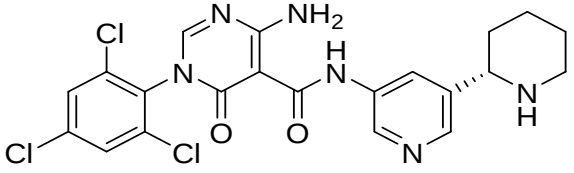
9	1	458	
10	1	499	
11	1	462	
12	1	468	
13	1	468	
14	1	483	

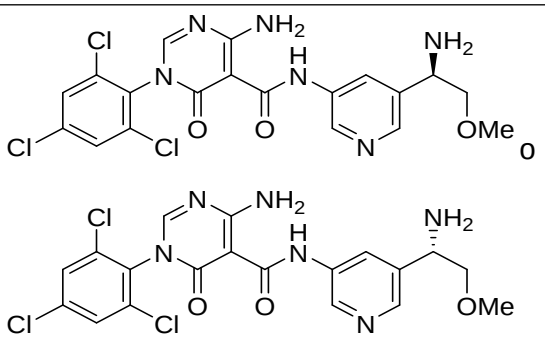
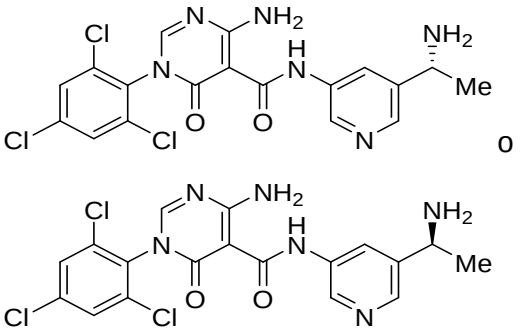
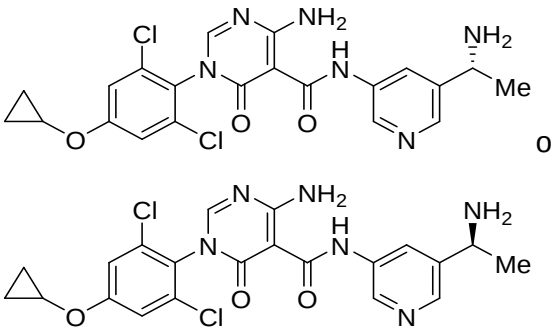
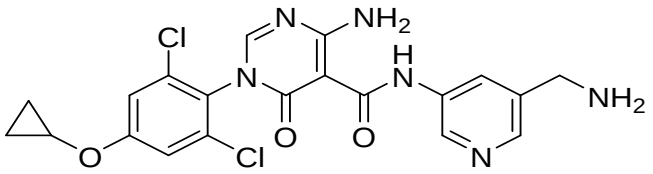
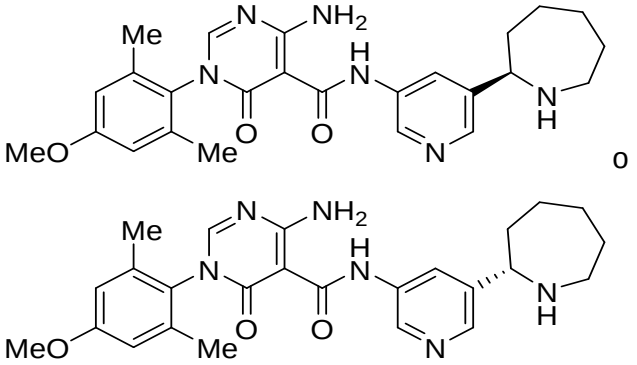
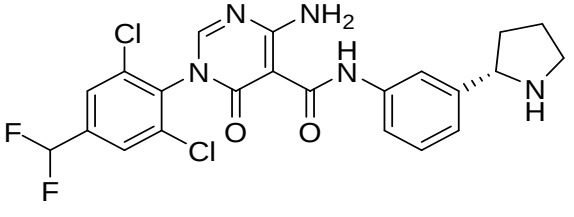
15	1	476	
16	1	484	
17	1	463	
18	1	463	
19	1	463	
20	1	477	
21	1	489	

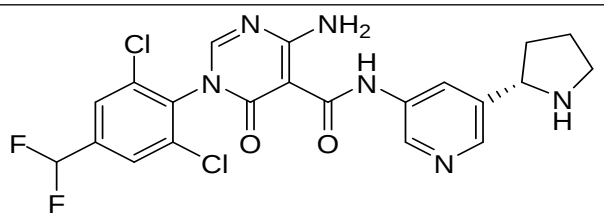
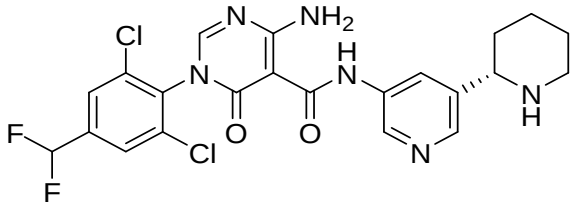
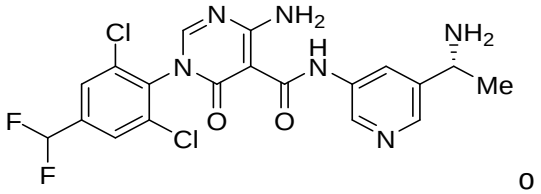
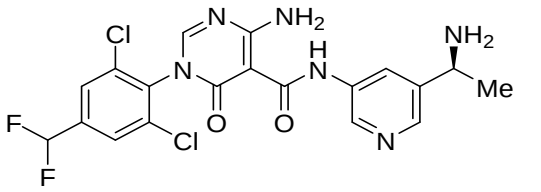
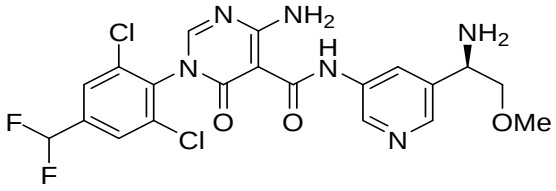
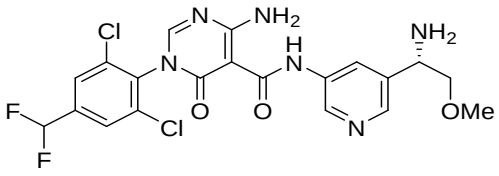
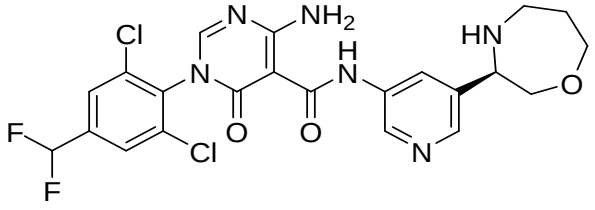
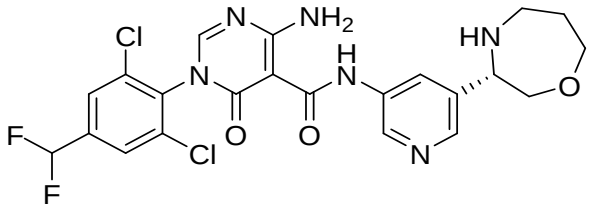
22	1	503	
23	1	518	
24	1	477	 o 
25	1	507	
26	1	493	
27	1	449	 o 
28	1	464	

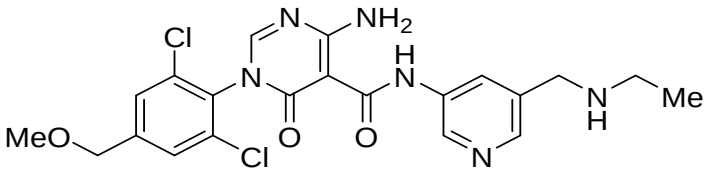
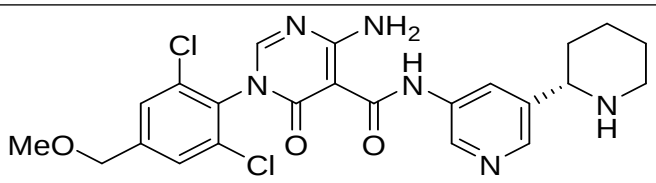
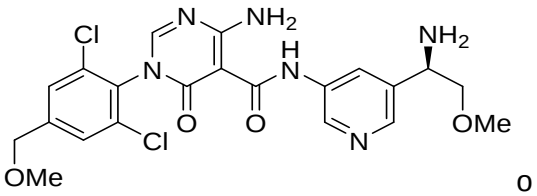
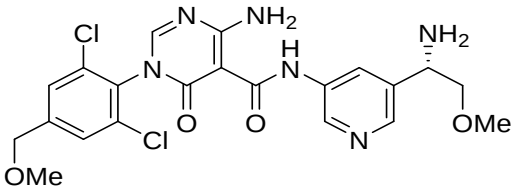
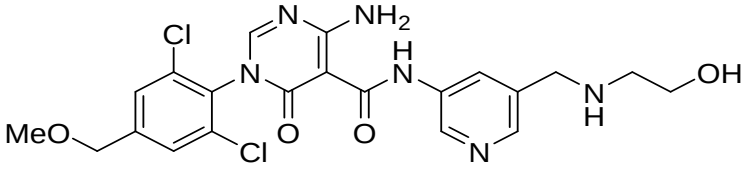
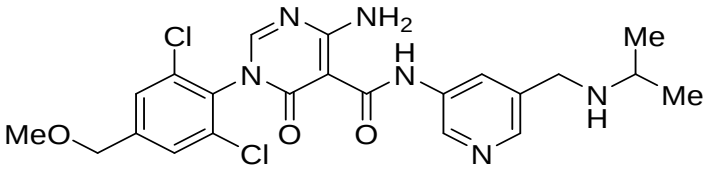
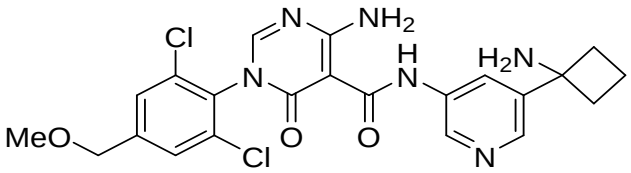
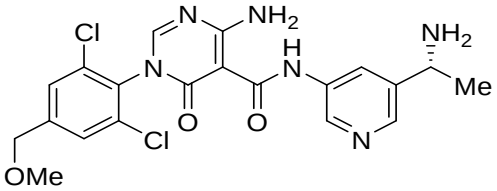
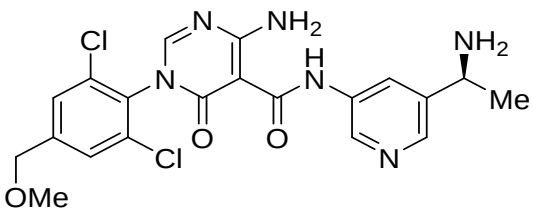
29	1	424	
30	1	424	
31	1	493	 o 
32	1	515	 o 
33	1	480	
34	1	489	
35	1	537	 o

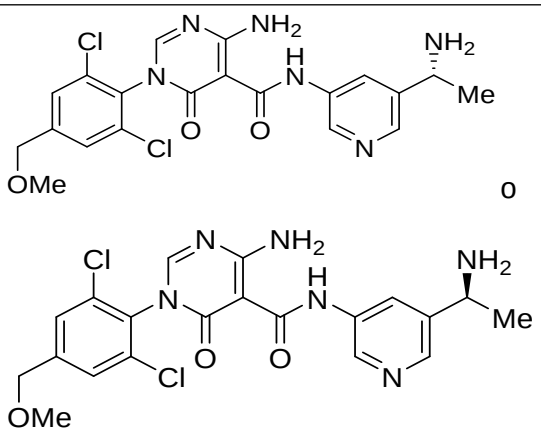
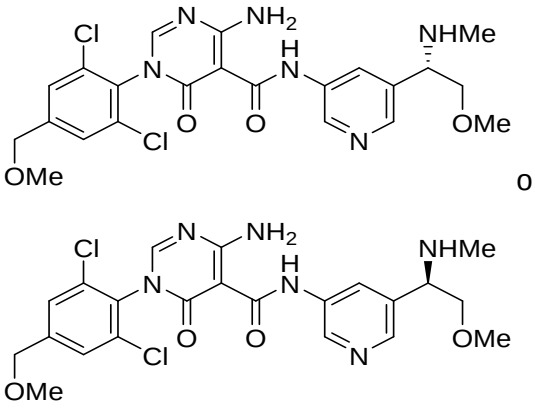
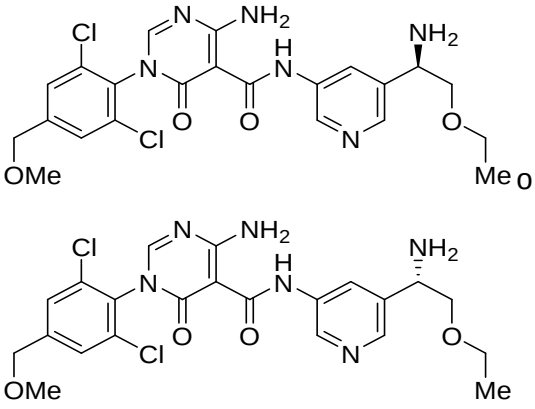
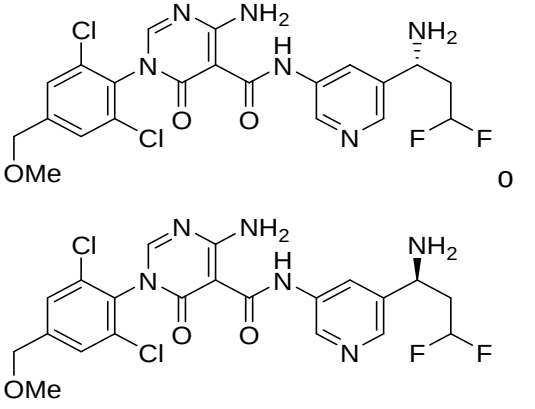
			
36	1	454	
37	1	442	
38	1	455	
39	1	442	
40	1	445	
41	1	463	 o 
42	1	453	

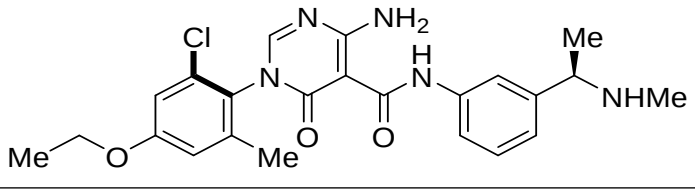
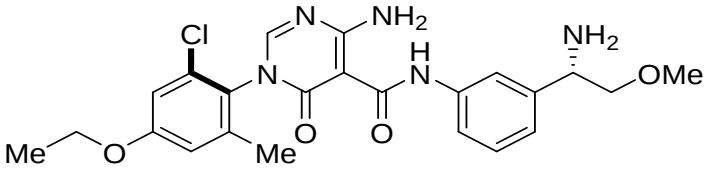
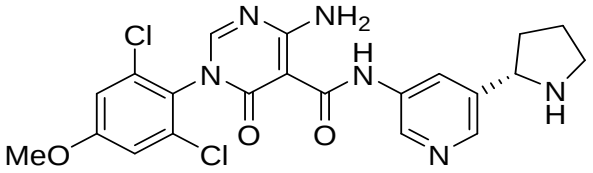
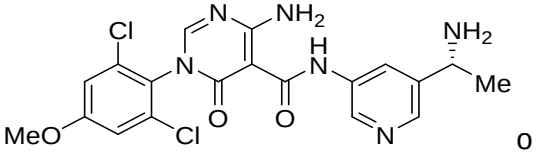
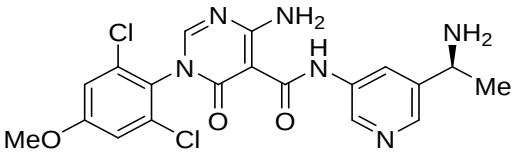
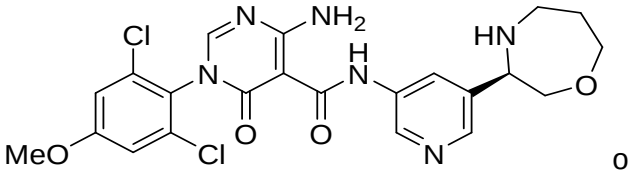
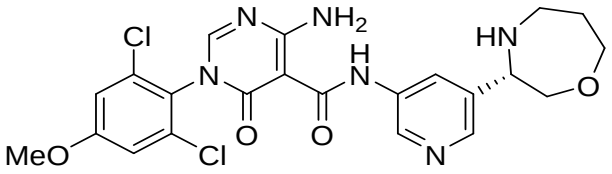
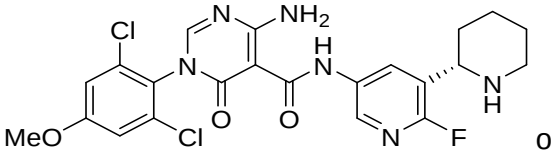
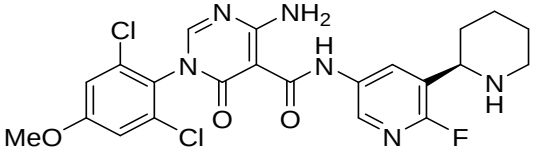
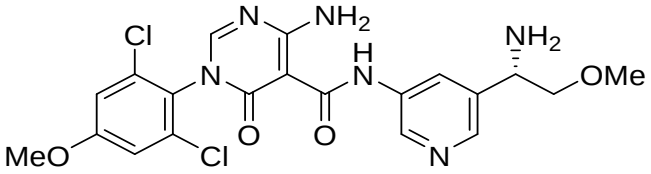
43	1	444	
44	1	474	
45	1	459	
46	1	525	
47	1	515	
48	1	495	

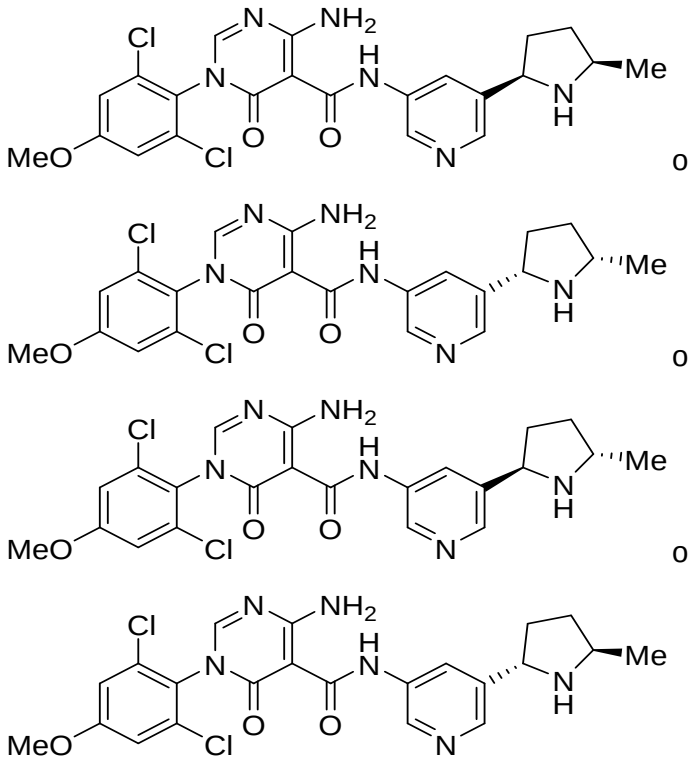
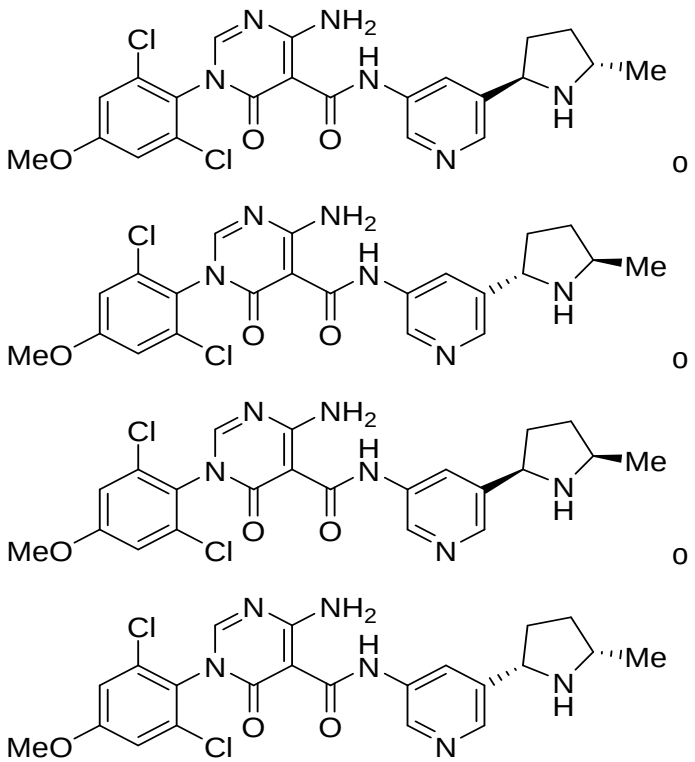
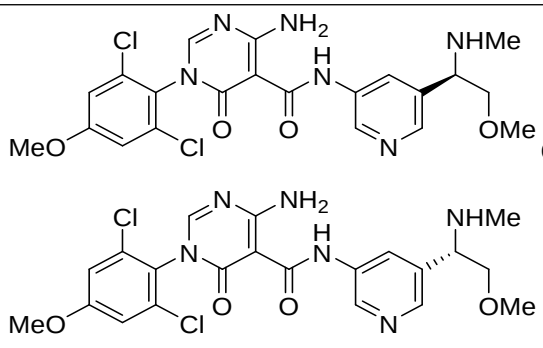
49	1	484	
50	1	453	
51	1	475	
52	1	461	
53	1	463	
54	1	494	

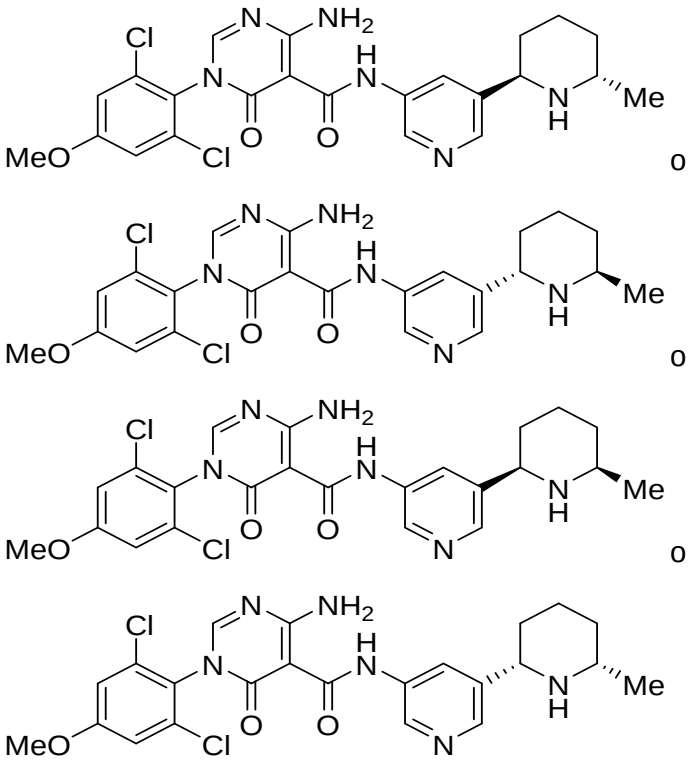
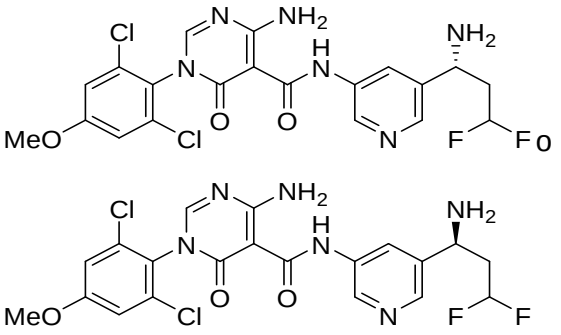
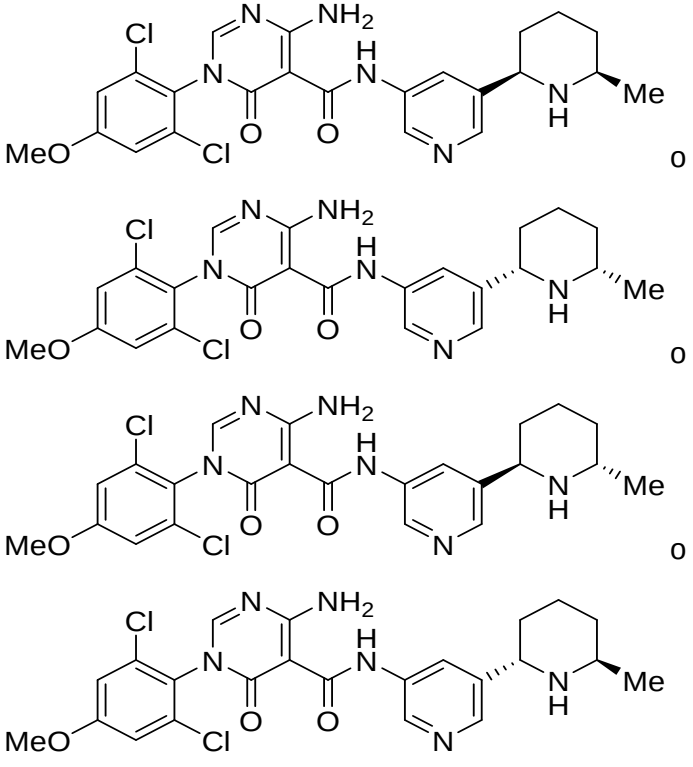
55	1	495	
56	1	509	
57	1	469	 o 
58	1	499	 o 
59	1	525	 o 

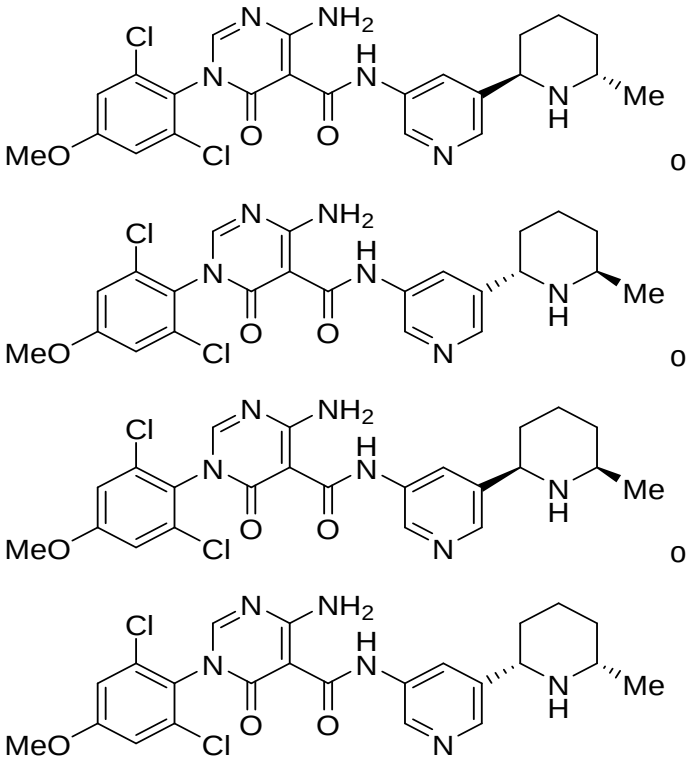
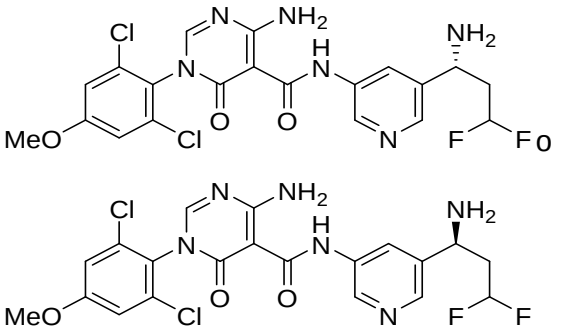
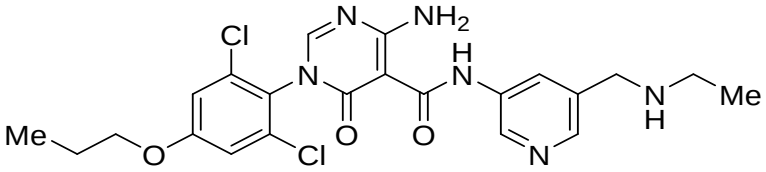
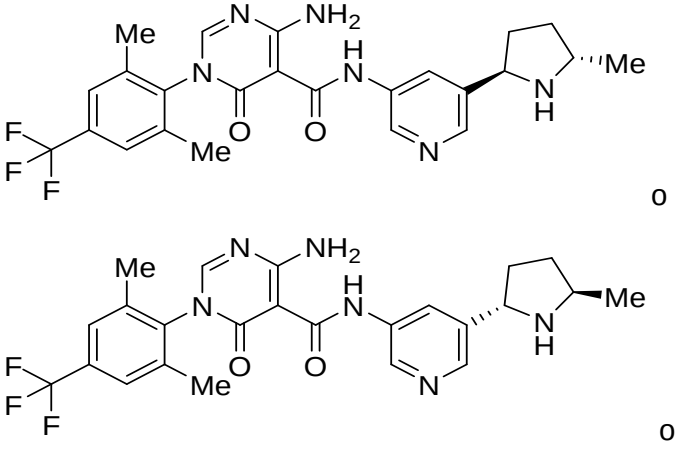
60	1	477	
61	1	503	
62	1	493	 o 
63	1	493	
64	1	491	
65	1	489	
66	1	463	 o 

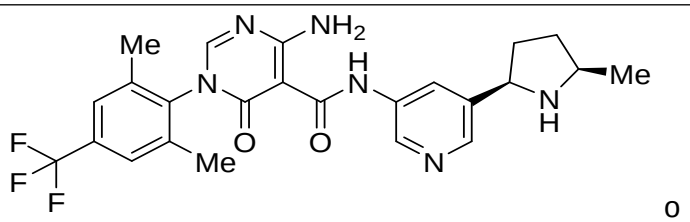
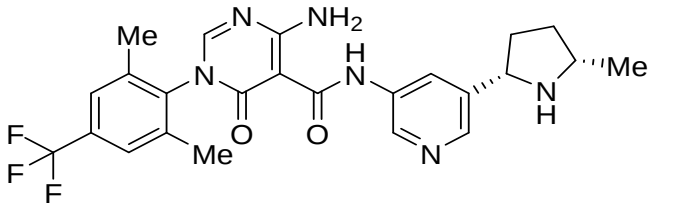
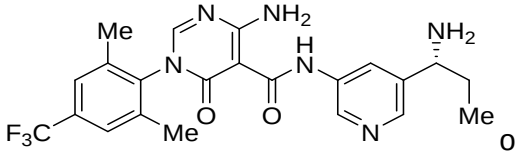
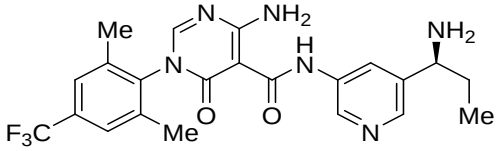
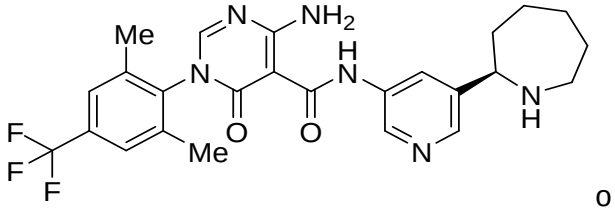
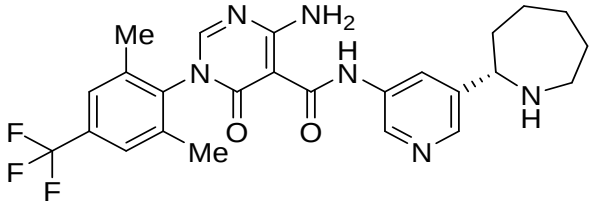
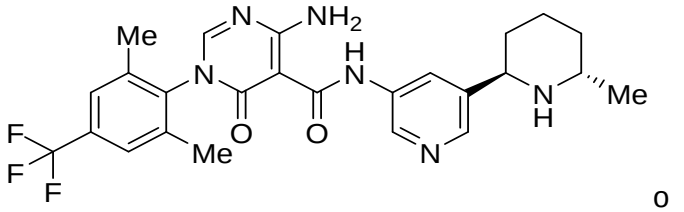
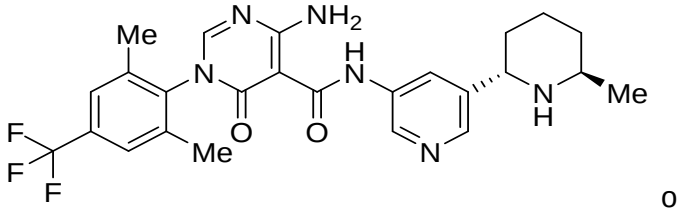
67	1	463	
68	1	507	
69	1	507	
70	1	513	

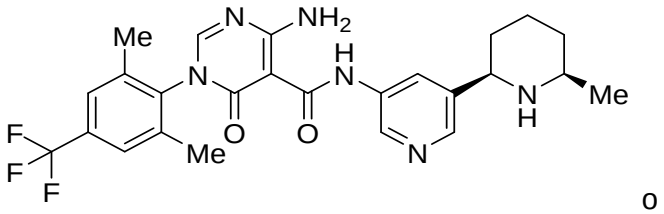
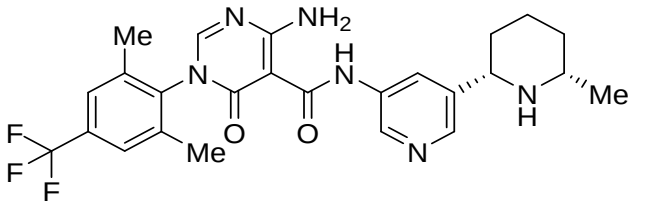
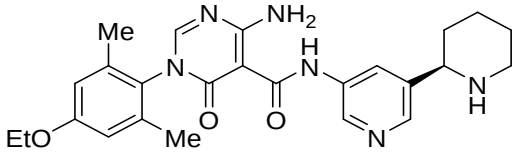
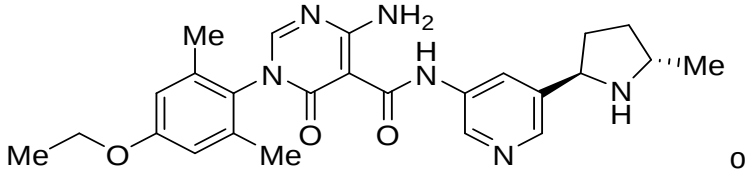
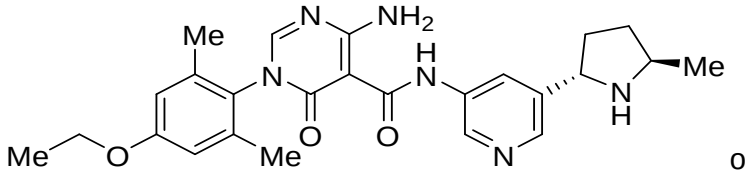
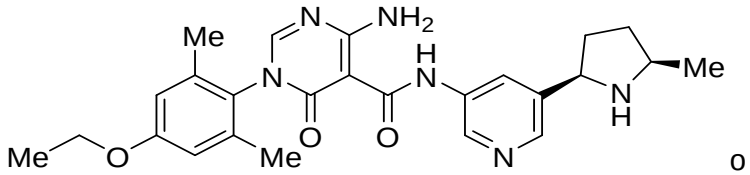
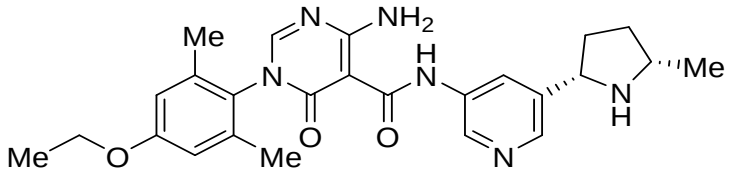
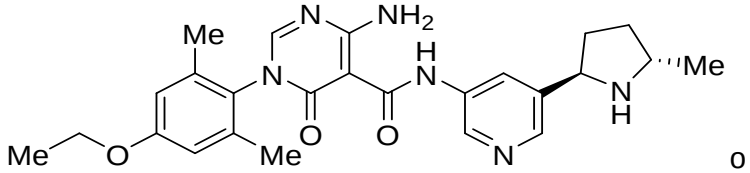
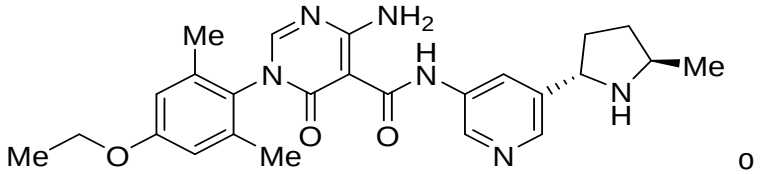
71	1	456	
72	1	472	
73	1	475	
74	1	449	 o 
75	1	505	 o 
76	1	507	 o 
77	1	479	

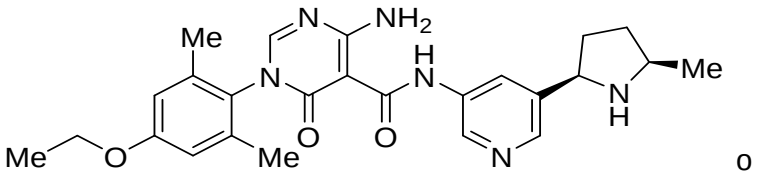
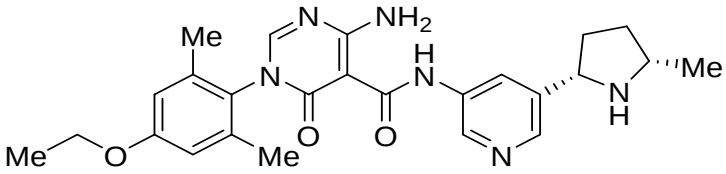
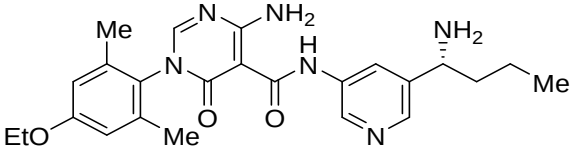
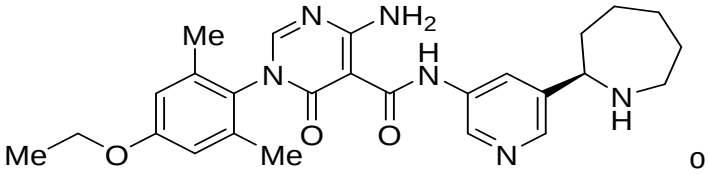
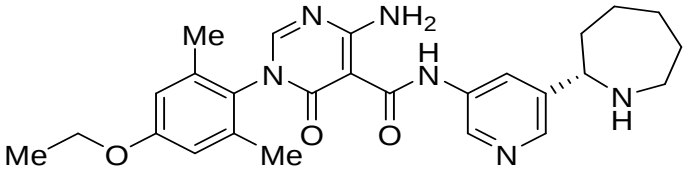
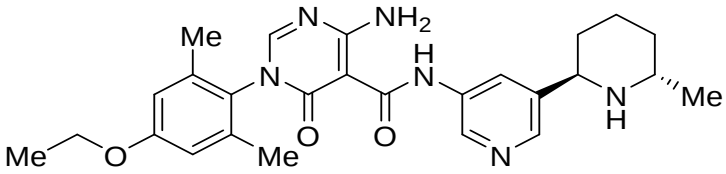
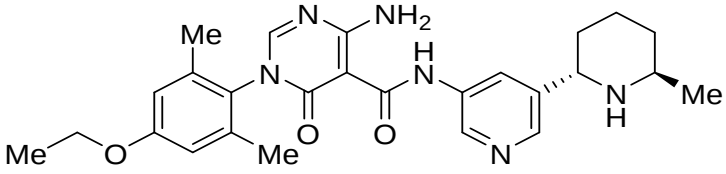
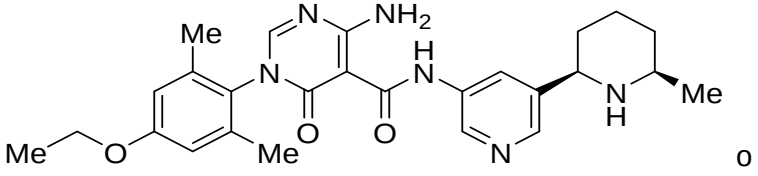
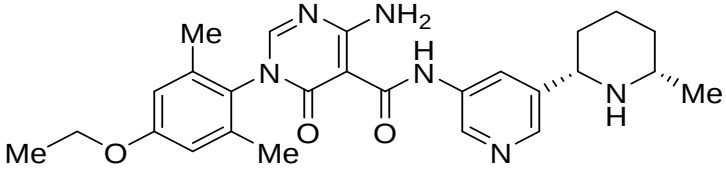
78	1	489	
79	1	489	
80	1	493	

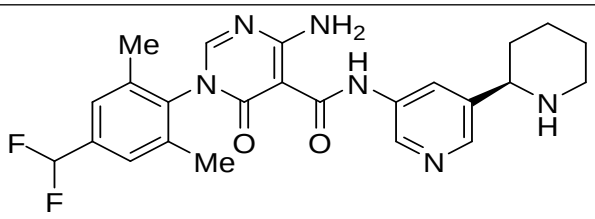
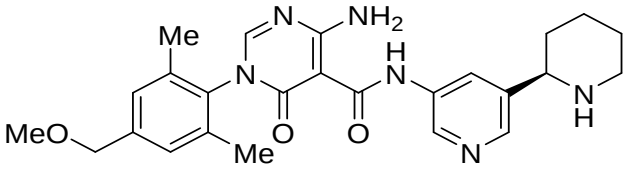
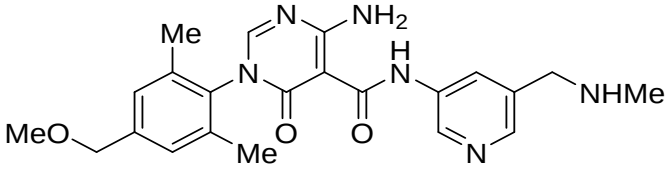
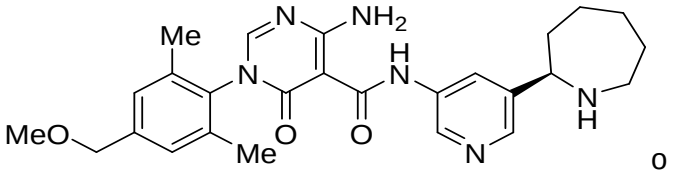
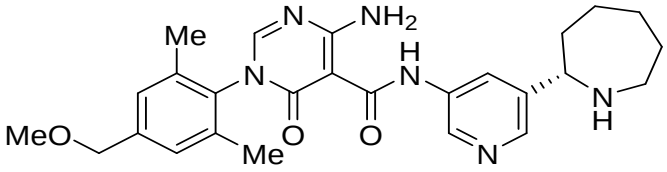
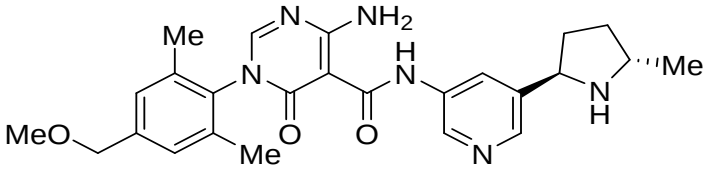
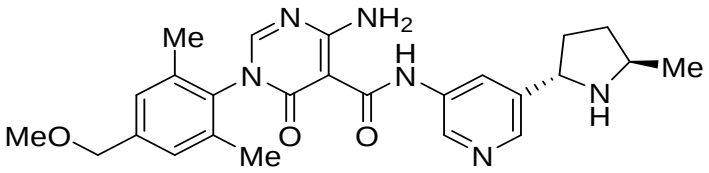
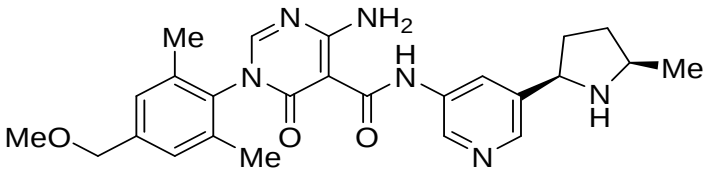
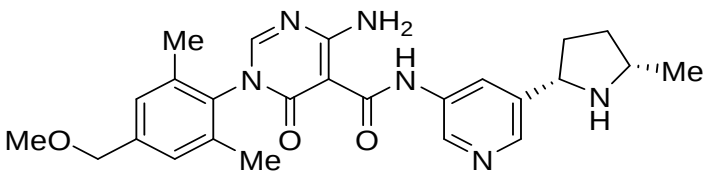
81	1	503	
82	1	499	
83	1	503	

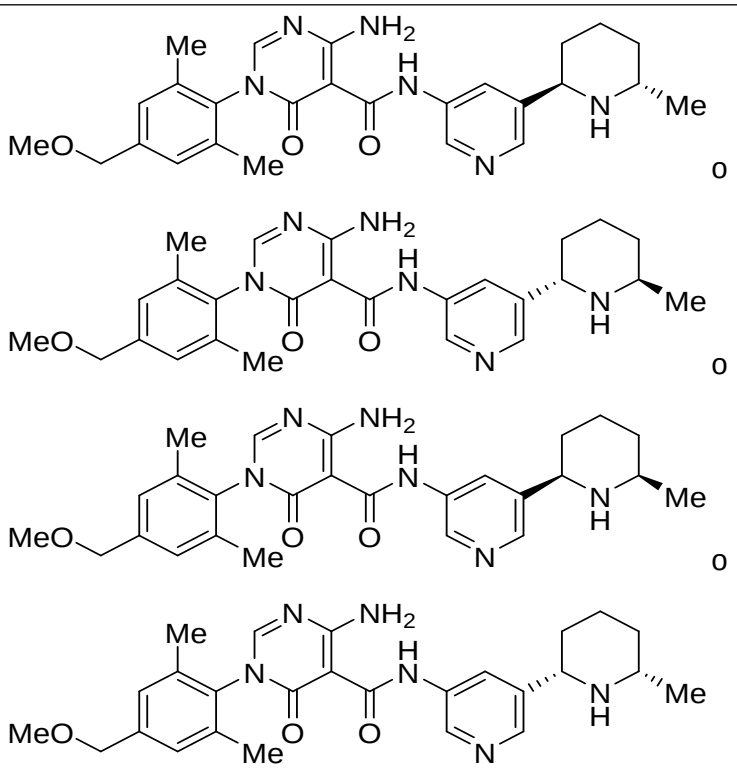
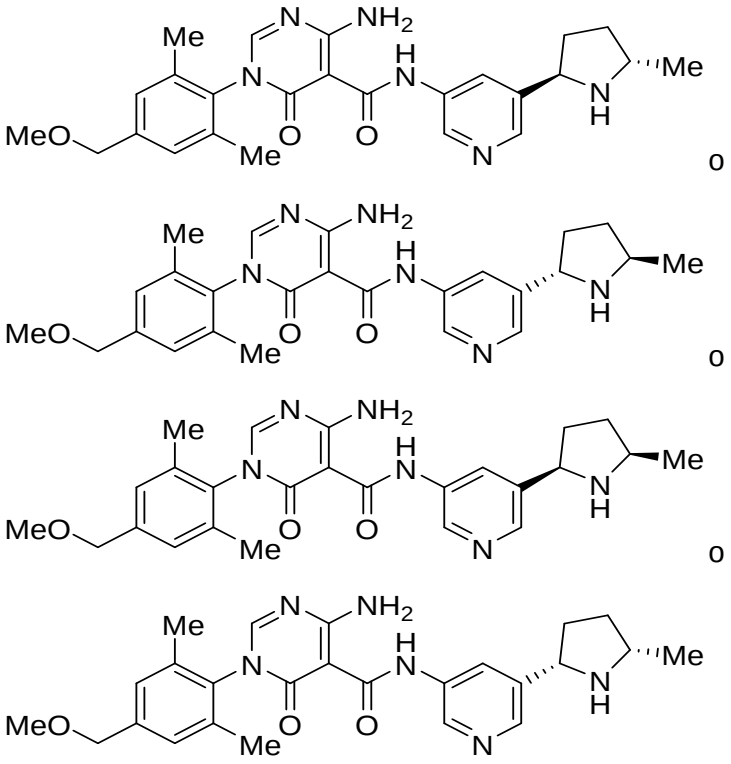
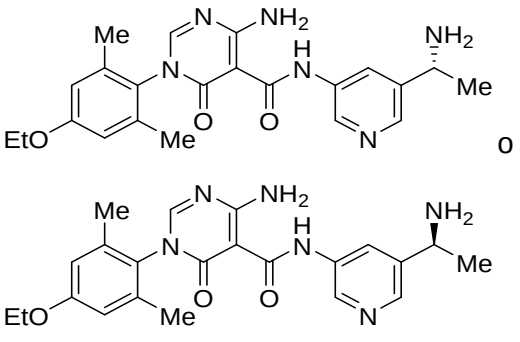
84	1	503	
85	1	499	
86	1	491	
87	1	487	

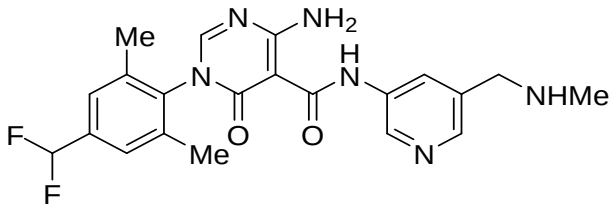
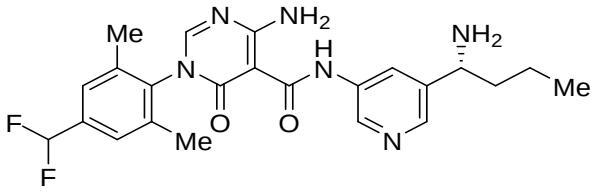
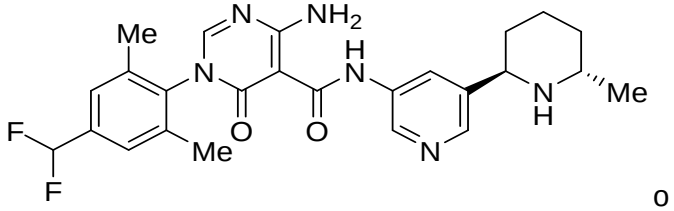
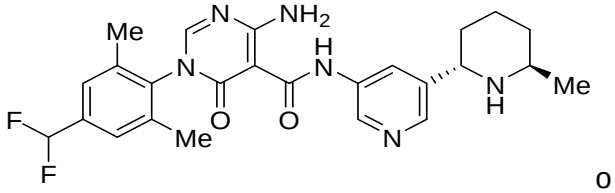
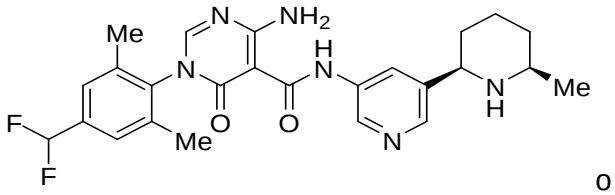
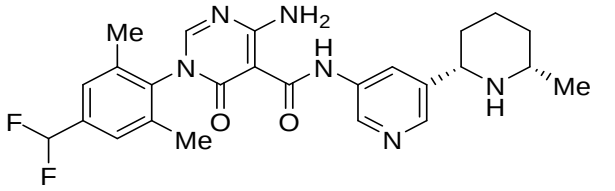
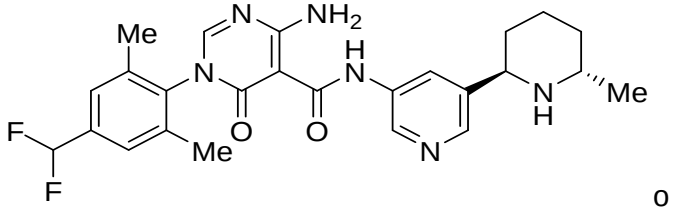
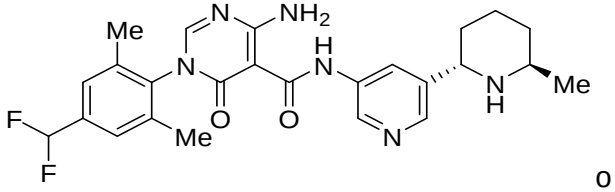
			 o 
88	1	461	 o 
89	1	501	 o 
90	1	491	 o  o

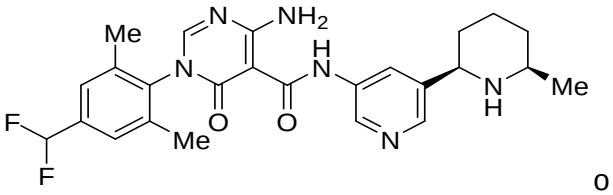
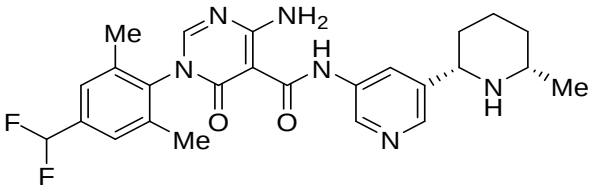
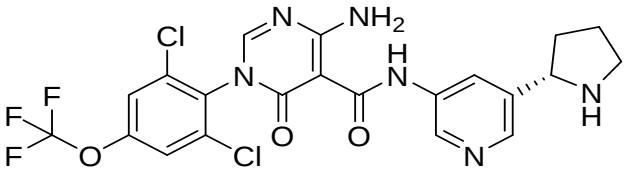
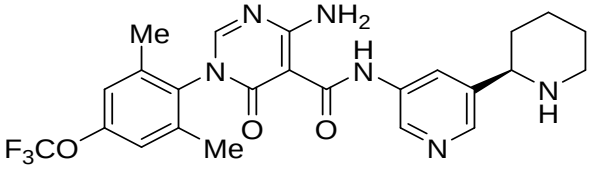
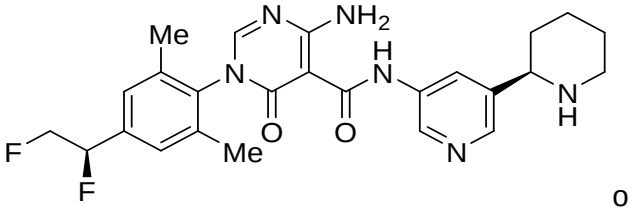
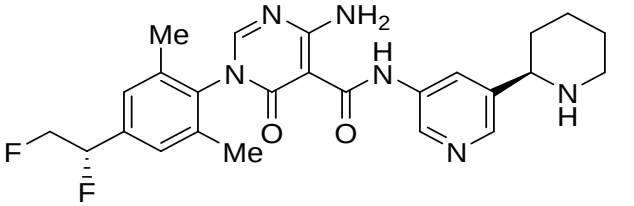
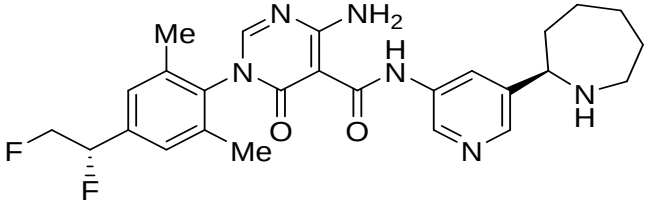
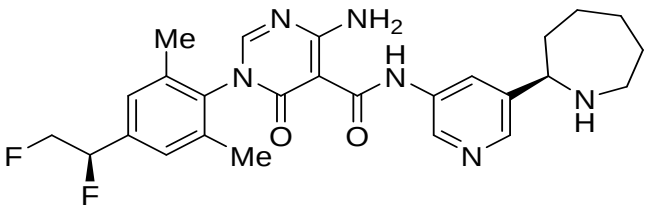
			 o 
91	1	463	
92	1	463	 o  o  o 
93	1	463	 o  o

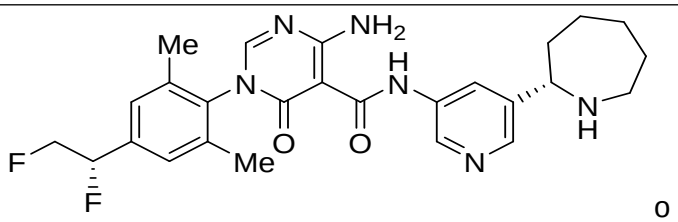
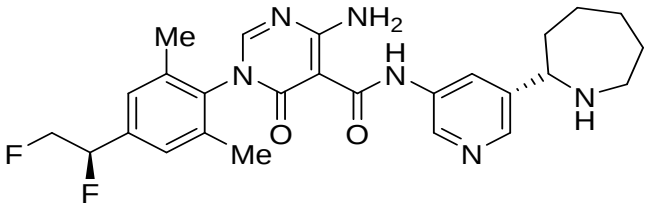
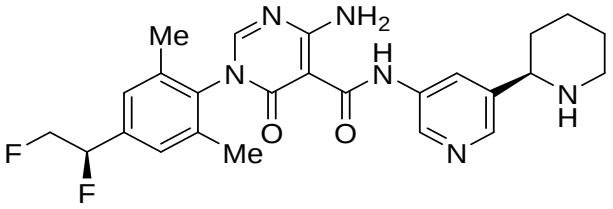
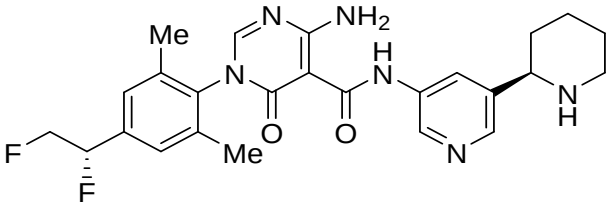
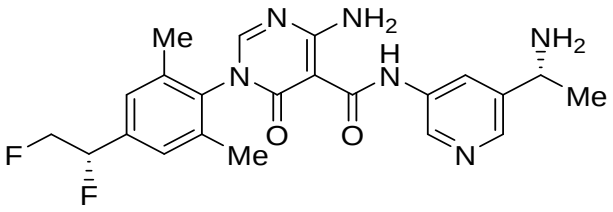
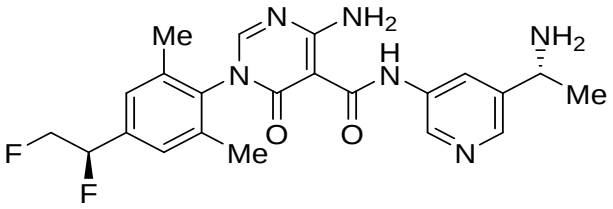
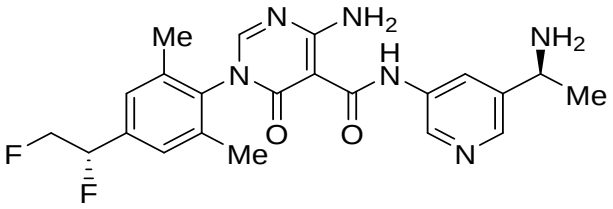
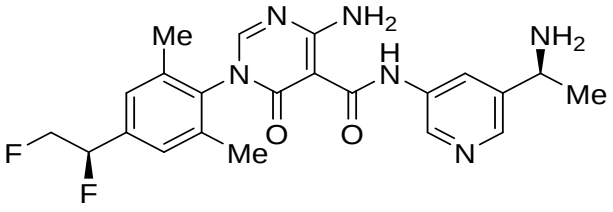
			 o 
94	1	451	
95	1	477	 o 
96	1	477	 o  o  o 

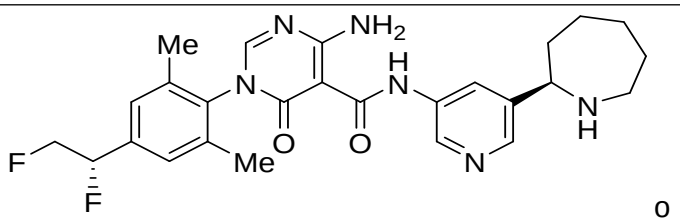
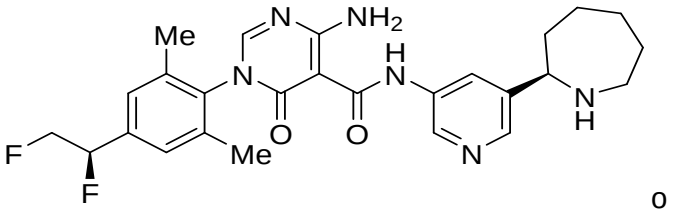
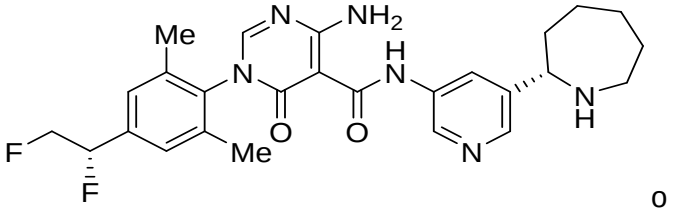
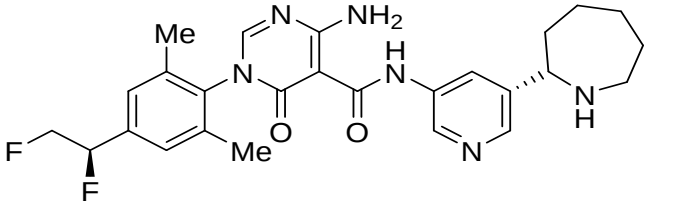
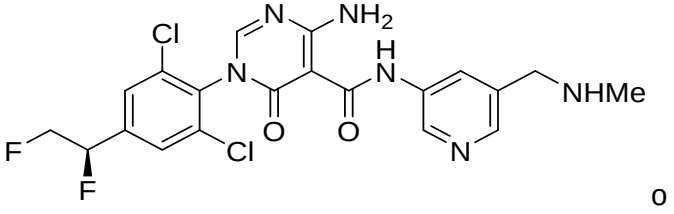
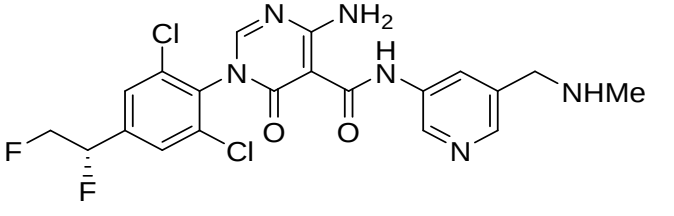
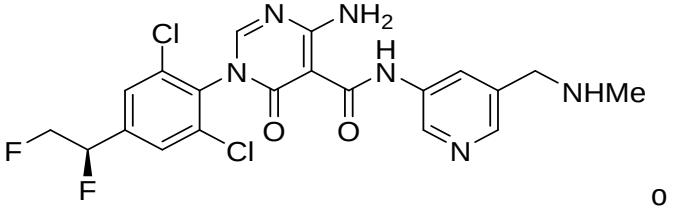
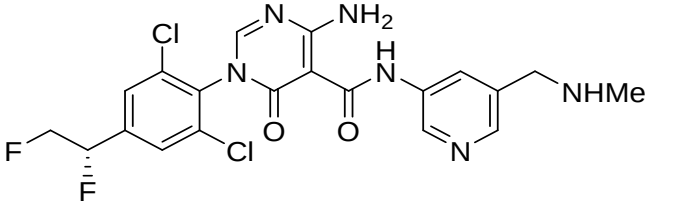
97	1	469	
98	1	463	
99	1	423	
100	1	477	 o 
101	1	463	 o  o  o 

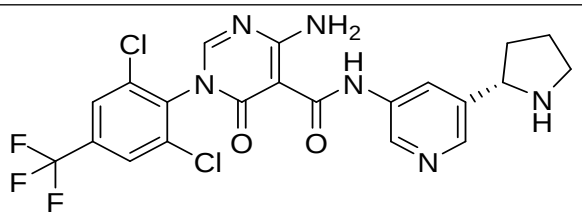
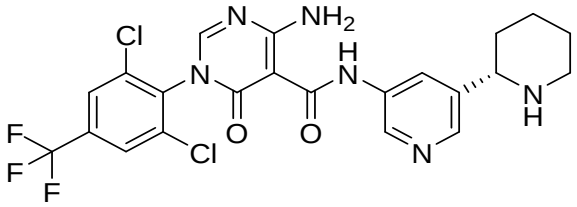
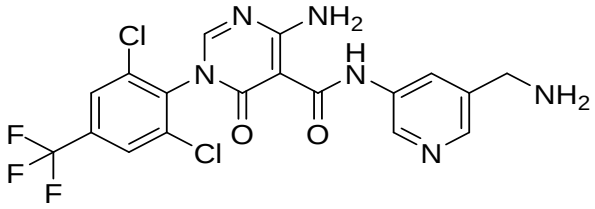
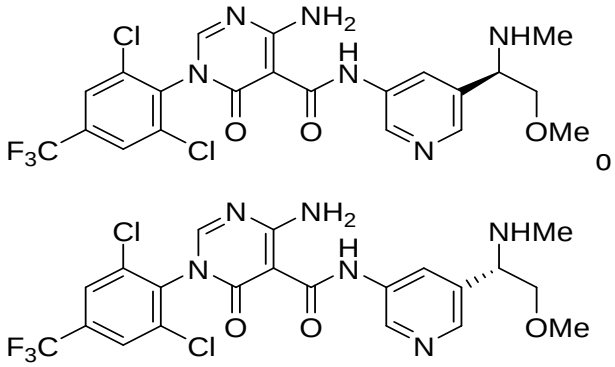
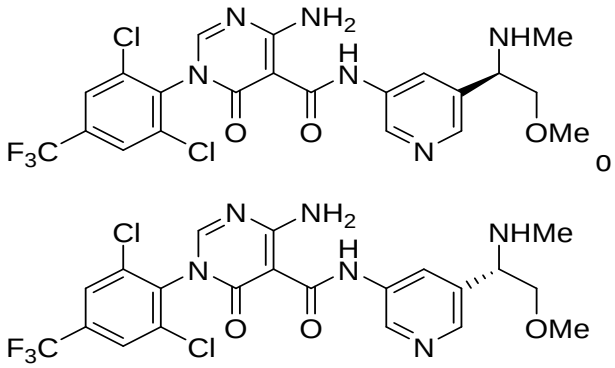
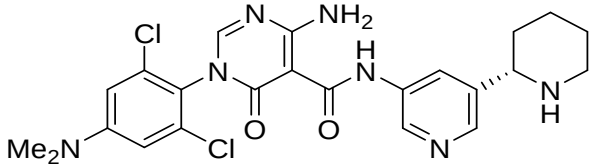
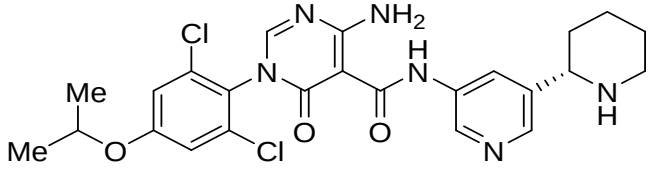
102	1	477	
103	1	463	
104	1	423	

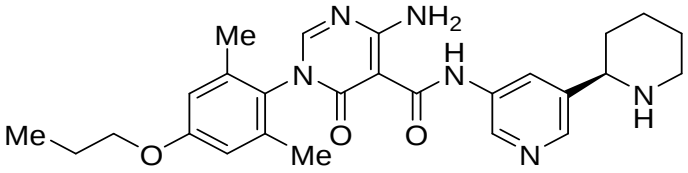
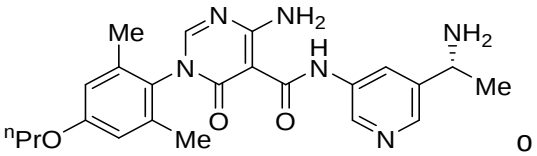
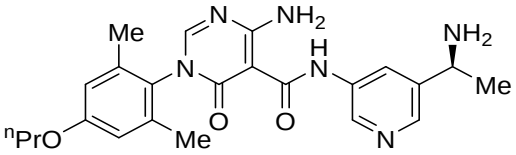
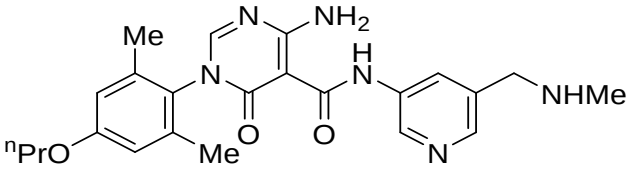
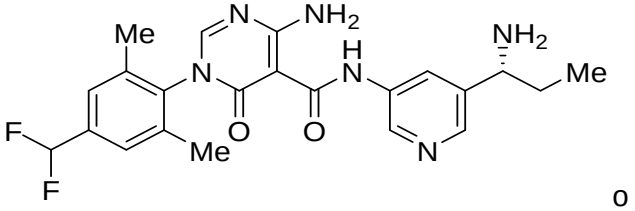
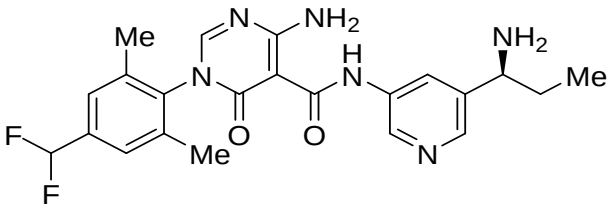
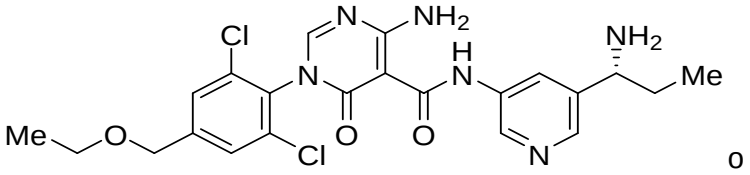
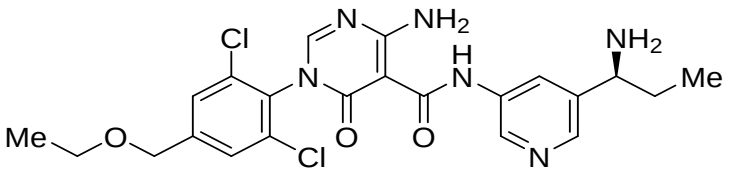
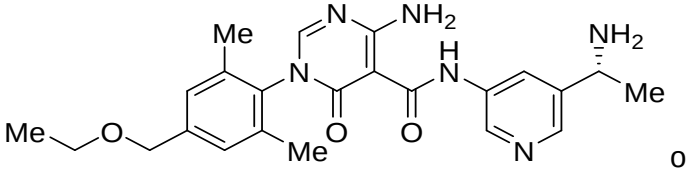
105	1	429	
106	1	503	
107	1	483	 o  o  o 
108	1	483	 o  o

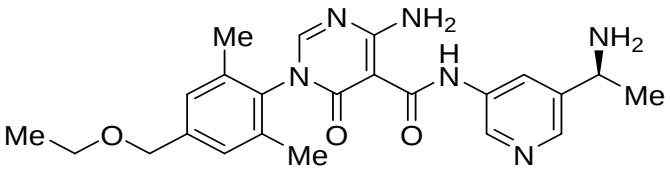
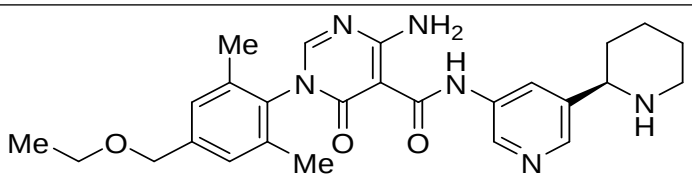
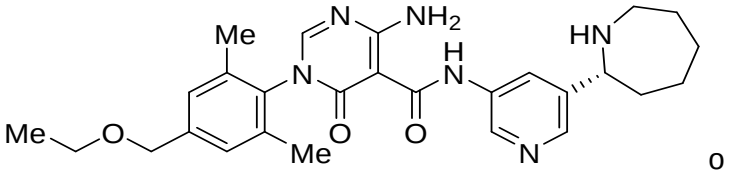
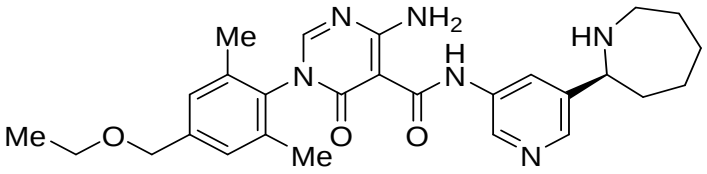
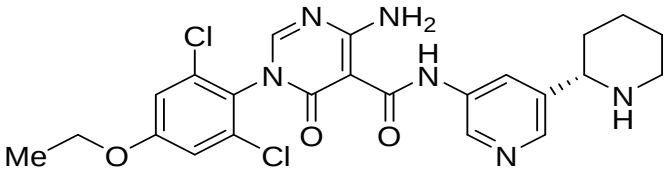
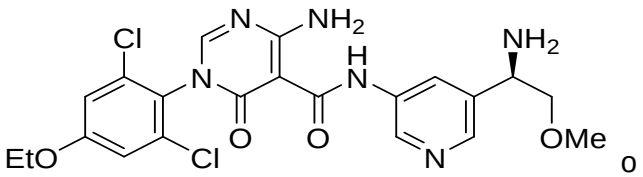
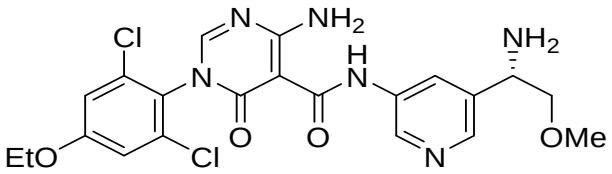
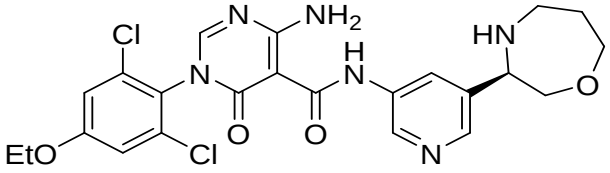
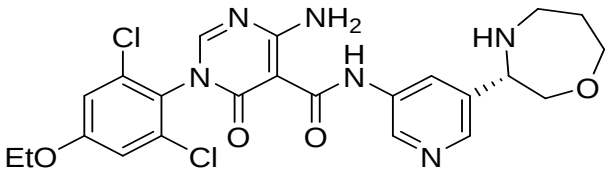
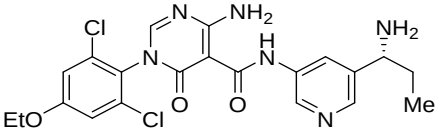
			 o 
109	1	529	
110	1	503	
111	1	483	 o 
112	1	497	 o  o

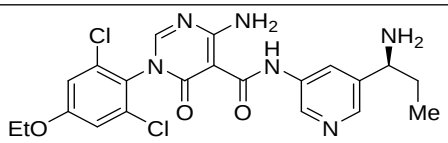
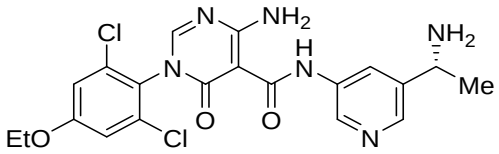
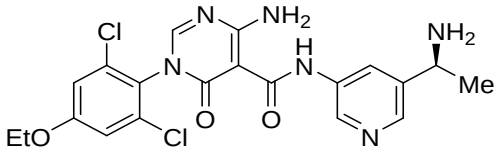
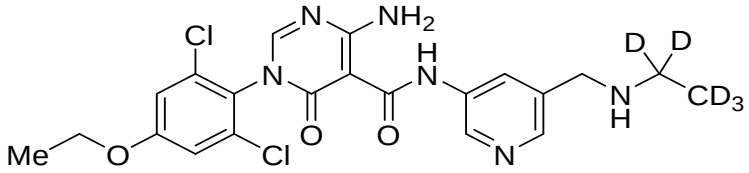
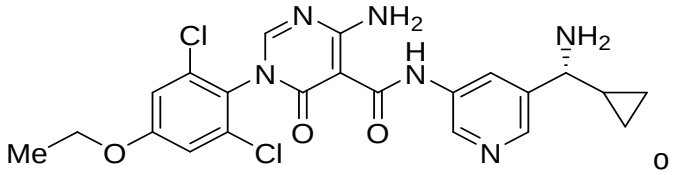
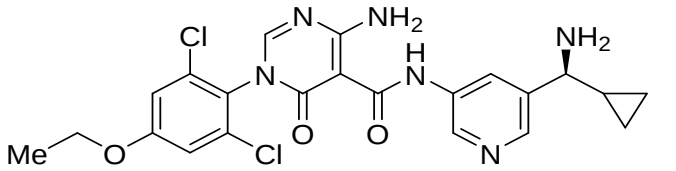
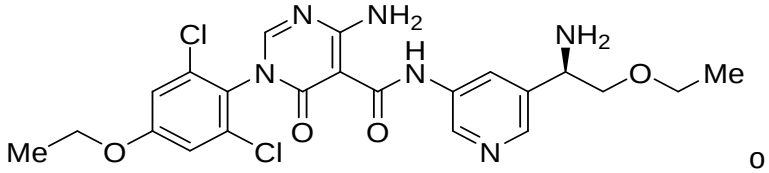
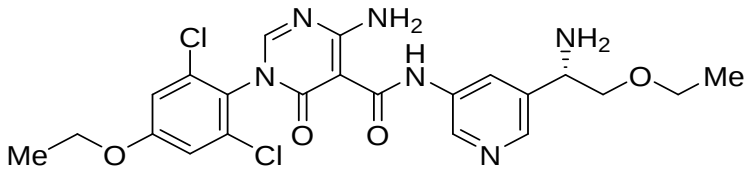
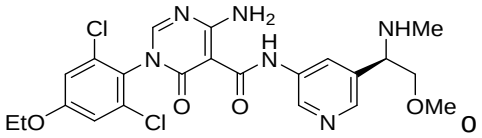
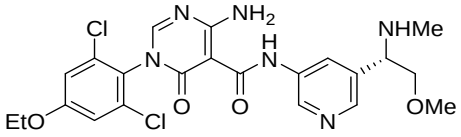
			 o 
113	1	483	 o 
114	1	443	 o  o  o 

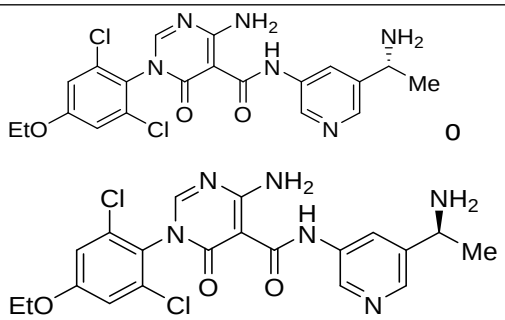
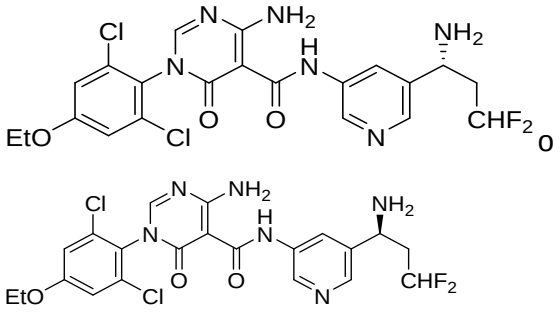
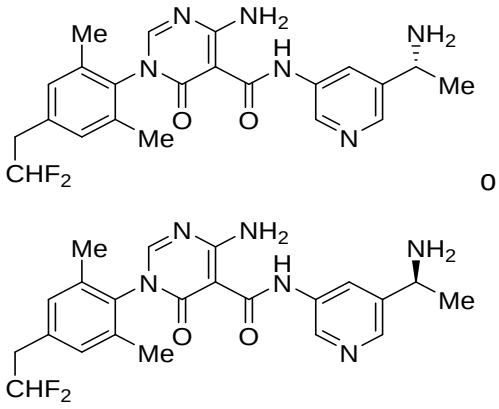
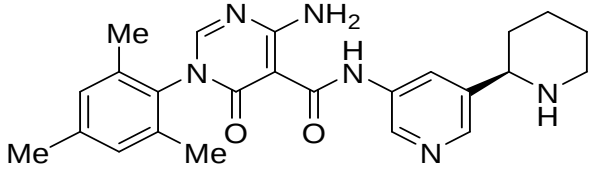
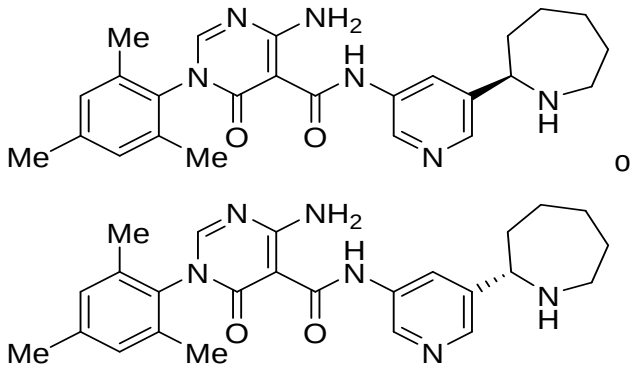
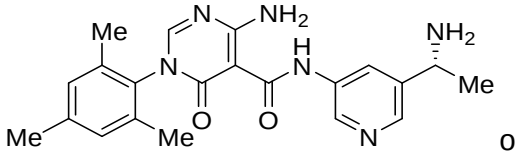
115	1	497	 o  o  o 
116	1	483	 o 
117	1	483	 o 

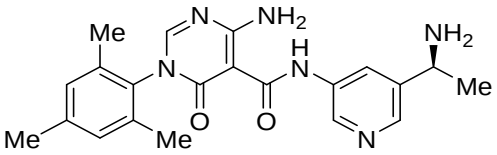
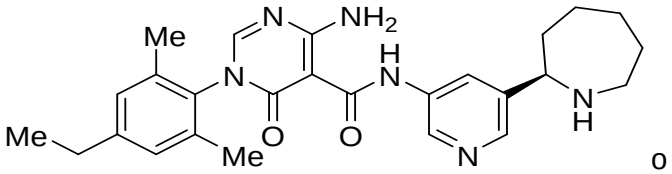
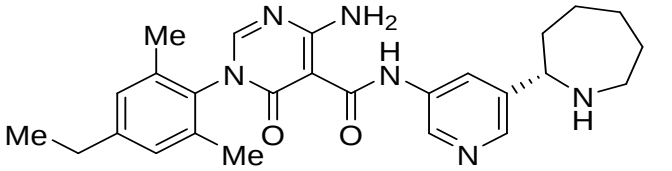
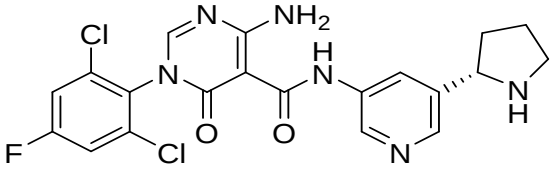
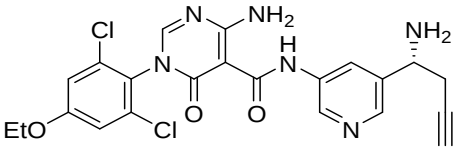
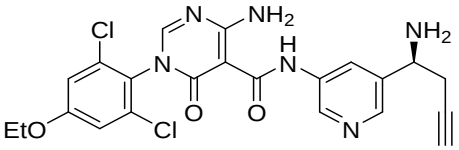
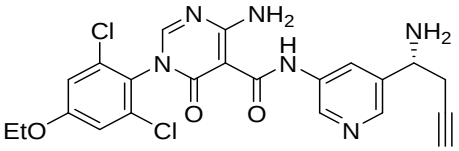
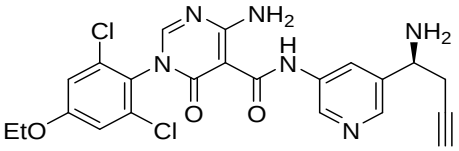
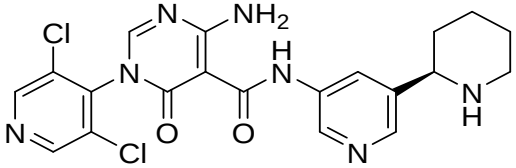
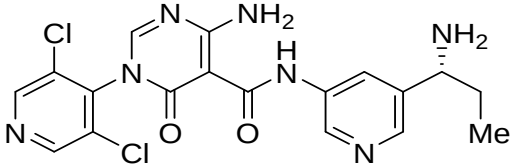
118	1	514	
119	1	527	
120	1	473	
121	1	531	
122	1	517	
123	1	502	
124	1	517	

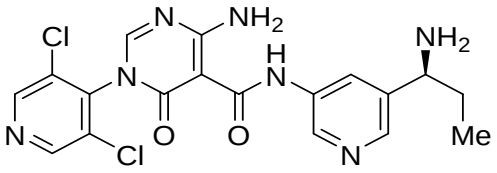
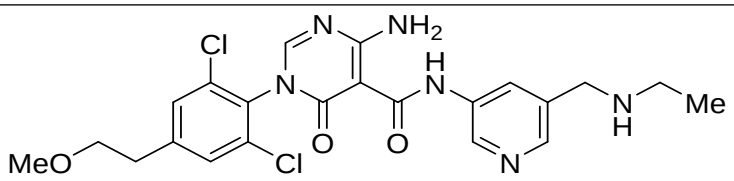
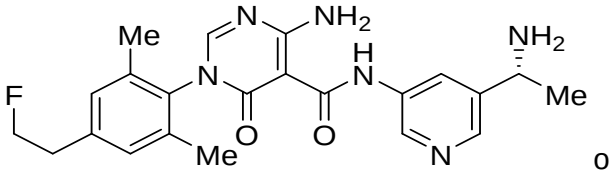
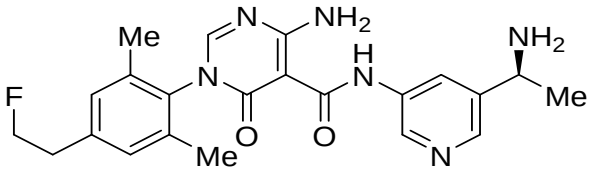
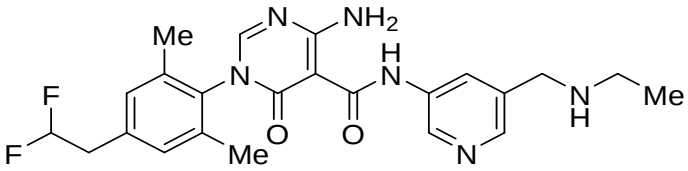
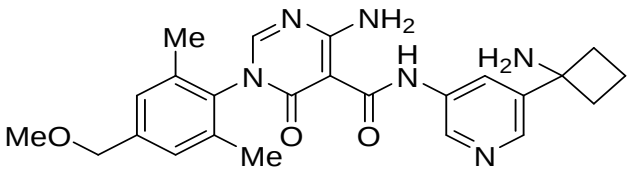
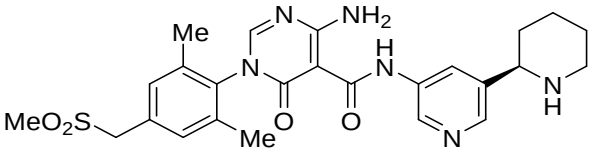
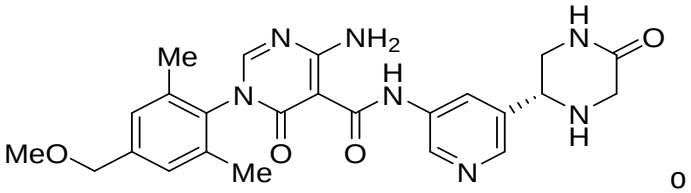
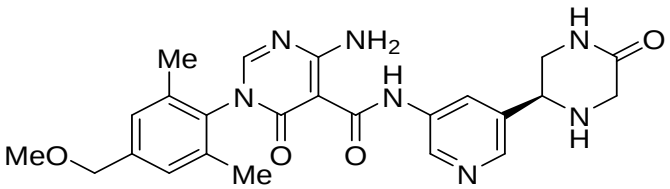
125	1	477	
126	1	437	 o 
127	1	437	
128	1	443	 o 
129	1	492	 o 
130	1	437	 o

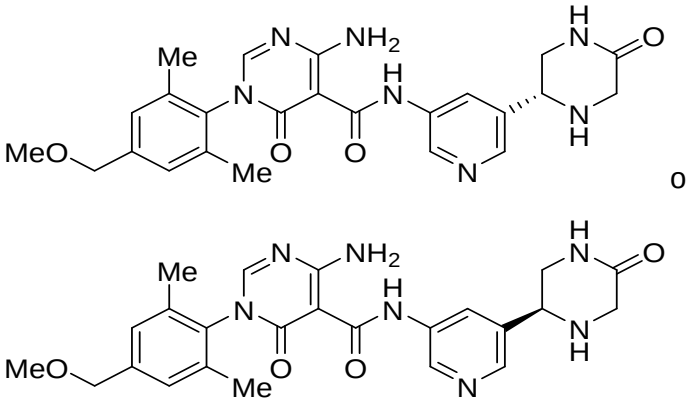
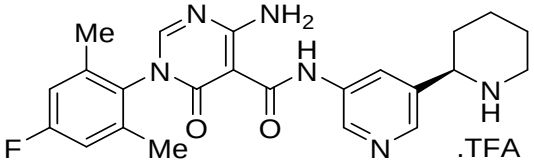
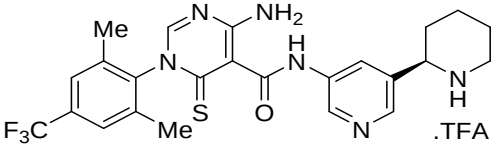
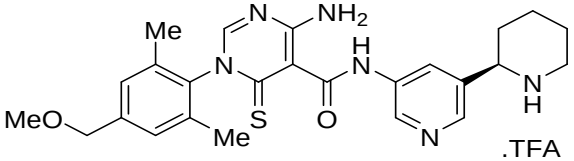
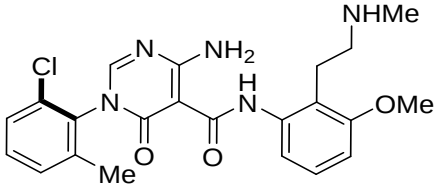
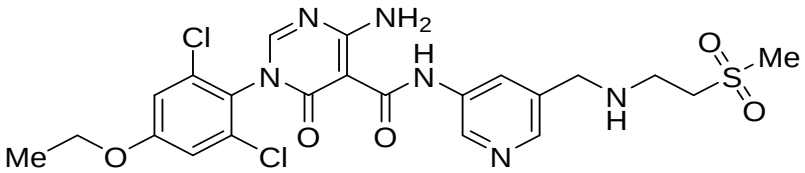
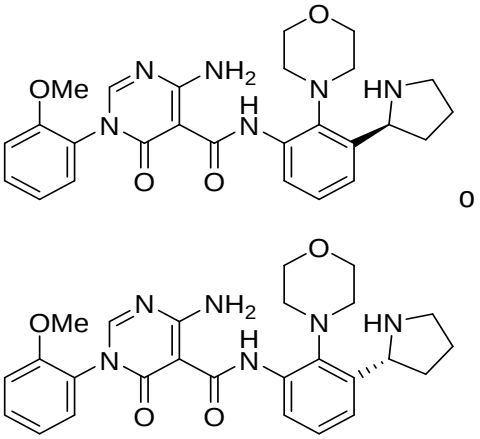
			
131	1	477	
132	1	490	 o 
133	1	503	
134	1	490	 o 
135	1	519	 o 
136	1	477	 o

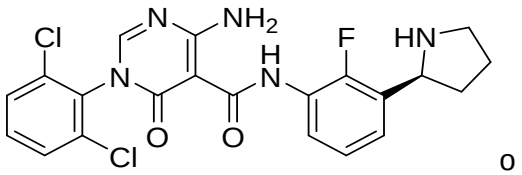
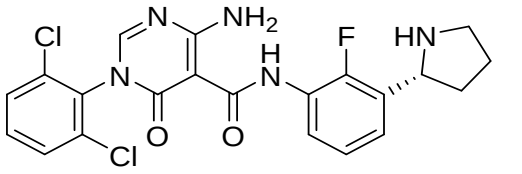
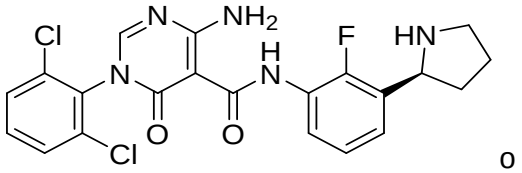
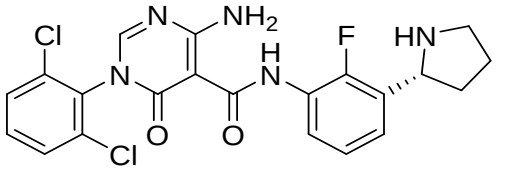
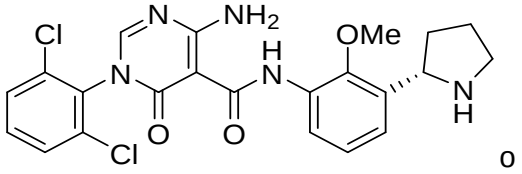
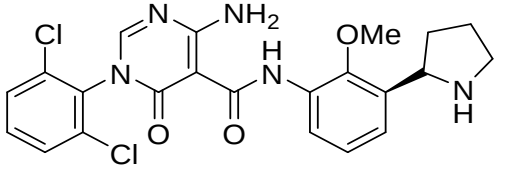
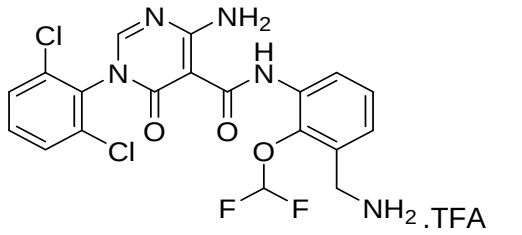
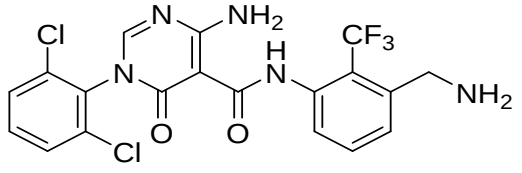
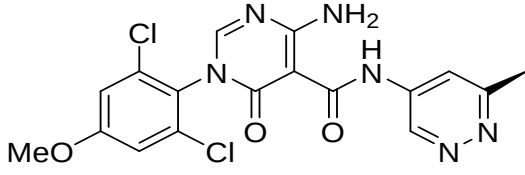
			
137	1	463	 o 
138	1	482	
139	1	489	 o 
140	1	507	 o 
141	1	507	 o 

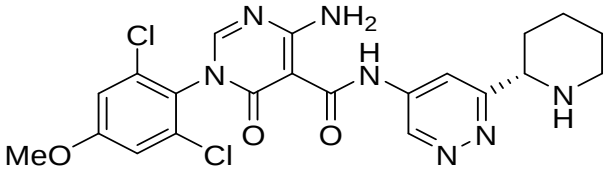
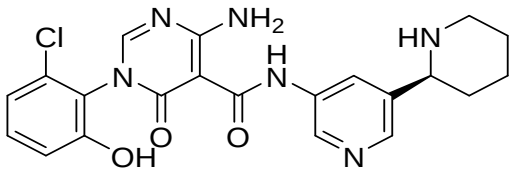
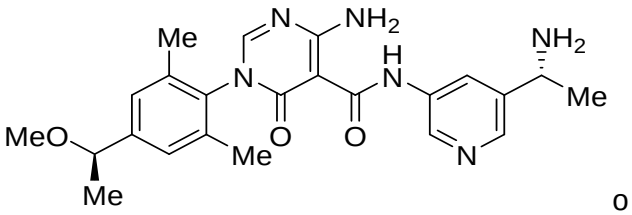
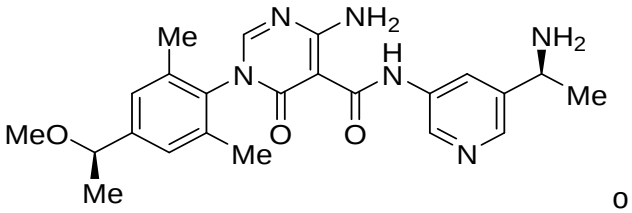
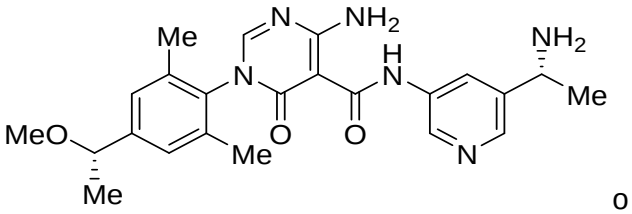
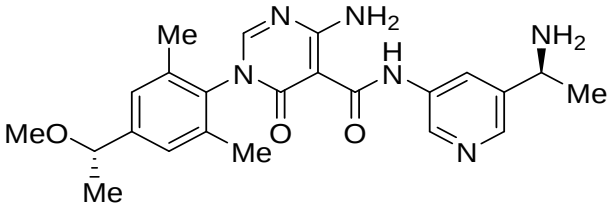
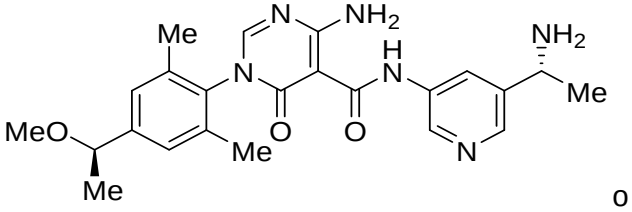
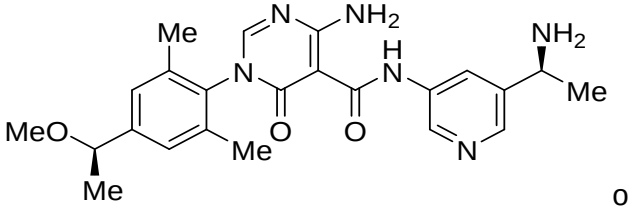
142	1	464	
143	1	513	
144	1	443	
145	1	433	
146	1	447	
147	1	393	

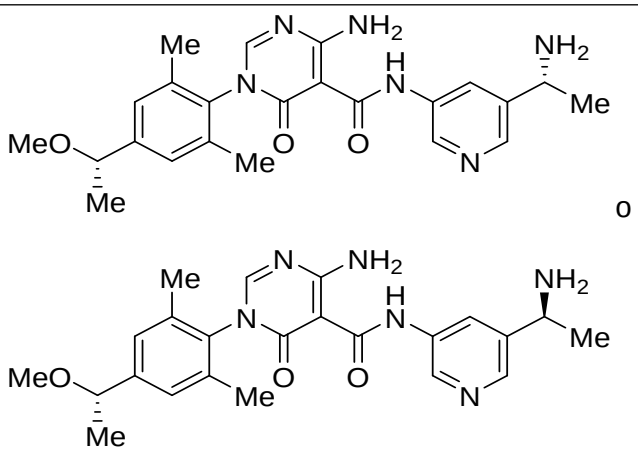
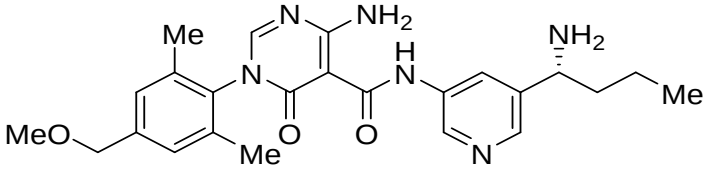
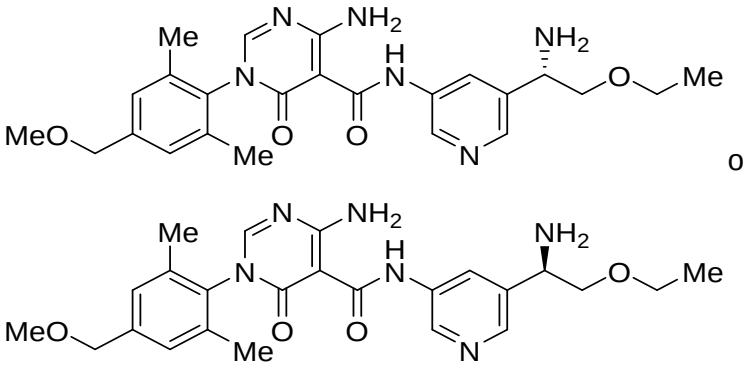
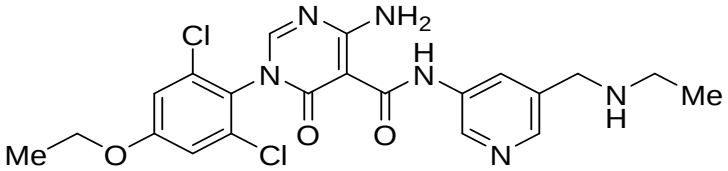
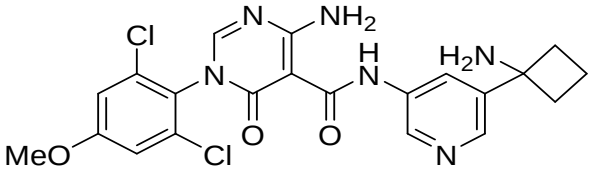
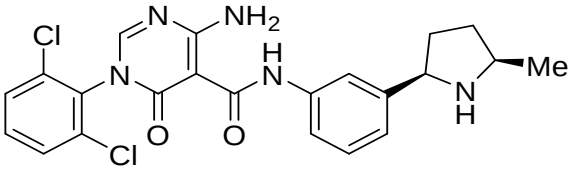
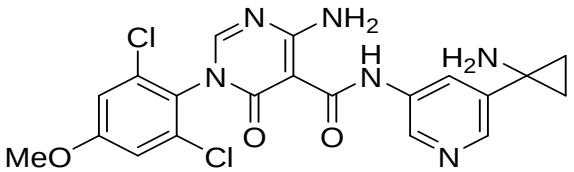
			
148	1	461	 o 
149	1	463	
150	1	487	 o 
151	1	487	 o 
152	1	460	
153	1	434	 o

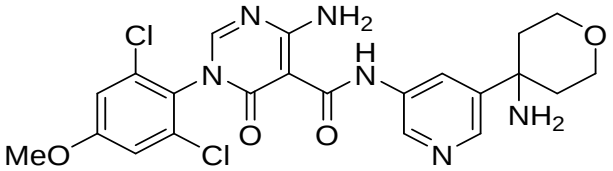
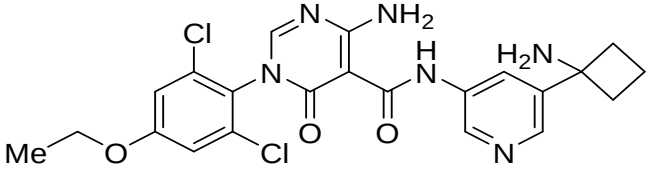
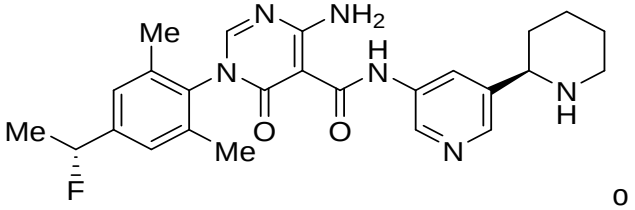
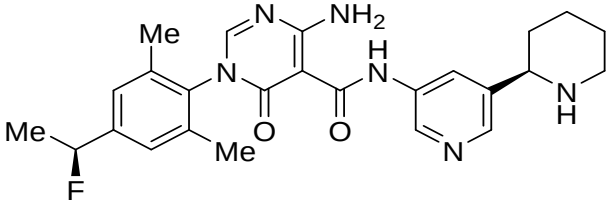
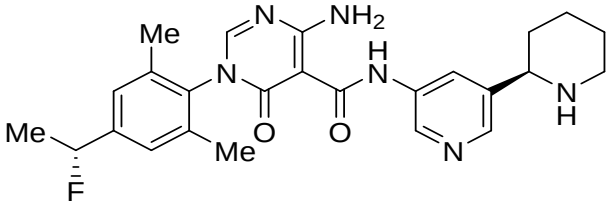
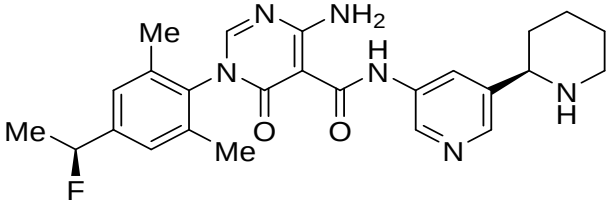
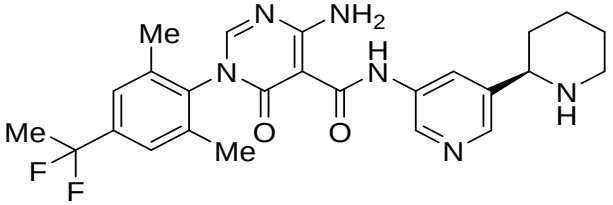
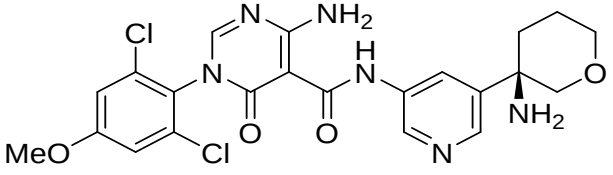
			
154	1	483	
155	1	425	 o 
156	1	457	
157	1	449	
158	1	511	
159	1	478	 o 

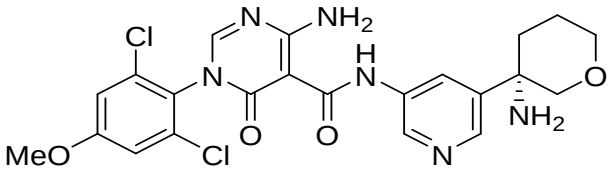
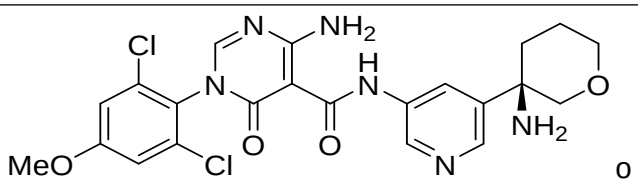
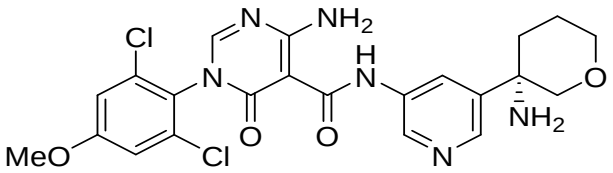
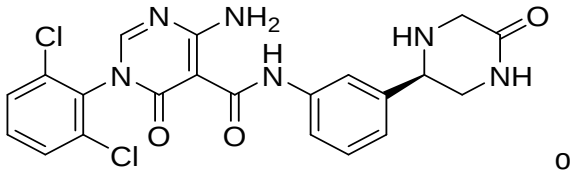
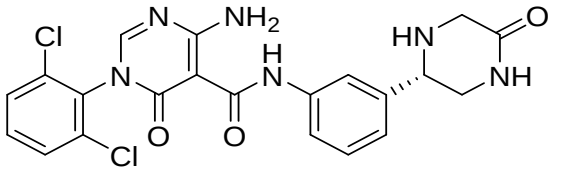
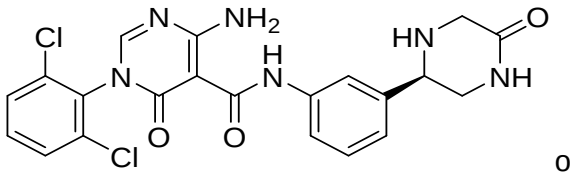
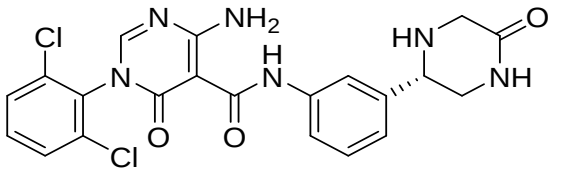
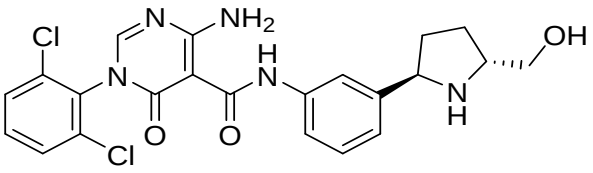
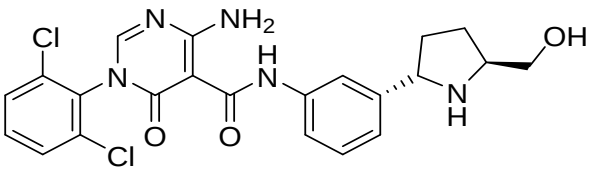
160	1	478	
161	1	437	
162	1	503	
163	1	479	
164	1	442	
165	1	555	
166	1	491	

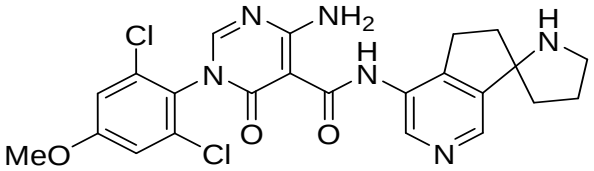
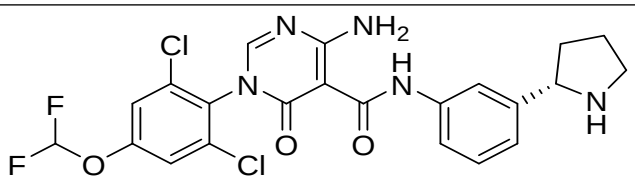
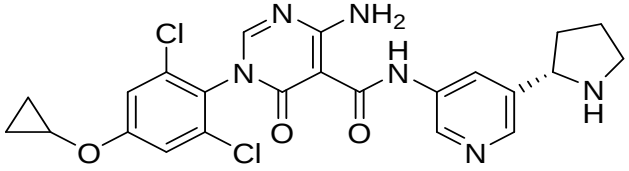
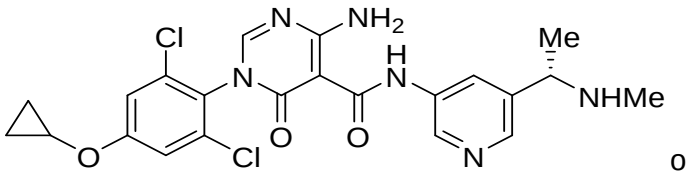
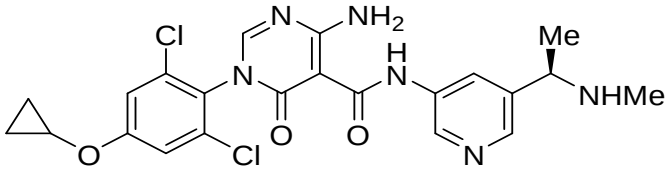
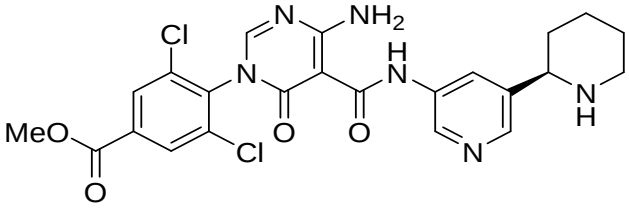
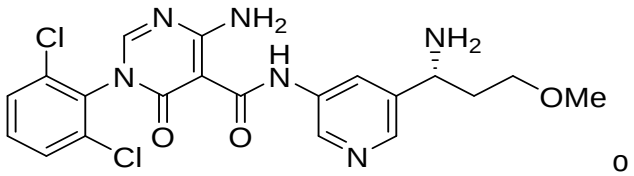
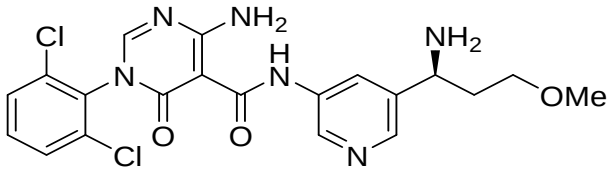
167	1		 o 
168	1	462	 o 
169	1		 o 
170	1	470	
171	1	472	
172	1	490	 o

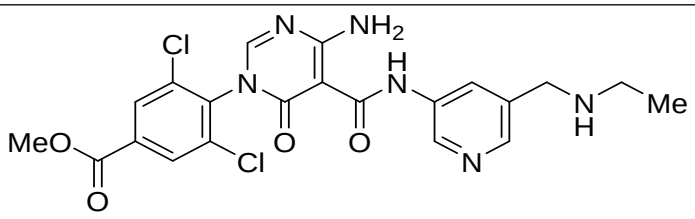
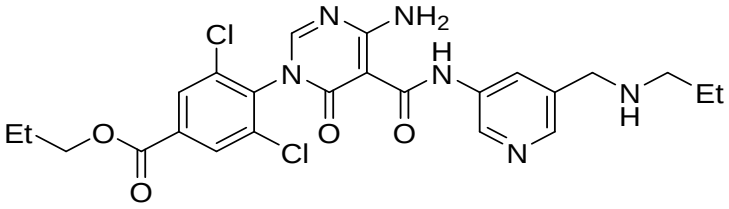
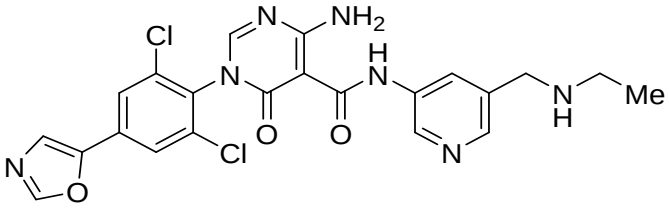
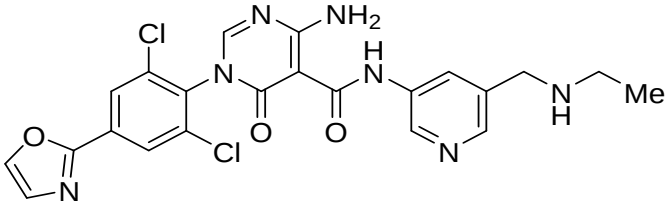
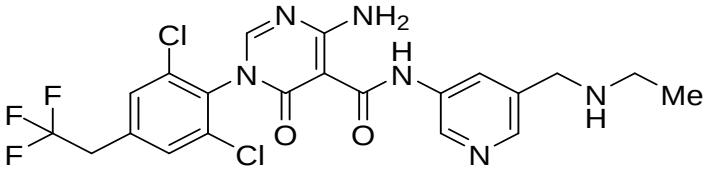
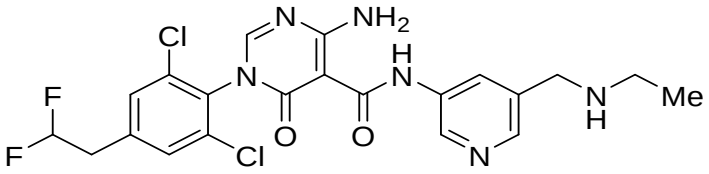
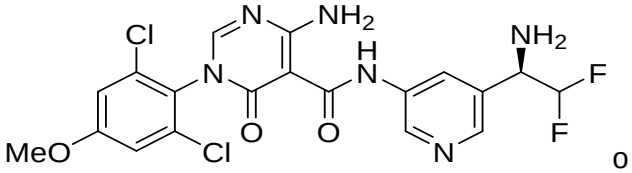
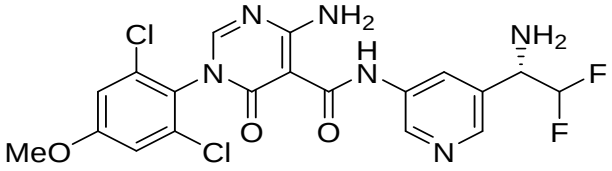
			
173	1	441	
174	1	437	 o  o  o 
175	1	437	 o  o

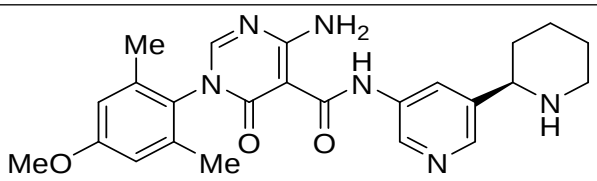
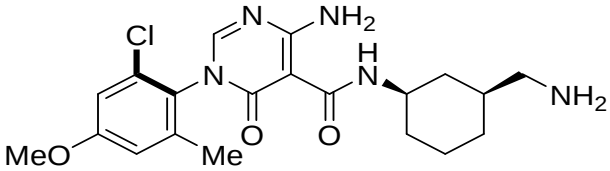
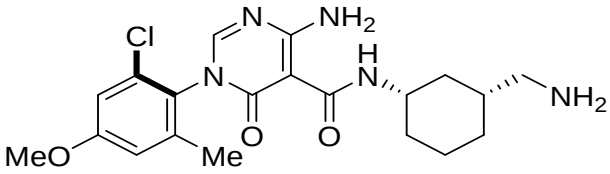
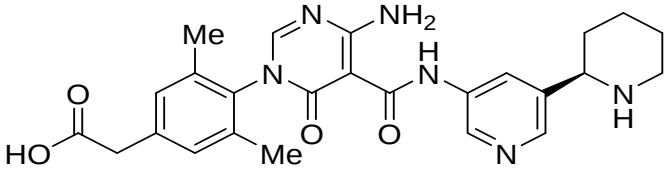
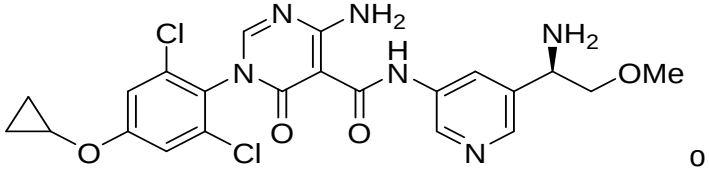
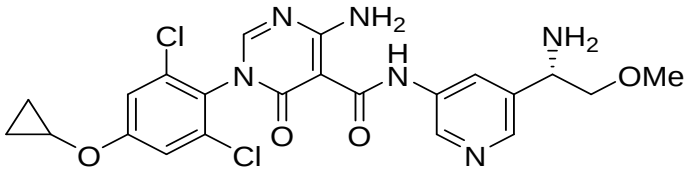
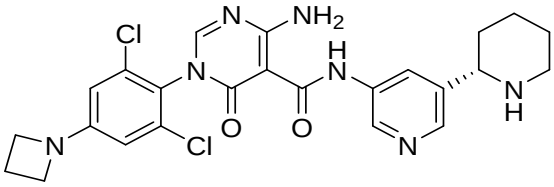
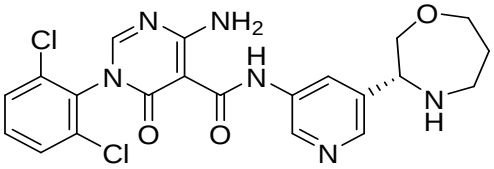
			
176	1	451	
177	1	467	
178	1	477	
179	1	475	
180	1	458	
181	1	461	

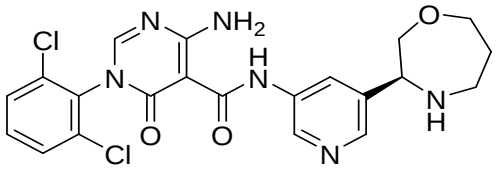
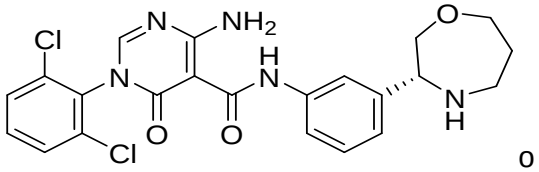
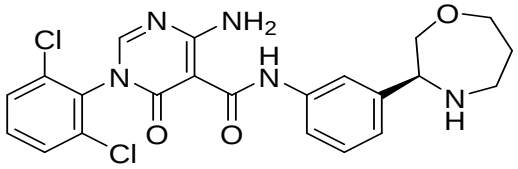
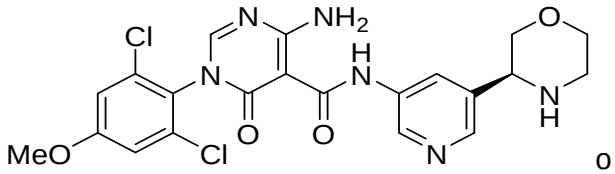
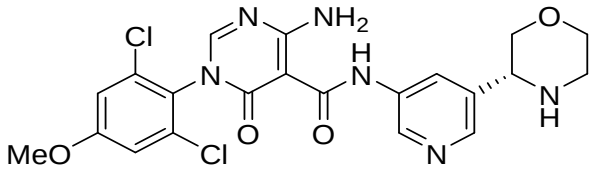
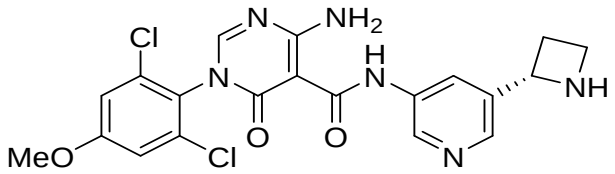
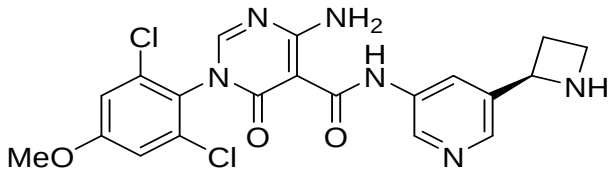
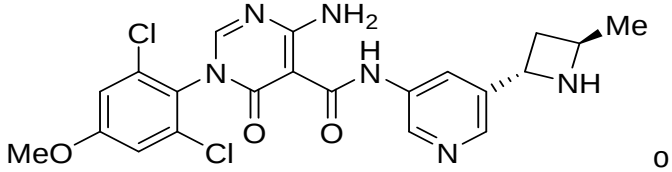
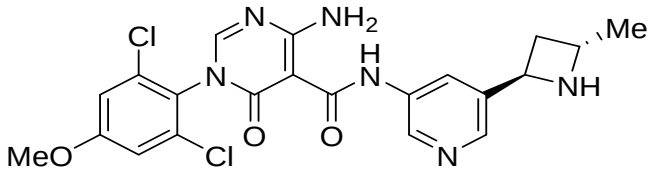
182	1	505	
183	1	489	
184	1	465	 o 
185	1	465	 o 
186	1	483	
187	1	505	 o

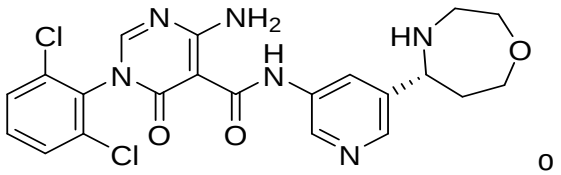
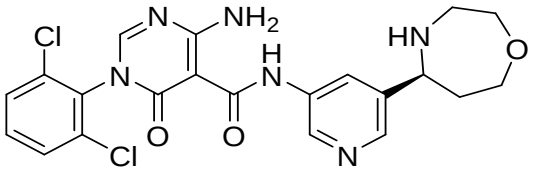
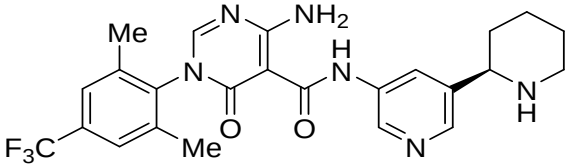
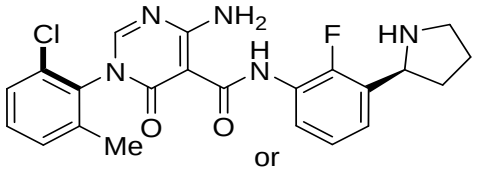
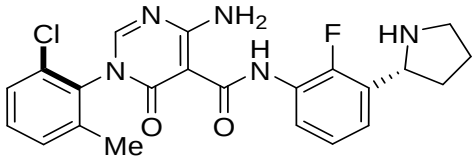
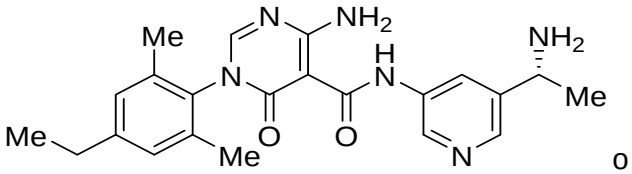
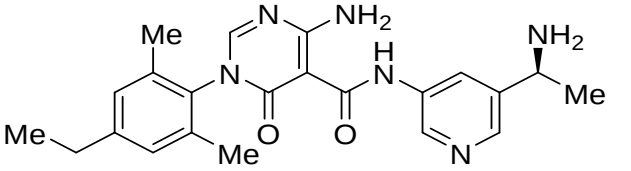
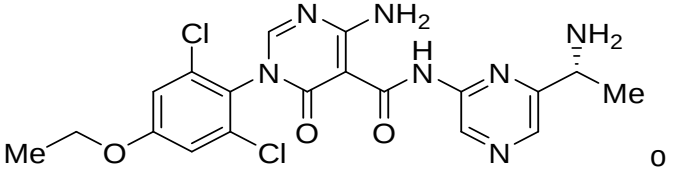
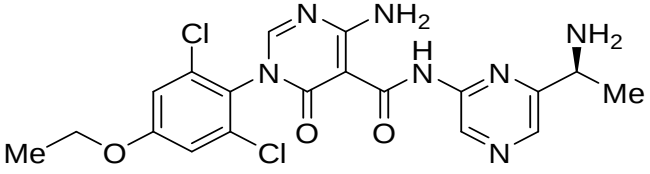
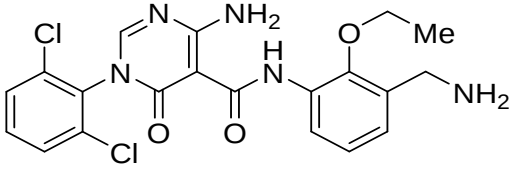
			
188	1	505	 o 
189	1	473	 o 
190	1	473	 o 
191	1	474	 o 

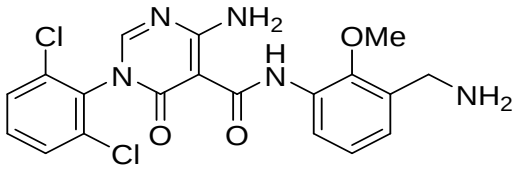
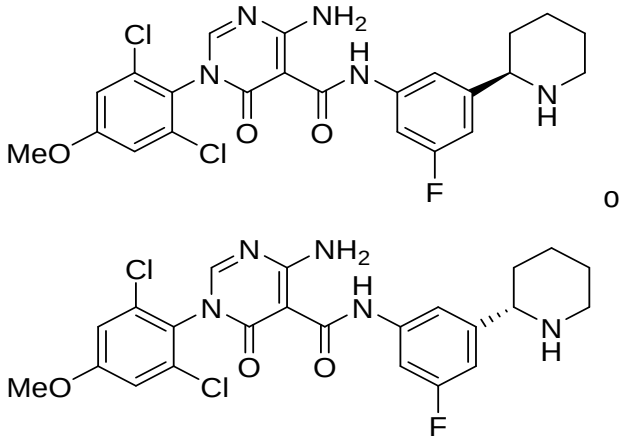
192	1	501	
193	1 y FGI	510	
194	1 y FGI	501	
195	1 y FGI	489	 o 
196	1 y FGI	517	
197	1	463	 o 

198	1 y FGI	491	
199	1	505	
200	1 y FGI	500	
201	1 y FGI	500	
202	1 y FGI	515	
203	1 y FGI	497	
204	1 y Desprotección	485	 o 

205	1 y FGI	449	
206	1 y Doble desprotección	420	 o 
207	1 y FGI	477	
208	1	505	 o 
209	1 y FGI	514	
210	1	476	 o

			
211	1	474	 o 
212	1	492	 o 
213	1	461	 o 
214	1	475	 o 

215	1	475	 o 
216	1	487	
217	1	442	 or 
218	1	407	 o 
219	1	464	 o 
220	1	448	

221	1 y FGI	434	
222	1	506	 o

Definiciones

Como se usa en la presente, la expresión «sal farmacéuticamente aceptable» hace referencia a sales farmacéuticas que, según el criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar una toxicidad, irritación y respuesta alérgica indeseadas, con una relación riesgo/beneficio correspondiente razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.* describen sales farmacológicamente aceptables en *J. Pharm. Sci.* (1977) 66:1-19. Los compuestos de las presentes enseñanzas con grupos básicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácido/s farmacéuticamente aceptable/s. Las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos descritos en la presente incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, fosfórico, nítrico y sulfúrico) y de ácidos orgánicos (tales como ácido acético, ácidos bencensulfónico, benzoico, metansulfónico y *p*-toluensulfónico). Los compuestos de las presentes enseñanzas con grupos ácidos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con base/s farmacéuticamente aceptable/s. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio).

El término «alquilo» usado solo o como parte de un grupo más grande, como «alcoxi», «hidroxialquilo» y similares, significa un radical hidrocarbonado monovalente alifático saturado de cadena lineal o ramificada. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo normalmente tiene de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo de C_1-C_6), alternativamente, de 1 a 3 átomos de carbono (alquilo de C_1-C_3). «Alquilo de C_1-C_6» significa un radical que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en

una disposición lineal o ramificada, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo y similares.

«Alcoxi» significa un radical alquilo unido mediante un átomo que se enlaza a oxígeno representado por –O-alquilo, en donde alquilo es según se definió anteriormente. Por ejemplo, «alcoxi de C_1-C_6» incluye metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, isopentoxi, isopropoxi y hexoxi.

«Alquinilo» se refiere a un grupo hidrocarbonado ramificado o no ramificado que contiene al menos un enlace triple. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquinilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquinilo incluyen, de modo no taxativo, etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-metilpropinilo, 2-metipropinilo, 3-metipropinilo y similares.

«Alquenilo» se refiere a un grupo hidrocarbonado ramificado o no ramificado que contiene al menos un doble enlace. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquenilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquenilo incluyen, de modo no taxativo, etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-metipropenilo y similares.

«Arilo», cuando se usa solo o como parte de otro grupo tal como aralquilo, se refiere a un hidrocarburo aromático de seis a 10 átomos en el anillo, como fenilo o naftilo.

El término «halógeno», «halo» o «hal» significa flúor o fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

«Cicloalquilo» significa un radical de anillo hidrocarbonado cíclico alifático saturado. A menos que se especifique lo contrario, un cicloalquilo tiene 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (cicloalquilo de C_3-C_8) (es decir, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10), alternativamente, 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (cicloalquilo de C_3-C_6) (es decir, 3, 4, 5 o 6), alternativamente, 3 a 5 átomos de carbono (cicloalquilo de C_3-C_5)(es decir, 3, 4 o 5). «Cicloalquilo de C_3-C_6» significa un radical que tiene de 3 a 6 átomos de carbono dispuestos en un anillo monocíclico. Un cicloalquilo de C_3-$_6$ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un cicloalquilo de C_3-C_5 incluye ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

El término «heterociclilo» se refiere a un radical de anillo no aromático monocíclico o bicíclico que contiene, a menos que se especifique lo contrario, de 3 a 12 o 3 a 8 átomos de anillo (es decir, «de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 eslabones») seleccionados entre átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, nitrógeno cuaternario, nitrógeno oxidado (p. ej., NO); oxígeno; y azufre, lo que incluye sulfóxido y sulfona. Los heterociclos representativos incluyen piperidinilo, 1,4-oxazepanilo, azetidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperazin-2-onilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azepanilo y similares. En algunas modalidades, el heterociclilo es un anillo monocíclico saturado. En algunas modalidades, el heterociclilo es un anillo bicíclico saturado.

«Heteroarilo» se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico aromático de 4 a 12 eslabones, que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, S y NR^d, y en donde N se puede oxidar (p. ej., N(O)) o cuaternizarse, y S puede oxidarse opcionalmente a sulfóxido y sulfona. Un heteroarilo monocíclico tiene 5 o 6 átomos en el anillo, es decir, tiene de 5 a

6 eslabones. Ejemplos de heteroarilos monocíclicos de 5 a 6 eslabones incluyen, de modo no taxativo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo (o tienilo), imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, tetrazinilo y similares. Un heteroarilo bicíclico tiene 8 a 10 átomos en el anillo, es decir, tiene de 8 a 10 eslabones. Los ejemplos de heteroarilos bicíclicos de 8 a 10 eslabones incluyen, de modo no taxativo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo y similares.

El término «sustituido», ya sea precedido por el término «opcionalmente» o no, se refiere al remplazo de un sustituyente de hidrógeno en una estructura dada con un sustituyente distinto de hidrógeno. Así, por ejemplo, un alquilo sustituido es un alquilo en donde al menos un sustituyente distinto de hidrógeno está en lugar de un sustituyente de hidrógeno en el grupo alquilo. Para ilustrar, monofluoroalquilo es un alquilo sustituido con un sustituyente fluoro y difluoroalquilo es un alquilo sustituido con dos sustituyentes fluoro. Debería observarse que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada sustituyente distinto de hidrógeno puede ser idéntico o distinto (a menos que se exprese lo contrario).

Si un grupo se describe como «opcionalmente sustituido», el grupo puede ser (1) no sustituido o (2) sustituido.

Si un grupo se describe como opcionalmente sustituido con hasta una cantidad en particular de sustituyentes distintos de hidrógeno, ese grupo puede ser (1) no sustituido; o (2) sustituido por hasta esa cantidad en particular de sustituyentes distintos de hidrógeno o por hasta la cantidad máxima de posiciones sustituibles en el sustituyente, la que sea menor. Así, por ejemplo, si un grupo se describe como un cicloalquilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes distintos de hidrógeno, entonces cualquier cicloalquilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido con tantos sustituyentes distintos de hidrógeno como el cicloalquilo tiene posiciones sustituibles.

Los compuestos que tienen uno o más centros quirales pueden existir en diversas formas estereoisoméricas, es decir, cada centro quiral puede tener una configuración *R* o *S* o puede ser una mezcla de ambos.Los estereoisómeros son compuestos que difieren solo en su disposición espacial.Los estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoisómeras y enantioméricas de un compuesto.Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí.Los diastereómeros son estereoisómeros que tienen dos o más centros quirales que no son idénticos y no son imágenes especulares entre sí.

Cuando la configuración estereoquímica en un centro quiral en un compuesto que tiene uno o más centros quirales se representa por su nombre químico (p.ej., cuando la configuración se indica en el nombre químico por «*R*» o «*S*») o estructura (p.ej., la configuración se indica mediante enlaces en «cuña»), el enriquecimiento de la configuración indicada con respecto a la configuración opuesta es superior al 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % (excepto cuando la designación «rac» o «racemato» acompaña a la estructura o nombre, como se explica en los dos párrafos siguientes).El «enriquecimiento de la configuración indicada en relación con la configuración

opuesta» es un porcentaje molar y se determina dividiendo el número de compuestos con la configuración estereoquímica indicada en el/los centro/s quiral/es por el número total de todos los compuestos con la misma o configuración estereoquímica opuesta en una mezcla.

Cuando la configuración estereoquímica en un centro quiral en un compuesto se representa mediante un nombre químico (p.ej., cuando la configuración se indica en el nombre con «*R*» o «*S*») o estructura (p.ej., la configuración se indica mediante enlaces en «cuña») y la designación «rac» o «racemato» acompaña a la estructura o se designa en el nombre químico, se pretende una mezcla racémica.

Cuando dos o más estereoisómeros se representan por sus nombres químicos o estructuras, y los nombres o estructuras están conectados por «o», se refiere a uno u otro de los dos o más estereoisómeros, pero no a ambos.

Cuando un compuesto divulgado que tiene un centro quiral se representa mediante una estructura sin mostrar una configuración en ese centro quiral, se pretende que la estructura abarque el compuesto con la configuración *S* en ese centro quiral, el compuesto con la configuración *R* en ese centro quiral, o el compuesto con una mezcla de configuración *R* y *S* en ese centro quiral.Cuando un compuesto divulgado que tiene un centro quiral se representa mediante el nombre químico sin indicar una configuración en ese centro quiral con «*S*» o «*R*», se pretende que el nombre abarque el compuesto con la configuración *S* en ese centro quiral, el compuesto con la configuración *R* en ese centro quiral, o el compuesto con una mezcla de la configuración *R* y *S* en ese centro quiral.

Una mezcla racémica significa una mezcla del 50 % de un enantiómero y el 50 % de su enantiómero correspondiente. Las presentes enseñanzas abarcan todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas y racémicas, y mezclas diastereoméricas de los compuestos descritos en la presente.

Las mezclas enantioméricas y diastereoisómeras se pueden resolver en los enantiómeros o estereoisómeros que los componen mediante métodos conocidos, como la cromatografía de gases en fase quiral, la cromatografía líquida de alta resolución en fase quiral, la cristalización del compuesto como un complejo salino quiral o la cristalización del compuesto en un disolvente quiral.Los enantiómeros y diastereómeros también se pueden obtener a partir de intermedios, reactivos y catalizadores diastereómeros o enantiómeros puros mediante métodos sintéticos asimétricos conocidos.

«Pico 1» o «primer isómero de elución» en la sección Experimentación se refiere a un compuesto de producto de reacción previsto obtenido de una separación/purificación por cromatografía que eluye antes que un segundo compuesto de producto de reacción previsto de la misma reacción anterior. El segundo compuesto del producto deseado se denomina «pico 2» o «segundo isómero de elución».

Cuando un compuesto se designa con un nombre o estructura que indica un único enantiómero, a menos que se indique lo contrario, el compuesto es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % ópticamente puro (también denominado «enantioméricamente puro»).La pureza óptica es

el peso en la mezcla del enantiómero nombrado o representado dividido por el peso total en la mezcla de ambos enantiómeros.

Cuando la estereoquímica de un compuesto divulgado se nombra o representa por estructura, y la estructura nombrada o representada abarca más de un estereoisómero (p.ej., como en un par diastereoisómero), debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario, se incluye uno de los estereoisómeros abarcados o cualquier mezcla de los estereoisómeros abarcados.Debe entenderse además que la pureza estereoisomérica de los estereoisómeros mencionados o representados es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso. La pureza estereoisomérica en este caso se determina dividiendo el peso total en la mezcla de los estereoisómeros abarcados por el nombre o la estructura entre el peso total en la mezcla de todos los estereoisómeros.

El número de átomos de carbono en un grupo se especifica en la presente mediante el afijo «C_x-C_{xx}», donde x y xx son enteros. Por ejemplo, «alquilo de C_1-C_3» es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

El sufijo «ilo» al final de un nombre químico indica que el grupo nombrado está unido a la molécula en un punto, es decir, es monovalente. El sufijo «eno» al final de un nombre químico indica que el grupo nombrado está unido a la molécula en dos puntos, es decir, es bivalente.

Métodos de uso

Los compuestos de la divulgación son inhibidores de GSK3, más específicamente, inhibidores de GSK3α. El uso de la palabra «inhibidor» significa que un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este inhibe la actividad de GSK3 (p. ej., GSK3α). Por «inhibir» en la presente se entiende disminuir la actividad de la enzima diana en comparación con la actividad de esa enzima en ausencia del inhibidor. En algunas alternativas, el término «inhibir» significa una disminución de GSK3 (p. ej., actividad de GSK3α) de al menos 5 %, al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 79 %, al menos 80 %, al menos 90 % o al menos 95 %. En otras alternativas, inhibir significa una disminución de la actividad de GSK3α del 5 % al 25 %, del 25 % al 50 %, del 50 al 70 %, del 75 al 100 %. En algunas modalidades, inhibir significa una disminución de la actividad de GSK3 (p. ej., actividad de GSK3α) de alrededor del 95 % al 100 %, p. ej., una disminución de la actividad del 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %. Tales disminuciones se pueden medir usando una variedad de técnicas que serían reconocibles por un experto en la técnica, incluidos ensayos de cinasa in vitro.

Los compuestos de la divulgación son inhibidores selectivos de GSK3α. Como se usa en la presente, un «inhibidor selectivo de GSK3α» se refiere a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este que tiene la capacidad de inhibir selectivamente la cinasa de GSK3α por sobre otras dianas. Más específicamente, un inhibidor selectivo de GSK3α tiene la capacidad de inhibir selectivamente GSK3α por sobre otra cinasa. Un inhibidor selectivo de GSK3α tiene la capacidad de reducir selectivamente la actividad de transducción específica en relación con la actividad de

transducción inespecífica, mediante interacción directa o indirecta con la diana. La capacidad de actuar selectivamente sobre GSK3α con un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, proporciona ventajas en términos de potencia mejorada, menor actividad inespecífica y una mayor probabilidad de éxito clínico en comparación con un compuesto o sal no selectivo. Un inhibidor de GSK3α que inhibe selectivamente GSK3α puede tener una actividad que es al menos 2 veces en relación con otra cinasa (p. ej., al menos 10 veces; al menos 15 veces; al menos 20 veces; al menos 30 veces; al menos 40 veces; al menos 50 veces; al menos 60 veces; al menos 70 veces; al menos 80 veces; al menos 90 veces; al menos 100 veces; al menos 125 veces; al menos 150 veces; al menos 175 veces o al menos 200 veces. En algunas alternativas, un inhibidor selectivo de GSK3α exhibe una selectividad al menos 15 veces mayor que otra cinasa, p. ej., GSK3β. En algunas alternativas, los inhibidores selectivos de GSK3α son selectivos para GSK3β.

La divulgación proporciona métodos para modular (p. ej., inhibir) la actividad de GSK3 (más específicamente GSK3α) en un paciente que lo necesita, dicho método comprende administrar al paciente un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para la administración terapéutica para potenciar, estimular y/o aumentar la inmunidad en pacientes que lo necesitan, p. ej., en pacientes que padecen cáncer o pacientes con infección viral, diabetes, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos del CNS.

En algunos casos, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para la administración terapéutica con el fin de potenciar al menos uno de entre activación, sensibilización, migración, proliferación, supervivencia y actividad citolítica de los linfocitos T con respecto a antes de la administración. En determinados aspectos, la activación de los linfocitos T se está caracterizada por niveles mejorados de producción de IL-2, IFN-gamma o granzima B por parte de los linfocitos T o marcadores de superficie con respecto a antes de la administración del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos casos, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para la administración terapéutica con el fin de potenciar la diferenciación de linfocitos T hacia fenotipos citotóxicos/agotados. En algunos casos, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para modular los niveles de fosforilación, estabilidad y actividad de factores de transcripción de la vía inmunitaria, como NFAT y c-Jun. En algunos casos, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para modular la vía de la autofagia tanto en células tumorales como inmunitarias.

En algunos casos, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para disminuir el reclutamiento, la infiltración y la diferenciación de monocitos, macrófagos asociados a tumores y células supresoras derivadas de mieloides. En algunos casos, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para modular los linfocitos T reguladores. En algunos casos, los compuestos de la divulgación, o sales

farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para potenciar la función citotóxica de los linfocitos NK. En algunos casos, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para potenciar la secreción de citocinas inflamatorias por tipos de células inmunitarias distintos de los linfocitos T. En algunos casos, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, inhiben indirectamente el crecimiento de células cancerosas mediante la modulación del microambiente tumoral. En algunos casos, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para la sensibilización de la respuesta inmunitaria (es decir, vacunas) a tumores o virus para potenciar o generar inmunidad antiviral/antitumoral. En un caso, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para mejorar o potenciar la respuesta a una vacuna (tal como una vacuna contra el cáncer o una vacuna personalizada contra el cáncer (PCV, por su sigla en inglés)) o un tratamiento con linfocitos T-CAR.

Métodos para tratar una enfermedad o trastorno que responde a la inhibición de la actividad de GSK3 (p. ej., GSK3α) puede incluir administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Por ejemplo, la enfermedad o el trastorno es un cáncer. El término «cáncer» abarca todas las formas de cáncer, lo que incluye, de modo no taxativo, todas las formas de carcinoma, melanomas, blastomas, sarcomas, linfomas y leucemias. En algunas modalidades, el cáncer incluye formas metastásicas. De manera adicional, la divulgación incluye neoplasias malignas refractarias o recurrentes cuyo crecimiento puede inhibirse usando los compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de estos. Para los usos descritos en la presente, cualquiera de los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se puede usar solo o en combinación con otros agentes terapéuticos.

En algunas modalidades, el tratamiento produce una respuesta sostenida en el sujeto después de la suspensión del tratamiento. «Respuesta sostenida» se refiere al efecto sostenido sobre la reducción del crecimiento tumoral después de la suspensión de un tratamiento. Por ejemplo, el tamaño del tumor puede permanecer igual o menor en comparación con el tamaño al comienzo de la fase de administración. En algunas modalidades, la respuesta sostenida tiene una duración al menos igual que la duración del tratamiento, al menos 1,5, 2,0, 2,5 o 3,0 veces la duración del tratamiento.

Los métodos de tratamiento divulgados en la presente pueden producir una respuesta parcial o completa. Como se usa en la presente, «respuesta completa» o «CR» (por su sigla en inglés) hacen referencia a la desaparición de todas las lesiones diana, «respuesta parcial» o «PR» (por su sigla en inglés) hacen referencia a una reducción de al menos el 30 % de la suma de los diámetros mayores (SLD, por su sigla en inglés) de las lesiones diana, con la SLD inicial como referencia; y «enfermedad estable» o «SD» (por su sigla en inglés) hacen referencia a una reducción insuficiente de las lesiones diana para que califique como PR y un aumento insuficiente para calificar como PD, con la menor SLD desde el inicio del tratamiento como referencia. Como se usa en la presente,

«tasa de respuesta global» (ORR, por su sigla en inglés) se refiere a la suma de la tasa de respuesta completa (CR) y la tasa de respuesta parcial (PR).

Los métodos de tratamiento divulgados en la presente pueden conducir a un aumento en la supervivencia sin progresión y la supervivencia global del sujeto al que se le administra el inhibidor selectivo de GSK3α. Como se usa en la presente, «supervivencia sin progresión» (PFS, por su sigla en inglés) hace referencia al período de tiempo durante el tratamiento y posterior a este en el que la enfermedad que se trata (p. ej., cáncer) no empeora. La supervivencia libre de progresión puede incluir la cantidad de tiempo en que los pacientes han experimentado una respuesta completa o parcial, así como la cantidad de tiempo en que los pacientes han experimentado una enfermedad estable.

Como se usa en la presente, «supervivencia global» (OS, por su sigla en inglés) hace referencia al porcentaje de sujetos en un grupo que probablemente se encuentre con vida luego de un período de tiempo particular.

Otros cánceres incluyen, por ejemplo, cáncer de glándulas sudoríparas, tumor del eje espinal, cáncer de pecho y cánceres inducidos por el medio ambiente, incluidos los inducidos por asbesto. En algunas modalidades, el cáncer que se puede tratar usando los compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de estos, incluye, de modo no taxativo, un tumor sólido avanzado con un fenotipo inflamado. En algunas modalidades, un tumor sólido inflamado es un cáncer con carga mutacional del tumor elevada (TMB-H, por su sigla en inglés). En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga (incluido el carcinoma urotelial y cáncer de vejiga sin invasión muscular (NMIBC, por su sigla en inglés) de alto riesgo que no responde al bacilo de Calmette y Guérin (BCG)), cáncer de mama (incluido el cáncer de mama triple negativo), cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio, carcinoma cutáneo de células escamosas, cáncer gastroesofágico (incluido el carcinoma gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y carcinoma de células escamosas de esófago), carcinoma hepatocelular, leucemia (incluida la leucemia mielógena aguda (AML, por su sigla en inglés)), cáncer de pulmón (incluido el mesotelioma pleural maligno, el carcinoma broncopulmonar no microcítico (NSCLC, por su sigla en inglés) y el carcinoma microcítico de pulmón (SCLC, por su sigla en inglés)), melanoma (incluido el melanoma metastásico), linfoma (incluido el linfoma de Hodgkin, el linfoma no hodgkiniano (NHL, por su sigla en inglés, incluido el linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL, por su sigla en inglés)) y linfoma mediastínico primario de linfocitos B grandes), carcinoma de células de Merkel, cáncer con inestabilidad de los microsatélites elevada (MSI-H, por su sigla en inglés), cáncer con alteración de la vía reparadora (dMMR, por su sigla en inglés), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por su sigla en inglés), cáncer con carga mutacional del tumor elevada (TMB-H) y cáncer de útero. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en AML, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio, cáncer gastroesofágico, carcinoma hepatocelular, melanoma, NHL, NSCLC, cáncer de

ovario, carcinoma de células renales, SCLC y SCCHN. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer gastroesofágico, carcinoma hepatocelular, melanoma maligno, NSCLC, carcinoma de células renales y SCCHN. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma hepatocelular, melanoma, NSCLC, SCLC y carcinoma urotelial. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en melanoma, NSCLC y carcinoma urotelial.

En algunas modalidades, las enfermedades y trastornos que se pueden tratar con los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, incluyen, de modo no taxativo, cáncer hematológico, sarcomas, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer del tracto genitourinario, cáncer de hígado, cáncer óseo, cáncer del sistema nervioso, cáncer ginecológico y cáncer de piel.

Los ejemplos de cáncer hematológico incluyen, por ejemplo, linfomas y leucemias tales como leucemia linfoblástica aguda (ALL, por su sigla en inglés), AML, leucemia promielocítica aguda (APL, por su sigla en inglés), leucemia linfocítica crónica (CLL, por su sigla en inglés), leucemia mielógena crónica (CML, por su sigla en inglés), DLBCL, linfoma de células del manto, linfoma no hodgkiniano (NHL), lo que incluye linfoma mediastínico primario de linfocitos B grandes (PMBCL, por su sigla en inglés), NHL reincidente o refractario, linfoma primario del CNS y folicular recurrente, linfoma de Hodgkin, enfermedades mieloproliferativas, lo que incluye mielofibrosis primaria (PMF, por su sigla en inglés), policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET, por su sigla en inglés), síndrome mielodisplásico (MDS, por su sigla en inglés), linfoma linfoblástico agudo de linfocitos T (T-ALL, por su sigla en inglés), mieloma múltiple, linfoma cutáneo de linfocitos T, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma mielogénico crónico y linfoma de Burkitt.

Los ejemplos de sarcomas incluyen, por ejemplo, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rabdomioma, rabdosarcoma, fibroma, lipoma, hamartoma, sarcoma de tejidos blandos y teratoma.

Los ejemplos de cáncer del tracto respiratorio incluyen, por ejemplo, carcinoma broncopulmonar no microcítico (NSCLC), carcinoma microcítico de pulmón, cáncer epidermoide, carcinoma broncogénico, lo que incluye de células escamosas, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma, carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso, mesotelioma y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cáncer gastrointestinal incluyen, por ejemplo, cánceres del esófago, lo que incluye carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma y linfoma; del estómago, lo que incluye carcinoma, linfoma y leiomiosarcoma; del páncreas, lo que incluye adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides y vipoma; del intestino delgado, lo que incluye adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma y fibroma; del intestino grueso, lo que incluye adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma velloso, hamartoma y leiomioma; del colon; y de la vesícula biliar, lo que incluye adenocarcinoma; y adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal y difuso, carcinoma de

recto, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal (CRC, por su sigla en inglés) hereditario no polipósico.

Los ejemplos de cáncer del tracto genitourinario incluyen, por ejemplo, cánceres del riñón, lo que incluye adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], carcinoma de células renales, carcinoma urotelial, tumor de células yuxtaglomerulares (reninoma), angiomiolipoma, oncocitoma renal, carcinoma de los conductos de Bellini, sarcoma de células claras del riñón y nefroma mesoblástico; glándula suprarrenal; pelvis renal; vejiga, lo que incluye carcinoma de células de transición, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, sarcoma y carcinoma de células pequeñas; uretra, lo que incluye carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición y adenocarcinoma; próstata, lo que incluye adenocarcinoma, sarcoma y carcinoma; testículos, lo que incluye seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides y lipoma; pene; y páncreas.

Los ejemplos de cáncer de hígado incluyen, por ejemplo, hepatoma, lo que incluye carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, cáncer de las vías biliares y hemangioma.

Los ejemplos de cáncer óseo incluyen, por ejemplo, sarcoma osteogénico, fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno, lo que incluye sarcoma de células reticulares, mieloma múltiple, cordoma de tumor maligno de células gigantes, osteocondroma, lo que incluye exostosis osteocartilaginosa, condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes.

Los ejemplos de cáncer del sistema nervioso incluyen, por ejemplo, cáncer del cráneo, lo que incluye hemangioma, granuloma, xantoma, e osteítis deformante; de las meninges, lo que incluye meningioma, meningiosarcoma y gliomatosis; del cerebro, lo que incluye meduoblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), tumor neuroectodérmico, glioblastoma, glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos, glioma hipotalámico y del tronco cerebral; y médula espinal, lo que incluye neurofibroma, meningioma, glioma y sarcoma; así como neuroblastoma y enfermedad de Lhermitte-Duclos.

Los ejemplos de cáncer ginecológico incluyen, por ejemplo, cáncer de útero, lo que incluye el carcinoma de endometrio; cuello uterino, lo que incluye carcinoma cervicouterino, displasia de cuello uterino pretumoral, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células pequeñas, tumor neuroendocrino, carcinoma de células vítreas y adenocarcinoma villoglandular; ovarios, lo que incluye el carcinoma de ovario (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado, tumor endometroide, carcinoma seroso de alto grado (HGSC, por su sigla en inglés) o cáncer de ovario seroso de alto grado (HGSOC, por su sigla en inglés)), tumores de células de la granulosa-teca, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno y arrenoblastoma; vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma y

melanoma; vagina, lo que incluye, carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas y sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrionario); labios vaginales; y trompas de Falopio.

Los ejemplos de cáncer de piel incluyen, por ejemplo, melanoma, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel de células de Merkel, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, por ejemplo, cáncer de mama ER+/HER2-, cáncer de mama triple negativo (TNBC), carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cáncer de cabeza y cuello incluyen, por ejemplo, glioblastoma, melanoma, rabdosarcoma, linfosarcoma, osteosarcoma, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, cáncer oral, cáncer de garganta, lo que incluye cáncer orofaríngeo, cáncer de laringe, cáncer nasofaríngeo, cáncer nasal y paranasal, cáncer de glándulas salivales, cáncer de boca, cáncer de ojos, neuroma acústico, adenoma hipofisario, hipofaringe y cáncer de tiroides (medular y papilar) y paratiroides.

Otros cánceres incluyen, por ejemplo, cáncer de glándulas sudoríparas, tumor del eje espinal, cáncer de pecho y los cánceres inducidos por el medio ambiente, incluidos los inducidos por asbesto.

En algunos casos, la enfermedad o trastorno que se puede tratar usando los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, es una infección viral, tal como la infección causada por el virus de la hepatitis B (HBV, por su sigla en inglés), el virus de la hepatitis C (HCV, por su sigla en inglés), el virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés), citomegalovirus (CMV), virus del herpes simple (HSV, por su sigla en inglés), virus de Epstein-Barr (EBV, por su sigla en inglés), virus de la varicela zóster, virus coxsackie y el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV, por su sigla en inglés).

Politerapias

Los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más antineoplásicos para el tratamiento del cáncer, donde la combinación no causa efectos adversos inaceptables. En algunas modalidades, los otros antineoplásicos son agentes inmunoncológicos, antineoplásicos que son inhibidores de enzimas/proteínas/receptores, radiación o quimioterapia.

Los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden coformular con un agente inmunoncológico. Los agentes inmunoncológicos incluyen, por ejemplo, un fármaco de molécula pequeña, anticuerpo, u otra molécula pequeña o biológica. Los ejemplos de agentes inmunoncológicos biológicos incluyen, de modo no taxativo, vacunas, anticuerpos y citocinas contra el cáncer. En un aspecto, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En otro aspecto, el anticuerpo monoclonal es humanizado o humano. En otro aspecto, el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico.

En un aspecto, el agente inmunoncológico es (i) un agonista de un receptor estimulador (incluido

un coestimulador) o (ii) un antagonista de una señal inhibidora (incluido una coinhibidora) en linfocitos T, ambos de los cuales producen la amplificación de las respuestas de linfocitos T específicas al antígeno (a menudo denominados reguladores del punto de control inmunitario).

Algunas de las moléculas estimuladoras e inhibidoras son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF). Una familia importante de ligandos unidos a la membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia B7, que incluye B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) y B7-H6. Otra familia de ligandos unidos a la membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia de moléculas TNF que se unen a miembros afines de la familia de receptores TNF, que incluye CD40 y CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fnl4, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTfiR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2,TNFRl, linfotoxina α/TNPβ, TNFR2, TNF a, LT R, linfotoxina a 1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

En un aspecto, las respuestas de linfocitos T pueden estimularse mediante una combinación de un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más de (i) un antagonista de una proteína que inhibe la activación de linfocitos T (p. ej., inhibidores del punto de control inmunitario), tales como CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectina 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectina-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 y TIM-4, y (ii) un agonista de una proteína que estimula la activación de linfocitos T, tales como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD28H.

En un aspecto, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden administrar en combinación con al menos otro inhibidor del punto de control inmunitario.

En otros aspectos, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden administrar para el tratamiento de NSCLC resistente a inhibidores del punto de control inmunitario, incluso cuando el sujeto es refractario o tuvo una respuesta parcial a un tratamiento con platino y/o paclitaxel y/o docetaxel. Opcionalmente, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden administrar en combinación con al menos otro antineoplásico, tal como tratamientos con paclitaxel, docetaxel o platino. En algunos aspectos, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden administrar después de un tratamiento con platino, como tratamiento de segunda o tercera línea. Los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden administrar para el tratamiento de NSCLC de primera línea que expresa elevada PD-L1 (≥50 % de puntuación de proporción tumoral (TPS, por su sigla en inglés)), EGFR de tipo salvaje o ALK de tipo salvaje.

Otros agentes que se pueden combinar con compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, para el tratamiento del cáncer incluyen antagonistas de

receptores inhibidores en linfocitos NK o agonistas de receptores activadores en linfocitos NK. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación se pueden combinar con antagonistas de KIR, como lirilumab.

Aun otros agentes para las politerapias incluyen agentes que inhiben o agotan los macrófagos o monocitos, que incluyen, de modo no taxativo, antagonistas de CSF-1R, como anticuerpos antagonistas de CSF-1R, lo que incluye RG7155 o FPA-008.

En otro aspecto, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden usar con uno o más de agentes agonistas que ligan receptores coestimuladores positivos, agentes de bloqueo que atenúan la señalización a través de receptores inhibidores, antagonistas y uno o más agentes que aumentan sistémicamente la frecuencia de linfocitos T antitumorales, agentes que superan distintas vías inmunosupresoras dentro del microambiente tumoral (p. ej., bloquean la participación del receptor inhibidor (p. ej., interacciones PD-L1/PD-1), agotan o inhiben los Treg (p. ej., usando un anticuerpo monoclonal anti-CD25 (p. ej., daclizumab) o mediante reducción de microesferas anti-CD25 ex vivo), inhibe enzimas metabólicas como IDO, o revierte/previene la anergia o el agotamiento de los linfocitos T) y agentes que desencadenan la activación inmunitaria innata y/o la inflamación en los sitios tumorales.

En algunas modalidades, el agente inmunoncológico es un antagonista de CTLA-4, como un anticuerpo antagonista de CTLA-4. Los anticuerpos de CTLA-4 adecuados incluyen, por ejemplo YERVOY (ipilimumab) o tremelimumab. En otro aspecto, el agente inmunoncológico es un antagonista de PD-1, como un anticuerpo antagonista de PD-1. Los anticuerpos de PD-1 adecuados incluyen, por ejemplo, OPDIVO (nivolumab), KEYTRUDA (pembrolizumab) o MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). El agente inmunoncológico también puede incluir pidilizumab (CT-011), aunque se ha cuestionado su especificidad para la unión de PD-1. Otro enfoque para actuar sobre el receptor de PD-1 es la proteína recombinante compuesta por el dominio extracelular de PD-L2 (B7-DC) fusionado con la parte Fc de IgGI, llamada AMP-224.

En otro aspecto, el agente inmunoncológico es un antagonista de PD-L1, como un anticuerpo antagonista de PD-L1. Los anticuerpos de PD-L1 adecuados incluyen, por ejemplo, TECENTRIQ (atezolizumab) (RG7446; WO2010/077634), durvalumab (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) y MSB0010718C (WO2013/79174).

En otro aspecto, el agente inmunoncológico es un antagonista de LAG-3, como un anticuerpo antagonista de LAG-3. Los anticuerpos de LAG3 adecuados incluyen, por ejemplo, BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), o IMP-731 o IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273).

En otro aspecto, el agente inmunoncológico es un agonista de CD137 (4-1BB), como un anticuerpo agonista de CD137. Los anticuerpos de CD137 adecuados incluyen, por ejemplo, urelumab y PF-05082566 (W012/32433).

En otro aspecto, el agente inmunoncológico es un agonista de GITR, como un anticuerpo agonista de GITR. Los anticuerpos de GITR adecuados incluyen, por ejemplo, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116) y MK-4166 (WOI 1/028683).

En otro aspecto, el agente inmunoncológico es un antagonista de IDO. Los antagonistas de IDO adecuados incluyen, por ejemplo, INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), indoximod o NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WOl11/56652, W012/142237).

En otro aspecto, el agente inmunoncológico es un agonista de OX40, como un anticuerpo agonista de OX40. Los anticuerpos de OX40 adecuados incluyen, por ejemplo, MEDI-6383 o MEDI-6469. En otro aspecto, el agente inmunoncológico es un antagonista de OX40L, como un anticuerpo antagonista de OX40. Los antagonistas de OX40L adecuados incluyen, por ejemplo, RG-7888 (WO06/029879).

En otro aspecto, el agente inmunoncológico es un agonista de CD40, como un anticuerpo agonista de CD40. En aun otra modalidad, el agente inmunoncológico es un antagonista de CD40, como un anticuerpo antagonista de CD40. Los anticuerpos de CD40 adecuados incluyen, por ejemplo, lucatumumab o dacetuzumab.

En otro aspecto, el agente inmunoncológico es un agonista de CD27, como un anticuerpo agonista de CD27. Los anticuerpos de CD27 adecuados incluyen, por ejemplo, varlilumab.

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es MGA271 (a B7H3) (WOl 1/109400).

Los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden usar en combinación con antineoplásicos que son inhibidores de enzimas/proteínas/receptores, que muestran diferentes preferencias en las dianas de las cuales modulan las actividades, para tratar tales afecciones. Dirigirse a más de una vía de transducción de señales (o más de una molécula biológica que participa en determinada vía de transducción de señales) puede reducir la probabilidad de que se produzca resistencia al fármaco en una población celular y/o reducir la toxicidad del tratamiento.

Los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden usar en combinación con uno o más otros inhibidores de enzima/proteína/receptor para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden combinarse con uno o más inhibidores de las siguientes cinasas para el tratamiento del cáncer: Aktl, Akt2, Akt3, TGF-βPv, PKA, PKG, PKC, CaM-cinasa, fosforilasa cinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFotR, PDGFpR, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphAl, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK y B-Raf.

En algunas modalidades, los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden combinarse con uno o más de los siguientes inhibidores para el tratamiento del cáncer. Los ejemplos no taxativos de inhibidores que pueden combinarse con los compuestos de la presente divugación para el tratamiento de cánceres incluyen un inhibidor de FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4, p. ej., fisogatinib, AZD4547, BAY 1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TKI258, lucitanib, dovitinib, TAS-120, J J-42756493, Debiol347, INCB54828, INCB62079

y INCB63904), un inhibidor de JAK (JAK1 y/o JAK2, p. ej., ruxolitinib, baricitinib o itacitinib (INCB39110)), un inhibidor de IDO (p. ej., epacadostat y NLG919), un inhibidor de LSD1 (p. ej., GSK2979552, INCB59872 y INCB60003), un inhibidor de TDO, un inhibidor de PI3K-delta (p. ej., INCB50797 y INCB50465), un inhibidor de PI3K-gamma, como un inhibidor selectivo de PI3K-gamma (eganelisib) o un inhibidor selectivo doble de PI3K-delta/gamma (duvelisib), un inhibidor de CSF1R (p. ej., PLX3397 y LY3022855), tirosina cinasas del receptor TAM (Tyro-3, Axl y Mer), un inhibidor de angiogénesis (como Avastin (bevacizumab)), un inhibidor del receptor de interleucinas, inhibidores de miembros de la familia bromo y extraterminal (por ejemplo, inhibidores de bromodominio o inhibidores de BET, como OTX015, CPI-0610, INCB54329 y INCB57643) y un antagonista del receptor de adenosina o combinaciones de estos. Inhibidores de HDAC como panobinostat y vorinostat se pueden combinar con los compuestos de la divulgación. Inhibidores de c-Met como onartumzumab, tivantnib y capmatinib (INC-280) se combinan con los compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de estos. Inhibidores de BTK como ibrutinib se pueden combinar con los compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de estos. Inhibidores de mTOR como rapamicina, sirolimus, temsirolimus y everolimus se pueden combinar con los compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de estos. Inhibidores de Raf, como vemurafenib y dabrafenib, se pueden combinar con los compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de estos. Inhibidores de MEK como trametinib, selumetinib y GDC-0973 se pueden combinar con los compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de estos. Inhibidores de KIT, que incluyen avapritinib, imatinib, sunitinib, regorafenib, ripritinib (DCC2618), PLX9486, PLX3397, crenolanib, CDX-0158, CDX-0159. Inhibidores de RET que incluyen pralsetinib, selperctinib, alectinib, levatinib, cabozantinib, BOS172738 (DS-5010), SL-1001, TPX-0046, sitravatinib (MGCD516) y RXDX-105. Inhibidores de Hsp90 (p. ej., tanespimicina), cinasas dependientes de ciclina (p. ej., palbociclib), PARP (p. ej., olaparib) y cinasas Pim (LGH447, INCB053914 y SGI-1776) y KRAS (p. ej., sotorasib) también se pueden combinar con compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden usar en combinación con uno o más agentes para el tratamiento del cáncer. En algunas modalidades, el agente es un agente alquilante, un inhibidor del proteasoma, un corticoesteroide o un agente inmunomodulador. Algunos ejemplos de agentes alquilantes son bendamustina, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos, mostaza uracilo, clormetina, ciclofosfamida (CYTOXAN), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenmelamina, trietilentiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida. En algunas modalidades, el inhibidor del proteasoma es carfilzomib. En algunas modalidades, el corticoesteroide es dexametasona (DEX).

Los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden administrar en combinación con uno o más fármacos antineoplásicos, como un quimioterápico. Los

ejemplos de quimioterápicos incluyen cualquiera de: abarelix, abiraterona, afatinib, aflibercept, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoina, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido arsénico, asparaginasa, axitinib, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, baricitinib, bicalutamida, bleomicina, bortezombi, bortezomib, brivanib, buparlisib, busulfán intravenoso, busulfán oral, calusterona, capecitabina, carmustina, cediranib, cetuximab, clorambucilo, cladribina, clofarabina, crizotinib, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dacomitinib, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileucina, denileucina diftitox, dexoxicoformicina, dexrazoxana, docetaxel, doxorrubicina, droloxafina, propionato de dromostanolona, eculizumab, enzalutamida, epidofillotoxina, epirrubicina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetán, idarrubicina, idelalisib, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecano, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalén, mitramicina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, navelbeno, necitumumab, nelarabina, neratinib, nilotinib, nilutamida, nofetumomab, oserelina, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pilaralisib, pipobromán, plicamicina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ponatinib, prednisona, procarbazina, quinacrina, rasburicaso, regorafenib, reloxafina, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifén, tegafur, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoina, triptorelina, mostaza de uracilo, valrubicina, vandetanib, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

Otro/s antineoplásico/s incluye/n opciones terapéuticas de anticuerpos como trastuzumab (Herceptin).

Los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes antivirales para el tratamiento de infecciones virales crónicas, cuando la combinación no causa efectos adversos inaceptables. Las infecciones virales crónicas incluyen, de modo no taxativo, enfermedades causadas por: virus de la hepatitis C (HCV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus del herpes simple (HSV), virus de Epstein-Barr (EBV), virus de la varicela zóster, virus de coxsackie, virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Las infecciones parasitarias (p. ej., malaria) también pueden tratarse mediante los métodos anteriores, en donde se añaden opcionalmente compuestos conocidos para tratar las afecciones parasitarias en lugar de los agentes antivirales.

Los agentes antivirales adecuados contemplados para su uso en combinación con los compuestos de la divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden comprender inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la retrotranscriptasa (NRTI, por su sigla en inglés), inhibidores no

nucleosídicos de la retrotranscriptasa (NNRTI, por su sigla en inglés), inhibidores de proteasa y otros fármacos antivirales.

Los ejemplos de NRTI adecuados incluyen zidovudina (AZT); didanosina (ddI); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-I0652; emitricitabina [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (también denominado beta-L-D4C y denominado beta-L-2',3'-dicleoxi-5-fluoro-citideno); DAPD, ((-)-beta-D-2,6-diamino-purina dioxolano); y lodenosina (FddA). Los NNRTI típicos adecuados incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (l-(etoxi-metil)-5-(l-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(lH,3H)-pirinidindiona); y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B. Los inhibidores de proteasa adecuados típicos incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378 y AG-1549. Otros antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Proyecto Yissum n.° 11607.

Cuando se administra más de un agente farmacéutico a un paciente, estos pueden administrarse simultáneamente, por separado, secuencialmente o en combinación (p. ej., más de dos agentes). Por ejemplo, cuando se administran junto con un antineoplásico o agente antiviral adicional, los compuestos divulgados, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden administrar simultáneamente en la misma formulación farmacéutica o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas. De manera alternativa, cuando se administran junto con un antineoplásico o agente antiviral adicional, los compuestos divulgados, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden administrarse en momentos separados, dependiendo de los requisitos de administración del antineoplásico o agente antiviral adicional.

Se divulgan composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más compuestos proporcionados en la presente (como el compuesto con cualquiera de las Fórmulas (I'), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VIf), (VIg), (VIh), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh), (IXa), (IXb) y (X), o un compuesto como se divulga en la Ejemplificación), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, y típicamente al menos una sustancia adicional, como un excipiente, una opción terapéutica conocida distinta a las de la divulgación, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los compuestos divulgados, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden usar en combinación con otros agentes que se sabe que tienen actividad beneficiosa dirigidas a las enfermedades o los trastornos enumerados anteriormente. Por ejemplo, los compuestos divulgados, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden administrar solos o en combinación con uno o más antineoplásicos o agentes antivirales, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

Los términos «administrar», «administrando», «administración» y similares, como se usan en la presente, se refieren a métodos que se pueden usar para permitir el suministro de composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, de modo no taxativo, intraarticular (en

las articulaciones), intravenoso, intramuscular, intratumoral, intradérmico, intraperitoneal, subcutáneo, oral, tópico, intratecal, por inhalación, transdérmico, rectal y similares. Las técnicas de administración que se pueden emplear con los agentes y métodos descritos en la presente se encuentran en, p. ej., Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. actual, Pergamon; y Remington's, Pharmaceutical Sciences (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Un «sujeto» es un mamífero que necesita tratamiento médico, preferiblemente un ser humano, pero también puede ser un animal que necesita tratamiento veterinario, p. ej., animales de compañía (p. ej., perros, gatos y similares), animales de granja (p. ej., vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (p. ej., ratas, ratones, cobayas y similares).

La cantidad precisa de compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este administrada para proporcionar una «cantidad eficaz» al sujeto dependerá del modo de administración, el tipo y la gravedad de la enfermedad o afección, y de las características del sujeto, como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a los fármacos. El experto en la técnica podrá determinar las dosis apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Cuando se administra en combinación con otros agentes terapéuticos, p. ej., cuando se administra en combinación con un antineoplásico o agente antiviral, una «cantidad eficaz» de cualquier agente terapéutico adicional dependerá del tipo de fármaco utilizado. Se conocen dosis adecuadas para los agentes terapéuticos aprobados y el experto en la técnica puede ajustarlas según la afección del sujeto, el tipo de afección o afecciones que se están tratando y la cantidad de un compuesto de la divulgación, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que se está utilizando siguiendo, por ejemplo, las dosis informadas en la bibliografía y recomendadas en Physician's Desk Reference (57.ª ed., 2003).

El término «cantidad eficaz» significa una cantidad que cuando se administra al sujeto o paciente produce resultados beneficiosos o deseados, lo que incluye los resultados clínicos, p. ej., inhibe, suprime o reduce los síntomas de la afección que se está tratando en el sujeto en comparación con un control.

El modo particular de administración y el esquema posológico serán seleccionados por el médico tratante, teniendo en cuenta las particularidades del caso (p. ej., el sujeto, la enfermedad, el grado de actividad implicado, el tratamiento particular y si el tratamiento es profiláctico). El tratamiento puede implicar dosis diarias o multidiarias o menos que diarias (como semanales o mensuales, etc.) durante un período de unos pocos días a meses, o incluso años.

La composición farmacéutica de la divulgación se formula para que sea compatible con su vía de administración prevista. En una modalidad, la composición se formula de acuerdo con los procedimientos habituales como una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, intranasal o tópica a seres humanos. En modalidades preferidas, la composición farmacéutica se formula para administración intravenosa.

«Excipiente farmacéuticamente aceptable» y «portador farmacéuticamente aceptable» se refieren a una sustancia que asiste en la formulación y/o administración de un agente activo a, y/o absorción

por, un sujeto y puede incluirse en las composiciones de la presente divulgación sin causar un efecto toxicológico adverso significativo en el paciente. Los ejemplos no taxativos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, lactato de Ringer, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, agentes de relleno, desintegrantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, sabores, soluciones salinas (como la solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidina y colorantes, y similares. Dichas preparaciones se pueden esterilizar y, si se desea, se pueden mezclar con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, amortiguadores, colorantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionan de forma nociva ni interfieren con la actividad de las composiciones proporcionadas en la presente. Un experto en la técnica reconocerá que otros excipientes farmacéuticos son adecuados para su uso con los compuestos descritos.

Métodos de síntesis generales e intermedios

Los compuestos de la divulgación, lo que incluye sales y N-óxidos de estos, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas por un experto en la técnica y/o haciendo referencia a los esquemas que se muestran a continuación y los ejemplos de síntesis. Los siguientes esquemas son protocolos de síntesis que pretenden proporcionar una guía general en relación con la preparación de los compuestos de la divulgación. El experto en la técnica comprenderá que las preparaciones que se muestran en los esquemas pueden modificarse u optimizarse mediante el uso del conocimiento general de la química orgánica para preparar diversos compuestos de la descripción.

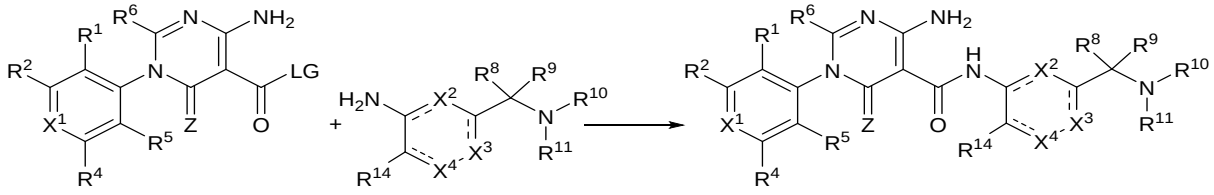
Las reacciones para preparar compuestos de la divulgación se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados que pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, p. ej., temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción determinada se puede llevar a cabo en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo del paso de reacción particular, el experto en la materia puede seleccionar los disolventes adecuados para un paso de reacción particular.

La preparación de compuestos de la divulgación puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Wuts y Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 5.ª ed., John Wiley & Sons: Nueva Jersey, (2014), que se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

Las reacciones pueden controlarse según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por

ejemplo, la formación de productos se puede controlar por medios espectroscópicos, como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR, por su sigla en inglés) (p. ej., 1H o 13C), espectroscopia infrarroja (IR), espectrofotometría (p ej., UV-visible), espectrometría de masas (MS, por su sigla en inglés), o por métodos cromatográficos como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por su sigla en inglés) o la cromatografía en capa fina (TLC, por su sigla en inglés).

Esquema 1



(ii) (iii) (I)

LG es un grupo saliente, típicamente OMe

En el Esquema 1, se puede preparar un compuesto con la Fórmula (I) a partir de compuestos con la Fórmula (ii) y (iii) usando una reacción de acoplamiento de amida típicamente en presencia de Me_3Al en un disolvente aprótico como tolueno a temperatura elevada. Un grupo protector como tBoc se puede eliminar *in situ* o como un paso separado usando un ácido adecuado como TFA o HCl.

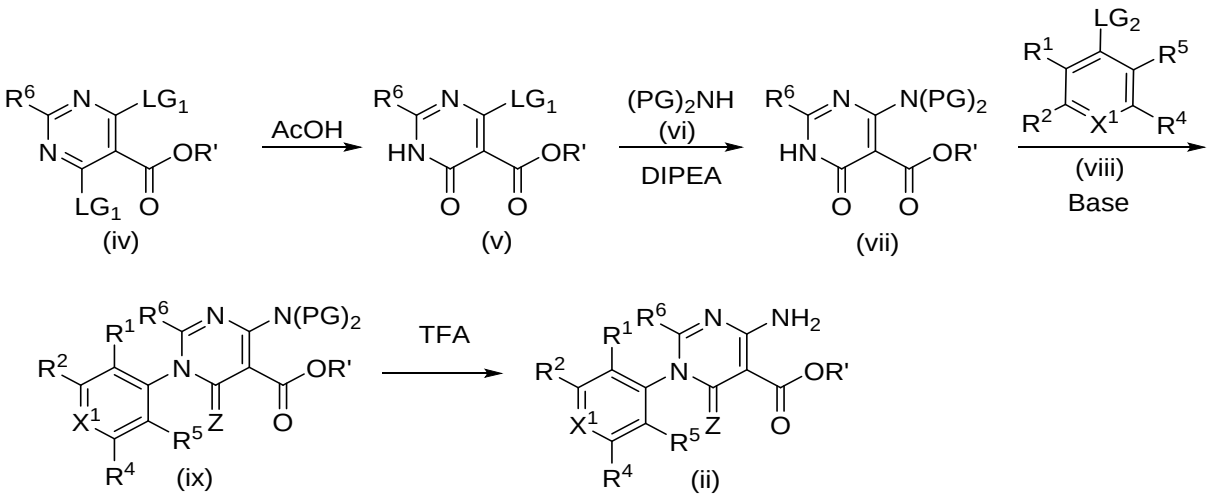
Los compuestos con la Fórmula (I) pueden someterse a reacciones adicionales para proporcionar un compuesto alternativo con la Fórmula (I). Por ejemplo, cuando $X^1 = CR^3$ donde R^3 = Halo, se pueden llevar a cabo interconversiones de grupos funcionales simples o múltiples, como conocen los expertos en la técnica, para obtener compuestos alternativos donde R^3 se define en la Fórmula (I).

Los expertos en la técnica apreciarán que puede ser necesario utilizar una estrategia de grupo protector adecuada para la preparación de compuestos con la Fórmula (I). Los grupos protectores típicos pueden comprender 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, bencilo, carbamato o ftalimida, preferiblemente Boc o ftalimida para la protección de aminas alifáticas primarias o secundarias.

Además, se apreciará también que puede ser necesario y/o deseable llevar a cabo las transformaciones en un orden diferente al descrito en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de la invención.

En particular, las interconversiones de grupos funcionales (FGI, por su sigla en inglés) típicas incluyen, donde $X^1 = CR^3$ donde CR^3 es = CHal, conversión en otros compuestos con la Fórmula (I) donde $X^1 = CR^3$ donde R^3 se define en la Fórmula (I); a) acoplamiento cruzado catalizado por paladio con un ácido o boronato borónico heterocíclico; b) conversión de CHal en un ácido borónico seguida de acoplamiento cruzado catalizado por paladio; c) reacción de CHal con un alcohol apropiado para producir los éteres correspondientes; d) conversión de CHal en compuestos alternativos donde R^3 se describe en la Fórmula (I).

Esquema 2



LG_1 un grupo saliente, típicamente un Cl. OR' es un grupo alquiloxi, típicamente OMe.

PG es un grupo protector de amina, típicamente 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxilbencilo y Boc.

En el Esquema 2, los compuestos con la Fórmula (ii) se pueden preparar típicamente a partir de compuestos con las Fórmulas (iv), (v), (vi), (vii), (viii) y (ix) usando los pasos descritos.

Los compuestos con la Fórmula (v) se pueden preparar mediante hidrólisis de compuestos con la Fórmula (iv) en AcOH a temperaturas elevadas.

Los compuestos con la Fórmula (vii) se pueden preparar mediante reacción de los compuestos con la Fórmula (v) con una amina apropiada $(PG)_2NH$ con la Fórmula (vi) en presencia de una base orgánica como DIPEA en un disolvente aprótico como DMSO a temperatura elevada.

Los compuestos con la Fórmula (ix) se pueden preparar mediante reacción de los compuestos con las Fórmulas (vii) y (viii) en presencia de una base como K_2CO_3 o DIPEA en DMF o DMSO a temperaturas elevadas.

Los compuestos con la Fórmula (ii) se pueden preparar mediante desprotección de los compuestos con la Fórmula (ix) en exceso de TFA a temperaturas elevadas.

Los compuestos con la Fórmula (ii) y/o (ix) pueden someterse a reacciones adicionales para proporcionar un compuesto alternativo con la Fórmula (I). Por ejemplo, cuando $X^1 = CR^3$ donde R^3 = Halo, se pueden llevar a cabo interconversiones de grupos funcionales simples o múltiples para obtener compuestos alternativos donde R^3 se define en la Fórmula (I).

Se apreciará que puede ser necesario y/o deseable llevar a cabo las transformaciones en un orden diferente al descrito en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de la invención.

Los compuestos que contienen uno o más estereocentros se pueden separar en sus estereoisómeros separados mediante métodos típicos como SFC quiral o técnicas de HPLC quiral como se indica en los Intermedios y Ejemplos a continuación.

Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos y de ningún modo taxativos.

EJEMPLIFICACIÓN

Abreviaturas

9-BBN	9-borabiciclo[3.3.1]nonano
Å	ángstrom
Ac_2O	anhídrido acético
AcOH	ácido acético
ATP	adenosina-5′-trifosfato
BINAP	2,2’-bis(difenilfosfino)-1,1’-binaftilo
BID	administración dos veces al día
BIW	administración dos veces a la semana
Boc	tert-butiloxicarbonilo
$(Boc)_2O$	dicarbonato de di-*tert*-butilo
BOP	hexafluorofosfato de (1H-Benzotriazol-1-iloxi)[tris(dimetilamino)]fosfonio
C	Celsius
CSA	ácido canforsulfónico
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIPA	N,N-diisopropilamina
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DME	dimetoxietano
DMF	dimetil formamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenilfosforil azida
DTT	ditiotreitol
EDC-HCl	clorhidrato de (3-dimetilaminopropil)-etil-carbodiimida
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetracético
EtOAc	acetato de etilo
EtMgBr	bromuro de etilmagnesio
EtOH	etanol
h	hora/s
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HEPES	ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etansulfónico
Hex	hexano
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HP-β-CD	2-hidroxipropil-β-ciclodextrina

HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
IC50	concentración inhibidora al 50 %
IPA o i-PrOH	alcohol isopropílico
$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$	hexafluorofosfato de [4,4′-*Bis*(1,1-dimetiletil)-2,2′-bipiridin-*N*1,*N*1′]*bis*[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-*N*]fenil-C]Iridio(III)
ip	intraperitoneal
iv	intravenoso
KHMDS	hexametildisilazida potásica o bis(trimetilsilil)amida potásica
KOAc	acetato de potasio
LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
m/z	relación entre masa y carga
min	minutos
MTBE	metil tert-butil eter
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MPLC	cromatografía de líquidos de presión media
NaOAc	acetato de sodio
NaO^tBu	*tert*-butóxido de sodio
n-BuLi	n-butillitio
NMO	N-óxido de N-metilmorfolina
NMP	N-Metil-2-pirrolidona
PBS	solución salina amortiguada con fosfato
$PdCl_2(PPh_3)_2$	dicloruro de bis(trifenilfosphina)paladio(II)
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenacetona)paladio(0)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio(II)
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
PE	éter de petróleo
PPh_3	trifenilfosfina
PPTS	p-toluensulfonato de piridinio
prep-HPLC	cromatografía líquida de alta resolución preparativa
prep-TLC	cromatografía en capa fina preparativa
rt	temperatura ambiente
sat. aq.	solución acuosa saturada
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
t-BuOH	alcohol tert-butílico

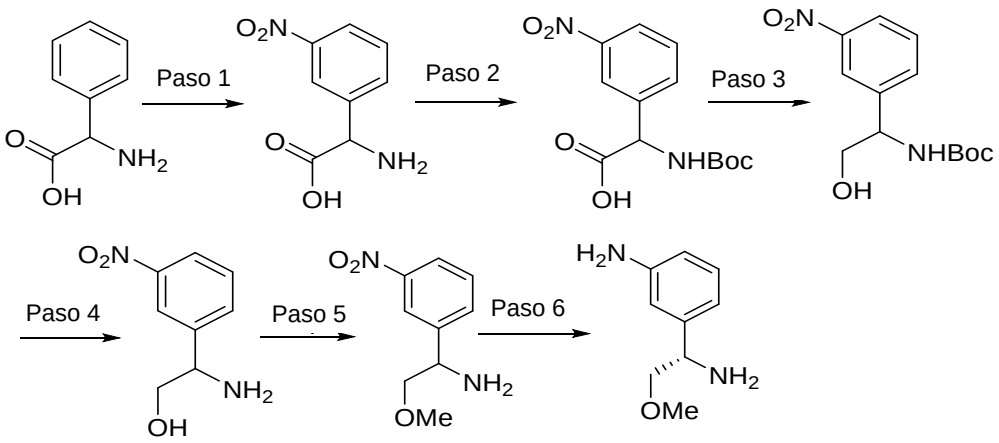
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBHP	hidroperóxido de tert-butilo
TFA	ácido trifluoroacético
TEA	trietilamina
THF	tetrahidrofurano
$Ti(O^iPr)_4$	isopropóxido de titanio(IV) o tetraisopropoxititanio
$TMSN_3$	trimetilsilil azida

Códigos y métodos de HPLC.

Gradiente orgánico 0-100 %, optimizado para cada muestra.

HPLC-1 (Phenomenex Luna de C18 75 x 30 mm, 3 µm; MeCN/H_2O (HCO_2H al 0,2 %)); HPLC-2 (Phenomenex Luna de C18; 150 x 30 mm, 5 µm; MeCN/H_2O (HCO_2H al 0,2 %); HPLC-3 (Phenomenex Luna C18; 200 x 40 mm, 10 µm; MeCN/H_2O (HCO_2H al 0,2 %); HPLC-4 (Phenomenex Luna de C18; 100 x 30 mm, 5 µm; MeCN/H_2O (HCO_2H al 0,2 %); HPLC-5 (Phenomenex Luna de C18; 100 x 25 mm, 4 µm; MeCN/H_2O (HCO_2H al 0,2 %); HPLC-6 (Phenomenex Luna de C18; 100 x 40 mm, 3 µm; MeCN/H_2O (HCO_2H al 0,2 %); HPLC-7 (Phenomenex Luna de C18; 80 x 30 mm, 3 µm; MeCN/H_2O (HCO_2H al 0,2 %); HPLC-8 (Phenomenex Luna de C18; 75 x 30 mm, 3 µm; MeCN/H_2O (HCO_2H al 0,2 %); HPLC-9 (Phenomenex Luna de C18; 200 x 40 mm, 10 µm; MeCN/H_2O (HCO_2H al 0,2 %); HPLC-10 (Gilson de C18 150 x 20 µm; MeCN/H_2O (TFA al 0,1 %); HPLC-11 (Waters Xbridge OBD 150 x 40 mm, 10 µm; MeCN/H_2O (NH_4HCO_3); HPLC-12 (Waters XBridge de C18 150 x 19 mm, 3 µm; MeCN/H_2O (TFA al 0,1 %); HPLC-13 (Waters XBridge BEH de C18 100 x 30 mm, 10 µm; MeCN/H_2O (HCO_2H al 0,2 %); HPLC-14 (Phenomenex Synergi Polar-RP, 100 x 25 mm, 4 µm; MeCN/H_2O (HCO_2H al 0,2 %); HPLC-15 (Phenomenex Luna de C18, 75 x 30 mm, 3 µm; MeCN/H_2O (NH_4HCO_3); HPLC-16 (Phenomenex Gemini NX de C18, 75 x 30 mm, 3 µm; MeCN/H_2O (NH_4OH al 0,05 % + NH_4HCO_3 10 mM); HPLC-17 (Xtimate de C18 250 x 80 mm, 10 µm; MeCN/H_2O (NH_4OH al 0,05 % + NH_4HCO_3 10 mM); HPLC-18 (YMC-Triart Prep de C18, 250 x 50 mm, 10 µm; MeCN/H_2O (NH_4OH al 0,05 % + NH_4HCO_3 10 mM)); HPLC-19 (Agela DuraShell de C18, 250 x 70 mm, 10 µm; MeCN/H_2O (NH_4OH al 0,05 % + NH_4HCO_3 10 mM)); HPLC-20 ((Phenomenex luna de C18, 250 x 70 mm, 15 µm); 1-13 % MeCN/H_2O (+ HCl); HPLC-21 (Phenomenex Titank de C18 Bulk 250 x 70 mm, 10 µm; MeCN/H_2O (NH_4OH al 0,05 % + NH_4HCO_3 10 mM)); HPLC-22 (Phenomenex Luna de C18, 250 x 70 mm, 15 µm); MeCN/H_2O (HCO_2H al 0,2 %)); HPLC-23 (Kromasil de C18, 250 x 50 mm, 10 µm); MeCN/H_2O (NH_4OH al 0,05 % + NH_4HCO_3 10 mM)); HPLC-24 (Phenomenex Luna de C18 75 x 30 mm, 3 µm; MeCN/(H_2O(+TFA)); HPLC-25 (Waters XBridge BEH de C18 100 x 30 mm, 10 µm; MeCN/H2O (NH_4OH al 0,05 % + NH_4HCO_3 10 mM); HPLC-26 (Welch Xtimate de C18, 250 x 70mm, 10 µm; MeCN/H_2O (NH_4OH al 0,05 % + NH_4HCO_3 10 mM)); HPLC-27 ((Waters Xbridge BEH de C18, 250 x 50 mm, 10 µm; MeCN/H_2O (NH_4OH al 0,05 % + NH_4HCO_3 10 mM)).

Intermedio A1. (S)-3-(1-amino-2-metoxietil)anilina.



Paso 1. Síntesis de ácido 2-amino-2-(3-nitrofenil)acético

A una solución de ácido 2-amino-2-fenil-acético (20 g, 132 mmol) en H_2SO_4 (60 mL) se le añadió la mezcla de HNO_3 (24,9 mL) en H_2SO_4 (24 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. La reacción se neutralizó con la adición de H_2O (300 mL) helada y los sólidos se recogieron mediante filtración. Los sólidos se trituraron con H_2O (200 mL) a 25 °C y se agitaron 20 min. A continuación, los sólidos se recogieron mediante filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (25 g, 96 %). LCMS m/z = 197 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de ácido 2-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-(3-nitrofenil)acético

A una solución de ácido 2-amino-2-(3-nitrofenil)acético (25 g, 127 mmol) y $(Boc)_2O$ (27,8 g, 127 mmol) en THF (50 mL) y H_2O (50 mL) se añadió Na_2CO_3 (27 g, 255 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se trituró con HCl (20 mL) a 25 °C hasta pH=2 y se agitó durante 20 min. Los sólidos se recogieron mediante filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (22 g, 58 %) que se usó sin purificación adicional.

Paso 3. Síntesis de (2-hidroxi-1-(3-nitrofenil)etil)carbamato de tert-butilo

A una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(3-nitrofenil)acético (10,5 g, 35,4 mmol) en THF (50 mL) se añadió BH_3.THF (1 M, 70,9 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se neutralizó mediante la adición de MeOH (200 mL) a 0 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (3,8g, 38 %). ^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ: 8,28-8,23 (m, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,82-3,65 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).

Paso 4. Síntesis de 2-amino-2-(3-nitrofenil)etan-1-ol

Una solución de (2-hidroxi-1-(3-nitrofenil)etil)carbamato de tert-butilo (3,8 g, 13,5 mmol) en HCl/EtOAc (40 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (Xtimate de C18, 250 x 80 mm, 10 µm; MeCN/H_2O al 1-25 % (NH_4OH al 0,05 % + NH_4HCO_3 10 mM)) para dar el compuesto del título en

forma de un sólido blanco (1,83 g, 74 %). LCMS m/z = 183 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de 2-metoxi-1-(3-nitrofenil)etan-1-amina

A una solución de 2-amino-2-(3-nitrofenil)etanol (1 g, 5,49 mmol) en THF (10 mL) se añadió NaH (329 mg, 8,23 mmol) a 0 °C durante 5 min, y se añadió MeI (779 mg, 5,49 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 mL) a 0 °C. El pH se ajustó a pH=10 con solución sat. aq. de Na_2CO_3 y luego se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se evaporaron a sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, MeOH/EtOAc al 0-16 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (450 mg, 41,8 %). LCMS m/z = 197 $[M+H]^+$.

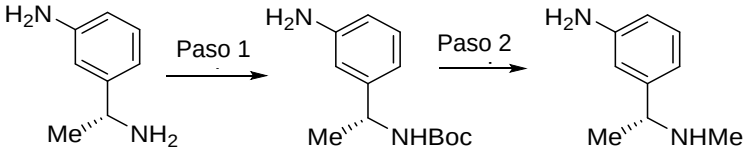
Paso 6. Síntesis de (S)-3-(1-amino-2-metoxietil)anilina

A una solución de 2-metoxi-1-(3-nitrofenil)etan-1-amina (450 mg, 2,29 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió Pd/C (450 mg, 2,29 mmol, 10 % de pureza) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h bajo H_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-(1-amino-2-metoxietil)anilina en forma de un sólido blanco (340 mg, 89 %).

El residuo se purificó mediante prep-HPLC (Xtimate de C18, 250 x 80 mm, 10 µm; MeCN/H_2O al 15-45 % (NH_4OH+NH_4HCO_3)) seguida de SFC (REGIS (s,s) WHELK-O1, 250 x 50mm, 10 µm); IPA al 50 % (+NH4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 1, **Intermedio A1**, (S)-3-(1-amino-2-metoxietil)anilina en forma de un sólido blanco (130 mg, 38 %). LCMS m/z = 167 $[M+H]^+$.

Intermedio A2. (R)-(1-(3-aminofenil)etil)(metil)carbamato de tert-butilo



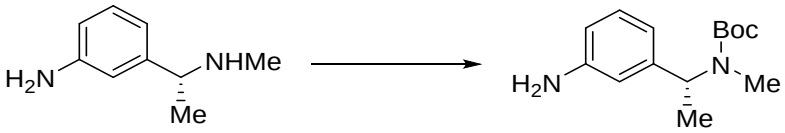
Paso 1. Síntesis de (R)-(1-(3-aminofenil)etil)carbamato de tert-butilo

Se añadió Na_2CO_3 (6,23 g, 58,7 mmol) a una solución de (R)-3-(1-aminoetil)anilina (4 g, 29,4 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (6,41 g, 29,4 mmol) en THF (30 mL) y H_2O (10 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-5 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (5,05 g, 73 %).

Paso 2. Síntesis de (R)-3-(1-(metilamino)etil)anilina

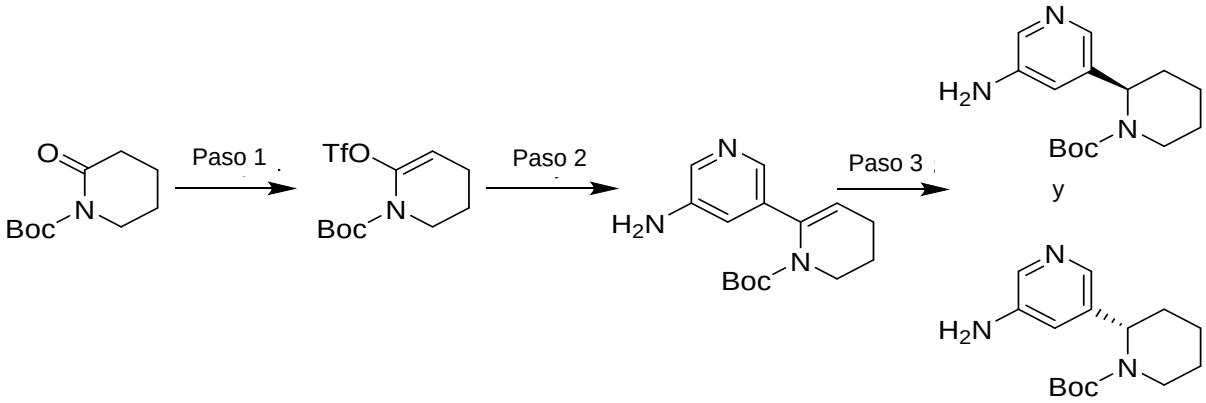
A una solución de (R)-(1-(3-aminofenil)etil)carbamato de tert-butilo (5,05 g, 21,4 mmol) en THF (100 mL) se añadió $LiAlH_4$ (4,06 g, 107 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de $Na_2SO_4.10H_2O$ (5 g) a 0 °C, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (3,4 g, crudo). LCMS m/z = 151 $[M+H]^+$.

Intermedio A3. (R)-(1-(3-aminofenil)etil)(metil)carbamato de tert-butilo.



A una solución de (R)-3-(1-(metilamino)etil)anilina (3,40 g, 22,6 mmol) en THF (30 mL) se añadió $(Boc)_2O$ (2,96 g, 13,6 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-5 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,5 g, 62 %).

Intermedio A4 y A5. (R)-2-(5-aminopiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y (S)-2-(5-aminopiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo.

Se añadió KHMDS (1 M, 502 mL) en THF (250 mL) a una solución de 2-oxopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (100 g, 502 mmol) en THF (500 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h antes de añadir 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metansulfonamida (197 g, 552 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en H_2O (1000 mL) a 0-10 °C bajo nitrógeno y se extrajo con EtOAc (3x 1000 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 1000 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (220 g, crudo) que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 5,14 (t, 1H), 3,47-3,42 (m, 2H), 2,11 (dt, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,13-1,09 (m, 1H).

Paso 2. Síntesis de 5'-amino-5,6-dihidro-[2,3'-bipiridin]-1(4H)-carboxilato de tert-butilo.

A una mezcla de 6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (63,41 g, 191 mmol) y ácido (5-amino-3-piridil)borónico (33 g, 239 mmol) en dioxano (300 mL) y H_2O (100 mL) se añadió K_2CO_3 (126,64 g, 916 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (5,86 g, 7,18 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (1000 mL) y H_2O (1000 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 1000 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 33-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (60 g, 91 %). LCMS m/z = 276 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (R)-2-(5-aminopiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y (S)-2-(5-aminopiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

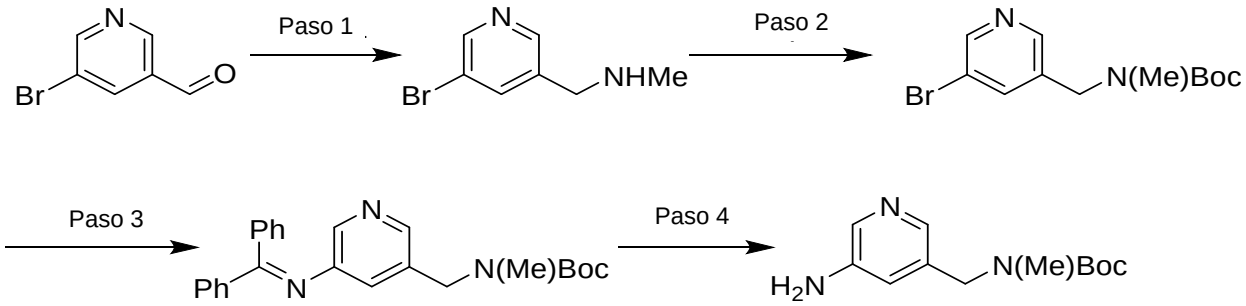
A una mezcla de 5'-amino-5,6-dihidro-[2,3'-bipiridin]-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (15 g, 54,5 mmol) en EtOAc (150 mL) se añadió Pd/C (15 g, 10 % de pureza) a 25 °C y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h bajo H_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-(5-amino-3-piridil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo en forma de un sólido blanco (15 g, crudo).

La mezcla racémica se separó mediante SFC (Chiralcel C2-3,100 x 4,6 mm, 3 µm; EtOH (IPAm al 0,1 %) en CO_2 para dar:

Pico 1. Intermedio A4, (R)-2-(5-aminopiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (23 g, 60 %).

Pico 2. Intermedio A5, (S)-2-(5-aminopiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (23 g, 60 %).

Intermedio A6. ((5-aminopiridin-3-il)metil)(metil)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 1-(5-bromopiridin-3-il)-N-metilmetanamina.

Una mezcla de 5-bromopiridin-3-carbaldehído (5 g, 26,88 mmol) en metanamina (27,83 g, 269 mmol, 30 % de pureza) se agitó a 25 °C durante 12 h bajo N_2 y se añadió $NaBH_4$ (2,03 g, 53,8 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución saturada de HCl (10 mL) 0,5 M a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (5,30 g). LCMS m/z = 201 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de ((5-bromopiridin-3-il)metil)(metil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de 1-(5-bromopiridin-3-il)-N-metilmetanamina (5,20 g, 25,9 mmol) y $(Boc)_2O$ (5,64 g, 25,9 mmol) en THF (52 mL) y H_2O (13 mL) se añadió Na_2CO_3 (5,48 g, 51,7 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con H_2O (80 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na2SO4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (4,50 g, 57,8 %). LCMS m/z = 301 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de ((5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)metil)(metil)carbamato de tert-butilo.

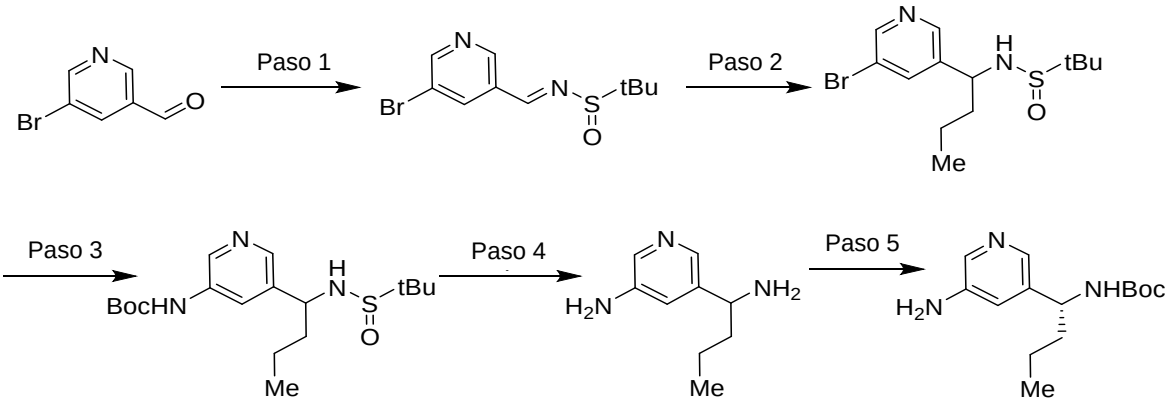
A una solución de ((5-bromopiridin-3-il)metil)(metil)carbamato de tert-butilo (4,40 g, 14,61 mmol) y difenilmetanimina (2,91 g, 16,07 mmol) en dioxano (70 mL) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (1,34 g, 1,46 mmol), Xantphos (1,69 g, 2,92 mmol) y Cs_2CO_3 (14,28 g, 43,83 mmol) y la mezcla se agitó a

100 °C durante 3 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (3,50 g, 60 %). LCMS m/z = 402 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de ((5-aminopiridin-3-il)metil)(metil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de ((5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)metil)(metil)carbamato de tert-butilo (3,40 g, 8,47 mmol) en MeOH (40 mL) se añadió $NH_2OH.HCl$ (1,18 g, 16,94 mmol) y NaOAc (1,39 g, 16,94 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,00 g, 99,5 %). LCMS m/z = 238 $[M+H]^+$.

Intermedio A7. (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)butil)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de (E)-N-((5-bromopiridin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida.

A una solución de 5-bromonicotinaldehído (5 g, 26,88 mmol) y 2-metilpropan-2-sulfinamida (3,58 g, 29,57 mmol) en THF (60 mL) se añadió $Ti(OEt)_4$ (7,97 g, 34,95 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h. Se añadió la mezcla de reacción a H_2O (50 mL) y luego se eliminaron los sólidos mediante filtración y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3x 20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 50 mL) adicional y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6 g, 77 %). LCMS m/z = 291 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de N-(1-(5-bromopiridin-3-il)butil)-2-metilpropan-2-sulfinamida.

A una solución de (E)-N-((5-bromopiridin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Paso 1, 3,90 g, 13,49 mmol) en THF (20 mL) se añadió cloruro de propilmagnesio (2 M, 10,11 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (5,10 g, crudo). LCMS m/z = 335 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (5-(1-((tert-butilsulfinil)amino)butil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo.

A una solución de carbamato de tert-butilo (3,51 g, 30 mmol) y N-(1-(5-bromopiridin-3-il)butil)-2-

metilpropan-2-sulfinamida (5,00 g, 15 mmol) en dioxano (30 mL) se añadió Cs_2CO_3 (7,33 g, 22,5 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (1,37 g, 1,50 mmol), XPhos (715 mg, 1,50 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,00 g, 54 %). LCMS m/z = 370 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 5-(1-aminobutil)piridin-3-amina.

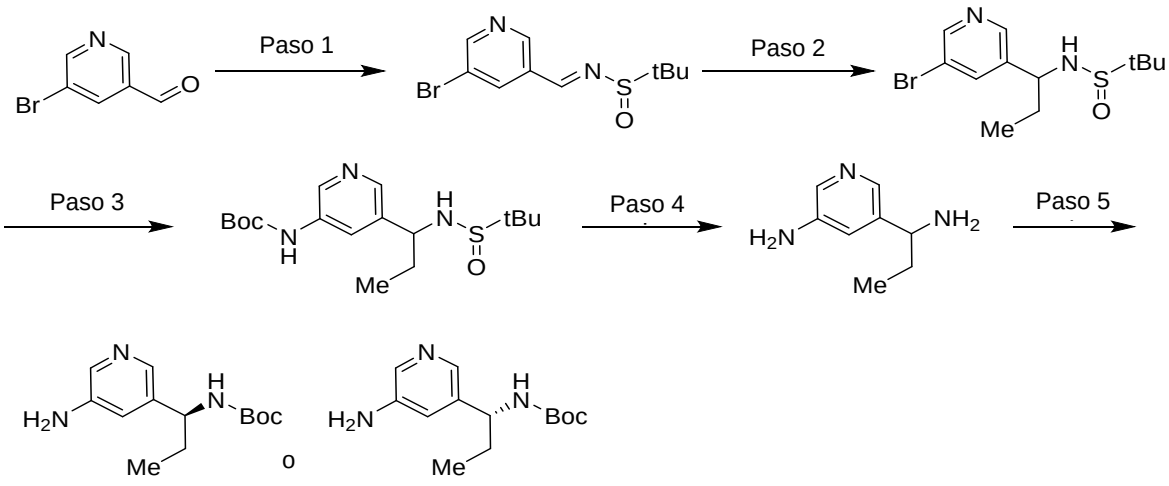
Una solución de (5-(1-((tert-butilsulfinil)amino)butil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo (3,00 g, 8,12 mmol) HCl/EtOAc (1 mL) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo N_2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,60 g, crudo). LCMS m/z = 166 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)butil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de 5-(1-aminobutil)piridin-3-amina (1,10 g, 6,66 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (5 mL) se añadió $NaHCO_3$ (559 mg, 6,66 mmol) y $(Boc)_2O$ (581 mg, 2,66 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar (1-(5-aminopiridin-3-il)butil)carbamato de tert-butilo, que se separó adicionalmente mediante SFC (DAICEL CHIRALPAK AD, 250 x 30 mm, 10 µm); EtOH al 30 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO_2 para dar:

Pico 2. Intermedio A7. (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)butil)carbamato de tert-butilo (sólido blanco, 210 mg, 11,9 %). LCMS m/z = 266 $[M+H]^+$.

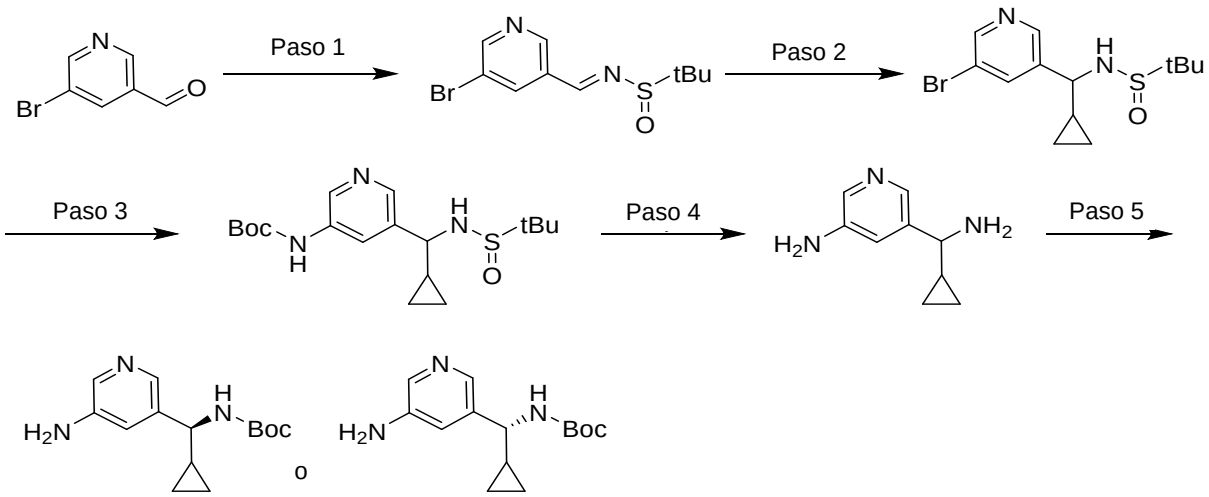
Intermedio A8. (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo.



Los compuestos del título se prepararon usando un método de 5 pasos análogo al descrito para el **Intermedio A7**. Chiral-SFC (DAICEL CHIRALPAK AD, 250 x 30 mm, 10 µm); EtOH al 33 % (+ NH_4OH al 0,1 % en CO_2)) dieron:

Pico 2, **Intermedio A8**. (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo (sólido amarillo: 1,1 g, 15 %); LCMS m/z = 252 $[M+H]^+$.

Intermedio A9. (S)-((5-aminopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)carbamato de tert-butilo o (R)-((5-aminopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)carbamato de tert-butilo.

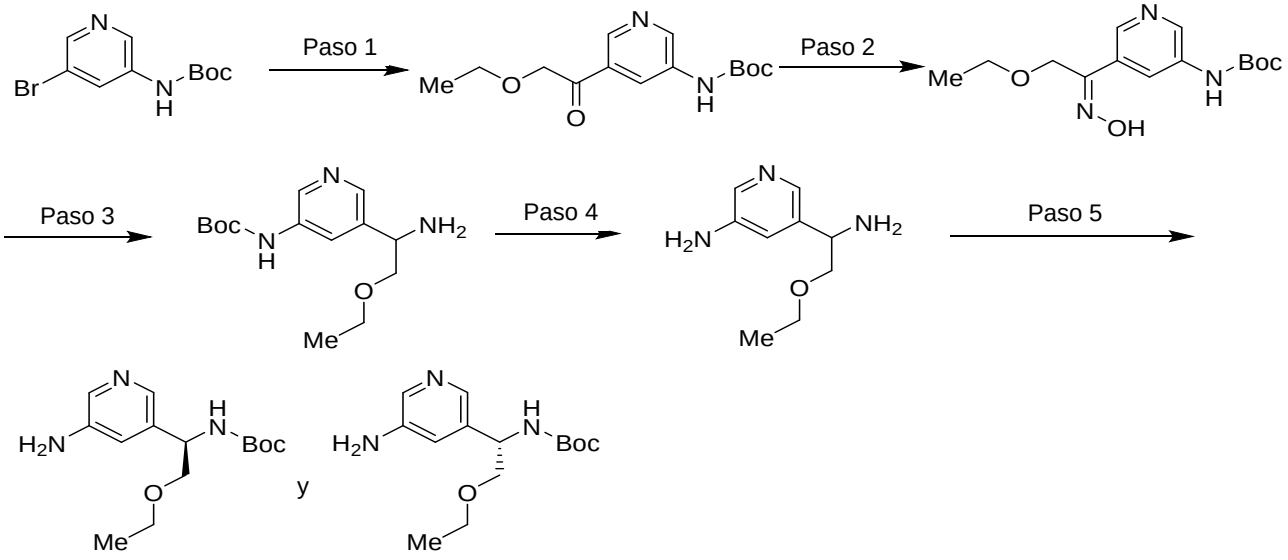


El compuesto del título se preparó usando un método de 5 pasos análogo al descrito para el **Intermedio A7**.

Chiral-SFC (DAICEL CHIRALPAK AD, 250 x 50 mm, 10 µm); EtOH al 30 % (+ NH_4OH al 0,1 % en CO_2)) dieron:

Pico 1, **Intermedio A9**. (S)-((5-aminopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)carbamato de tert-butilo o (R)-((5-aminopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)carbamato de tert-butilo (aceite amarillo: 630 mg, 13 %); LCMS m/z = 252 $[M+H]^+$.

Intermedio A10 y A11. (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-etoxietil)carbamato de tert-butilo y (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-etoxietil)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de (5-(2-etoxiacetil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo.

Se añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 14,65 mL) gota a gota a una solución de N-(5-bromo-3-piridil) carbamato de tert-butilo (5,00 g, 18,3 mmol) en THF (150 mL) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 30 min bajo N_2 y se añadió 2-etoxiacetato de etilo (2,90 g, 22 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución sat.

aq. de NH_4Cl (20 mL) a 0 °C y luego se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (Waters Xbridge Prep OBD de C18, 150 x 40 mm, 10 µm; MeCN/H_2O al 15-45 % (NH_4OH + NH_4HCO_3)) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,40 g, 27 %). LCMS m/z = 281 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (E)-(5-(2-etoxi-1-(hidroxiimino)etil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo.

A una mezcla de (5-(2-etoxiacetil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo (1,28 g, 4,57 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió $NH_2OH.HCl$ (381 mg, 5,48 mmol) y NaOAc (749 mg, 9,13 mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución sat. aq. de NH_4Cl (20 mL) a 0 °C, se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,30 g, 96 %). LCMS m/z = 291 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (5-(1-amino-2-etoxietil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo.

Una mezcla de (E)-(5-(2-etoxi-1-(hidroxiimino)etil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo (1,05 g, 3,56 mmol), Pd/C (600 mg, 3,56 mmol, 10 % de pureza), NH_4OH (1 mL) y IPA (10 mL) se desgasificó y se purgó con H_2 (50 psi) durante 3 h y luego la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h bajo H_2 (50 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (960 mg, 96 %). LCMS m/z = 282 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de clorhidrato de 5-(1-amino-2-etoxietil)piridin-3-amina.

Una mezcla de (5-(1-amino-2-etoxietil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo (800 mg, 2,84 mmol) en EtOAc (6 mL) y HCl/EtOAc (3 mL) se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (400 mg, 77 %). LCMS m/z = 182 $[M+H]^+$.

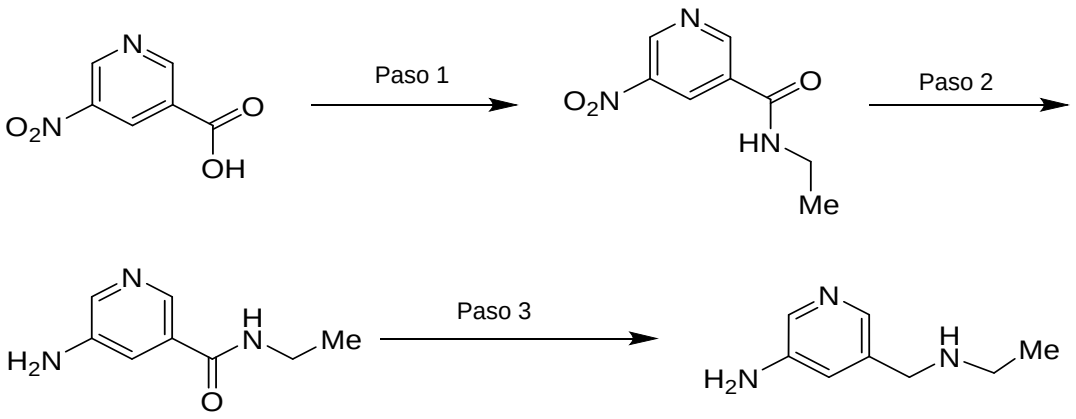
Paso 5. Síntesis de (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-etoxietil)carbamato de tert-butilo y (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-etoxietil)carbamato de tert-butilo.

Una mezcla de clorhidrato de 5-(1-amino-2-etoxietil)piridin-3-amina (400 mg, 1,84 mmol), Boc_2O (160 mg, 0,735 mmol), $NaHCO_3$ (309 mg, 3,67 mmol) en THF (15 mL) y H_2O (5 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar (1-(5-aminopiridin-3-il)-2-etoxietil)carbamato de tert-butilo, que se separó mediante SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK IC, 250 x 30 mm, 10 µm); EtOH al 28 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 1, **Intermedio A10**. (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-etoxietil)carbamato de tert-butilo o (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-etoxietil)carbamato de tert-butilo.

Pico 2, **Intermedio A11**, (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-etoxietil)carbamato de tert-butilo o (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-etoxietil)carbamato de tert-butilo. LCMS m/z = 282 $[M+H]^+$.

Intermedio A12. 5-((etilamino)metil)piridin-3-amina.



Paso 1. Síntesis de N-etil-5-nitronicotinamida.

A una solución de ácido 5-nitronicotínico (5 g, 29,7 mmol) en piridina (10 mL) se añadió etanamina; clorhidrato (12,13 g, 148,7 mmol) y EDCI (8,55 g, 44,61 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,5 g, 60 %). LCMS m/z = 196 $[M+H]^+$.

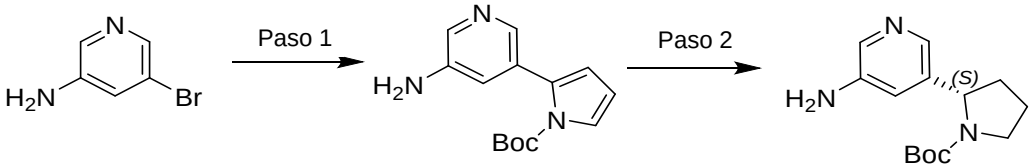
Paso 2. Síntesis de 5-amino-N-etilnicotinamida.

A una mezcla de N-etil-5-nitronicotinamida (3,4 g, 17,42 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió lentamente Pd/C (4 g, 25,62 mmol, 10 % de pureza) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h bajo H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,8 g, 97 %). LCMS m/z = 166 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 5-((etilamino)metil)piridin-3-amina.

A una solución de N-etil-5-nitronicotinamida (1,5 g, 9,08 mmol) se añadió BH_3.THF (1 M, 45,4 mL) a 0 °C bajo N_2 y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 0,1 M (50 mL) a 0 °C, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (Xbridge Prep OBD de C18, 150 x 40 mm, 10 µm; MeCN/H2O al 1-5 % (NH_4OH+NH_4HCO_3)) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (550 mg, 40 %). LCMS m/z = 152 $[M+H]^+$.

Intermedio A13. (S)-2-(5-aminopiridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 2-(5-aminopiridin-3-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo.

Una mezcla de 5-bromopiridin-3-amina (1,50 g, 8,67 mmol), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (2,80 g, 9,54 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (634 mg, 0,87 mmol) y K_3PO_4 (3,68 g, 17,3 mmol) en H_2O (15 mL) y THF (40 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto

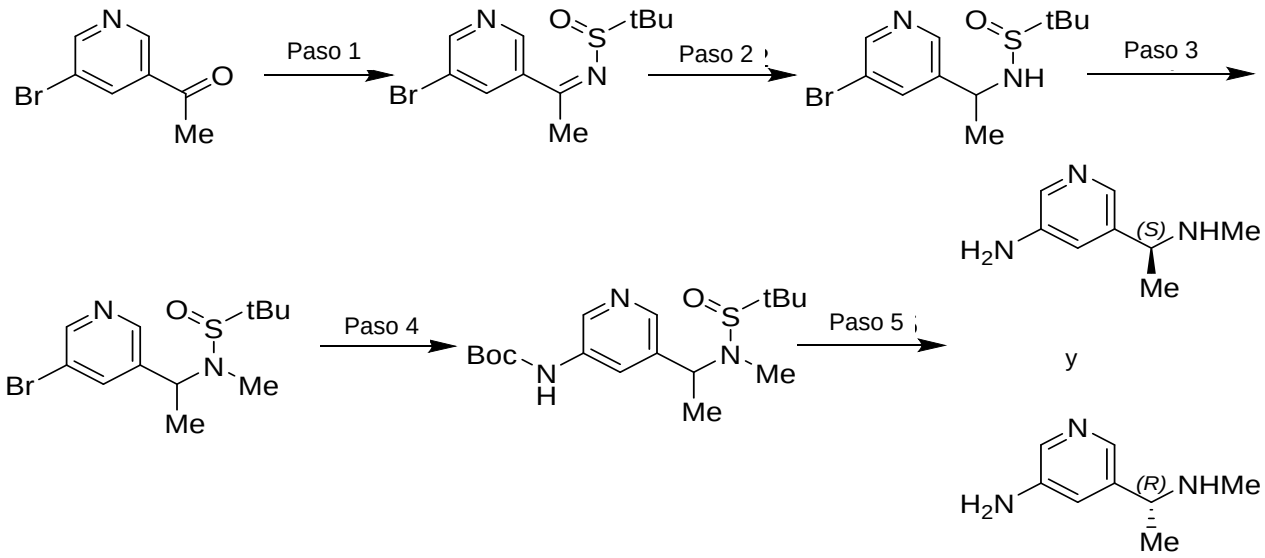
del título en forma de un sólido amarillo (2 g, 89 %). LCMS m/z = 260 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (S)-2-(5-aminopiridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 2-(5-aminopiridin-3-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 1, 1 g, 3,86 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió Pd/C (1,00 g, 10 % de pureza) a 25 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 25 h bajo H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo para dar 2-(5-aminopiridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo en forma de un sólido amarillo (700 mg, 69 %). El sólido se purificó adicionalmente mediante prep-SFC (DAICEL CHIRALPAK IG, 250 x 30 mm, 10 µm); IPA al 33 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 2 **Intermedio A13**: (S)-2-(5-aminopiridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (sólido amarillo, 330 mg, 47 %). LCMS m/z = 264 $[M+H]^+$.

Intermedio A14 y A15. (S)-5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-amina y (R)-5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-amina.



Paso 1. Síntesis de (Z)-N-(1-(5-bromopiridin-3-il)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida

Una mezcla de 1-(5-bromo-3-piridil)etanona (25 g, 125 mmol) en THF (300 mL) se añadió 2-metilpropan-2-sulfinamida (15,91 g, 131 mmol) y $Ti(OEt)_4$ (37,06 g, 162 mmol) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (300 mL), se filtró y se extrajo con EtOAc (4x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (33 g, 87 %). LCMS m/z = 303 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de N-(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

Se añadió $NaBH_4$ (5,75 g, 152 mmol) a una solución de (Z)-N-(1-(5-bromopiridin-3-il)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Paso 1, 30 g, 99 mmol) en MeOH (200 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución aq. de NH_4Cl (200 mL) a 0 °C y se añadió solución aq. de Na2CO3 hasta un pH=10. La mezcla se extrajo con EtOAc (4x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a

presión reducida. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (22 g, 73 %). LCMS m/z = 307 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de N-(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)-N,2-dimetilpropan-2-sulfinamida.

Se añadió NaH (1,18 g, 29,5 mmol, 60 % de pureza) a una solución de yodometano (4,65 g, 32,8 mmol) en DMF (40 mL) a -5 °C bajo N_2 y la mezcla se agitó a -5 °C durante 20 min. A esto se añadió N-(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Paso 2, 5 g, 16,4 mmol) y la mezcla se agitó a -5 °C durante 20 min. La reacción se neutralizó mediante la adición de NH_4Cl (100 mL) a 0 °C y la mezcla se extrajo con EtOAc (4x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (Phenomenex de C18 250 x 70 mm, 10 µm; MeCN/H_2O al 30-55 % (NH_4OH + NH_4HCO_3)) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (6,3 g, crudo).

Paso 4. Síntesis de (5-(1-((tert-butilsulfinil)(metil)amino)etil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo.

Una mezcla de N-(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)-N,2-dimetilpropan-2-sulfinamida (Paso 3, 5,2 g, 16,3 mmol), carbamato de tert-butilo (3,82 g, 32,6 mmol), Cs_2CO_3 (7,96 g, 24,4 mmol), XPhos (776 mg, 1,63 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (1,49 g, 1,63 mmol) en dioxano (40 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (x3) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (4,5 g, 77 %). LCMS m/z = 356 $[M+H]^+$.

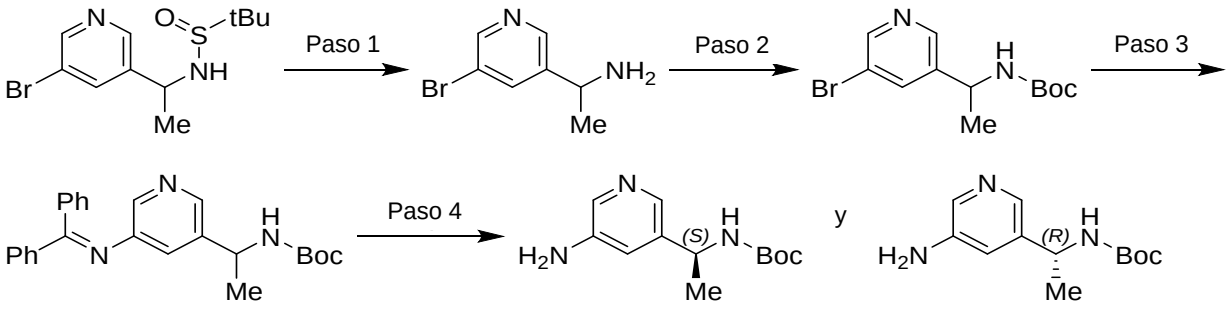
Paso 5. Síntesis de (S)-5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-amina y (R)-5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-amina.

Se añadió HCl/EtOAc (20 mL) a una solución de (5-(1-((tert-butilsulfinil)(metil)amino)etil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo (Paso 5, 3 g, 8,44 mmol) en EtOAc (10 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-amina en forma de un sólido blanco (600 mg, 25 %) que se separó mediante prep-SFC (DAICEL CHIRALPAK IG, 250 x 30 mm, 10 µm); Heptano/EtOH al 30 % (NH4OH al 0,1 %) en CO_2 para dar:

Pico 1 **Intermedio A14** (S)-5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-amina o (R)-5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-amina (aceite marrón, 240 mg, 18 %); LCMS m/z = 152 $[M+H]^+$.

Pico 2 **Intermedio A15** (S)-5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-amina o (R)-5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-amina (aceite marrón, 240 mg, 18 %); LCMS m/z = 152 $[M+H]^+$.

Intermedio A16 y A17. (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo y (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 1-(5-bromopiridin-3-il)etan-1-amina.

Una mezcla de N-(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermedio A14 Paso 2, 14 g, 45,87 mmol) en EtOAc (1 mL) y HCl/EtOAc (2 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo N_2 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (9 g, 97 %). LCMS m/z = 201 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (1-(5-bromopiridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo.

A una mezcla de 1-(5-bromopiridin-3-il)etan-1-amina (Paso 1, 8,5 g, 42,3 mmol) en dioxano (80 mL) y H_2O (15 mL) se añadió Boc_2O (10,15 g, 46,50 mmol) y $NaHCO_3$ (7,10 g, 84,6 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (8,6 g, 67 %). LCMS m/z = 301 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (1-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo.

A una mezcla de (1-(5-bromopiridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo (Paso 2, 8,5 g, 28,22 mmol) y difenilmetanimina (5,63 g, 31,04 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (1,29 g, 1,41 mmol) y Xantphos (1,63 g, 2,82 mmol) y Cs_2CO_3 (18,39 g, 56,44 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (11 g, 97 %). LCMS m/z = 402 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo y (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo.

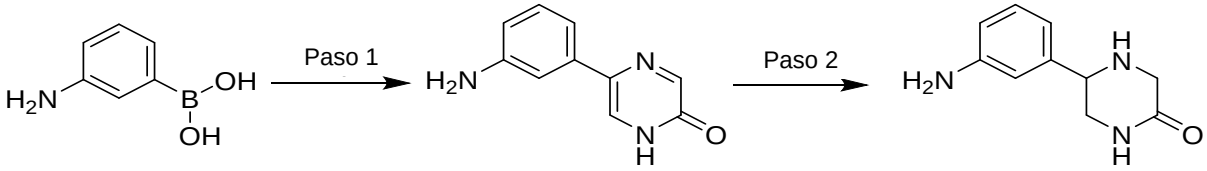
A la mezcla de (1-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo (Paso 3, 10 g, 24,9 mmol) en MeOH (100 mL) se añadió $NH_2OH.HCl$ (2,60 g, 37,4 mmol) y NaOAc (3,06 g, 37,4 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM al 0-50 %) seguido de SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK IC, 250 x 30 mm, 10 µm); EtOH al 40 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO_2 para dar:

Pico 1, **Intermedio A16**. (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo (aceite amarillo, 1,9 g, 39 %); LCMS m/z = 238 $[M+H]^+$.

Pico 2, **Intermedio A17**. (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-

aminopiridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo (aceite amarillo, 1,8 g, 38 %); LCMS m/z = 238 $[M+H]^+$.

Intermedio A18. 5-(3-aminofenil)piperazin-2-ona.



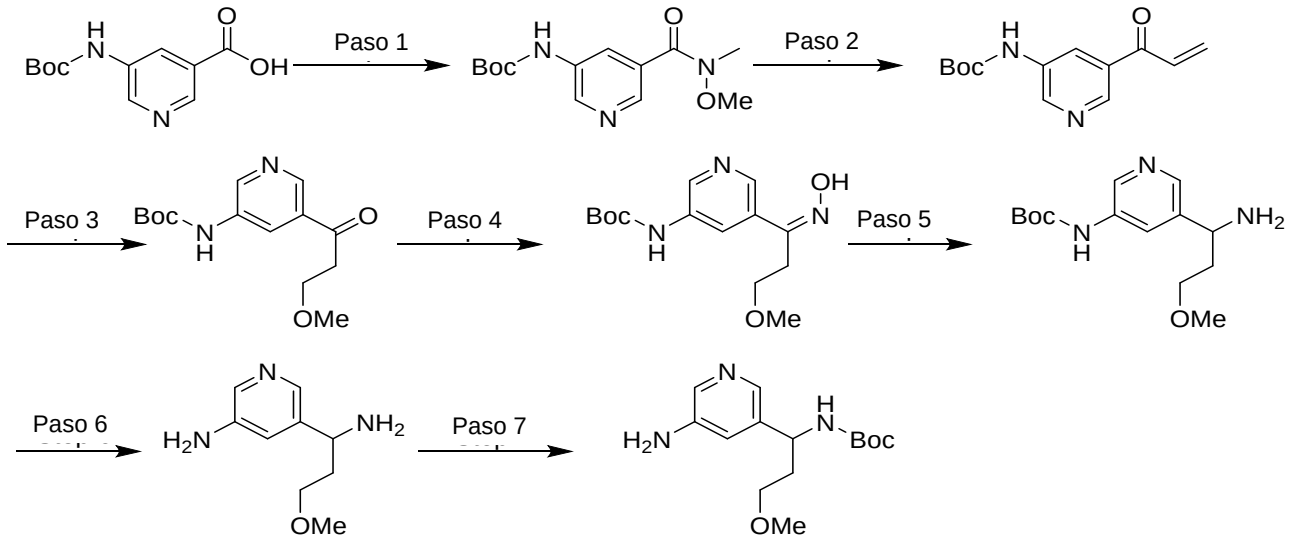
Paso 1. Síntesis de 5-(3-aminofenil)pirazin-2(1H)-ona.

A una solución de ácido (3-aminofenil)borónico (1 g, 7,30 mmol, 1 eq) y 5-bromopirazin-2(1H)-ona (1,28 g, 7,30 mmol) en H_2O (5 mL) y EtOH (20 mL) se añadió K_3PO_4 (3,10 g, 14,6 mmol) y cataCXiumA Pd G2 (488 mg, 0,73 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (Xbridge BEH de C18, 250 x 50 mm, 10 µm; MeCN/H_2O al 1-35 % (NH_4OH + NH_4HCO_3)) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,18 g, 86 %). LCMS m/z = 188 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 5-(3-aminofenil)piperazin-2-ona.

A una solución de 5-(3-aminofenil)pirazin-2(1H)-ona (Paso 1, 1 g, 5,34 mmol) en EtOAc (20 mL) se añadió Pd/C (1 g, 5,34 mmol, 10 % de pureza) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h bajo H_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (268 mg, 26 %). LCMS m/z = 192 $[M+H]^+$.

Intermedio A19. (1-(5-aminopiridin-3-il)-3-metoxipropil)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de (5-(metoxi(metil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo.

Se añadió DIPEA (2, 17 g, 16,8 mmol) y HATU (4,79 g, 12,6 mmol) a la mezcla de ácido 5-((tert-butoxicarbonil)amino)nicotínico (2 g, 8,39 mmol) y clorhidrato de N-metoximetanamina (1,23 g, 12,59 mmol) en DMSO (10 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (4x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite blanco

(2 g, 84 %). LCMS m/z = 282 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (5-acriloilpiridin-3-il)carbamato de tert-butilo.

A una mezcla de (5-(metoxi(metil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo (Paso 1, 500 mg, 1,78 mmol) en THF (6 mL) se añadió bromo(vinil)magnesio (1 M en THF, 6,22 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 min adicional. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de NH4Cl (5 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (700 mg, 79 %).

Paso 3. Síntesis de (5-(3-metoxipropanoil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo.

Se añadió NaOMe (152 mg, 2,82 mmol) a una solución de (5-acriloilpiridin-3-il)carbamato de tert-butilo (Paso 2, 350 mg, 1,41 mmol) en MeOH (6 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (200 mg, 25 %). LCMS m/z = 281 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (Z)-(5-(1-(hidroxiimino)-3-metoxipropil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo.

Se añadió TEA (361 mg, 3,57 mmol) y $NH_2OH.HCl$ (186 mg, 2,68 mmol) a una solución de (5-(3-metoxipropanoil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo (Paso 3, 250 mg, 0,89 mmol) en EtOH (5 mL) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (170 mg, 64 %). LCMS m/z = 296 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de (5-(1-amino-3-metoxipropil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo.

A la mezcla de (Z)-(5-(1-(hidroxiimino)-3-metoxipropil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo (Paso 4, 160 mg, 0,542 mmol) en EtOH (6 mL) se añadió Ni (160 mg, 2,73 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h bajo H_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (150 mg, 98 %). LCMS m/z = 282 $[M+H]^+$.

Paso 6. Síntesis de 5-(1-amino-3-metoxipropil)piridin-3-amina.

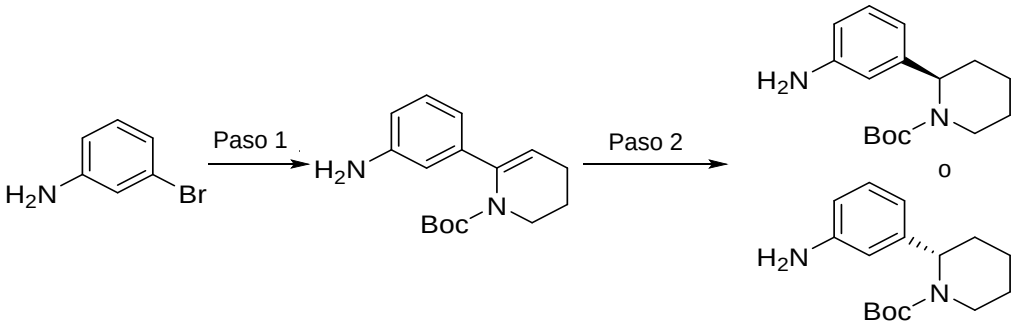
Una solución de (5-(1-amino-3-metoxipropil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo (Paso 5, 150 mg, 0,533 mmol) en HCl/MeOH (2 mL) y MeOH (0,5 mL) se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo un flujo de N_2 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (90 mg, 93 %). LCMS m/z = 182 $[M+H]^+$.

Paso 7. Síntesis de (1-(5-aminopiridin-3-il)-3-metoxipropil)carbamato de tert-butilo.

Se añadió Boc_2O (57,8 mg, 0,265 mmol) y $NaHCO_3$ (74,2 mg, 0,883 mmol) a una solución de 5-(1-amino-3-metoxipropil)piridin-3-amina (Paso 6, 80 mg, 0,441 mmol) en dioxano (3 mL) y H_2O (1 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-16 (MeCN al 3-35 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (100 mg, 80 %). LCMS m/z = 282 $[M+H]^+$.

Intermedio A20. (R)-2-(3-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (S)-2-(3-

aminofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 6-(3-aminofenil)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo

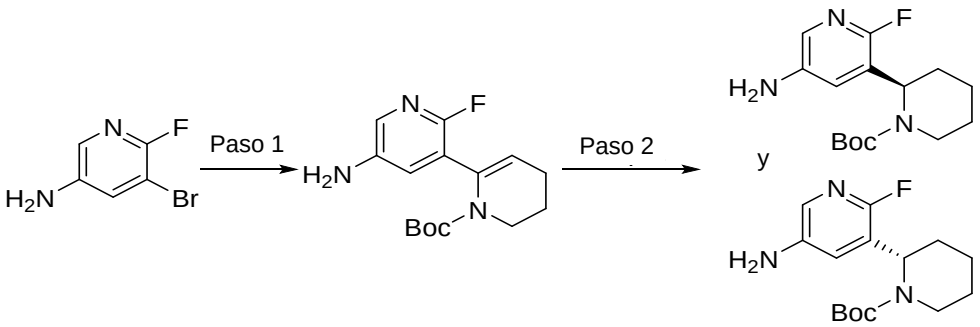
A una solución de 3-bromoanilina (556 mg, 3,23 mmol) y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (1 g, 3,23 mmol) en H_2O (5 mL) y dioxano (20 mL) se añadió K_3PO_4 (1,37 g, 6,47 mmol) y XPHOS-PD-G2 (254 mg, 0,323 µmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (350 mg, 39 %). LCMS m/z = 275 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (R)-2-(3-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (S)-2-(3-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de 6-(3-aminofenil)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (Paso 1, 330 mg, 1,20 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió Pd/C (330 mg, 1,20 mmol, 10 % de pureza) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h bajo H_2 (50 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-17 (MeCN al 15-45 %) seguido por SFC quiral (REGIS (s,s) WHELK-O1, 250 x 50 mm, 10 µm); IPA al 50 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 2, **Intermedio A20**. (R)-2-(3-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (S)-2-(3-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (aceite amarillo, 120 mg, 37 %); LCMS m/z = 277 $[M+H]^+$.

Intermedio A21. (R)-2-(5-amino-2-fluoropiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (S)-2-(5-amino-2-fluoropiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

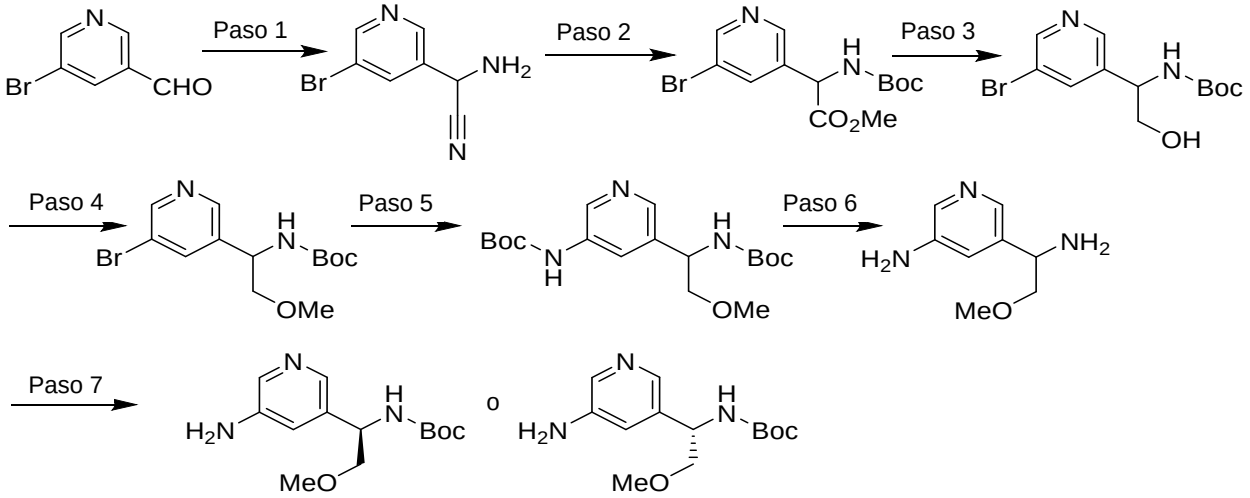


Los compuestos del título se prepraron a partir de 5-bromo-6-fluoropiridin-3-amina y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo usando un método de 2 pasos análogo al descrito para el **Intermedio A20**. Prep-SFC (Diacel Chiralpak IC, 250

x 30 mm, 10 µm; MeOH al 55 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO_2.

Pico 1, **Intermedio A21**. (R)-2-(5-amino-2-fluoropiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (S)-2-(5-amino-2-fluoropiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (sólido blanco, 200 mg, 42 %). LCMS m/z = 296 $[M+H]^+$.

Intermedio A22. (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-metoxietil)carbamato de tert-butilo y (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-metoxietil)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 2-amino-2-(5-bromopiridin-3-il)acetonitrilo.

La reacción se llevó a cabo por triplicado.

Se añadió Ti $(O^iPr)_4$ (31,17 g, 110 mmol) y NH_3 (5 M, 235 mL) a una solución de 5-bromonicotinaldehído (17 g, 91,39 mmol) en MeOH (100 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y se añadió una solución de trimetilsilancarbonitrilo (10,88 g, 110 mmol) en MeOH (30 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h y se vertió en agua helada (250 mL) con agitación. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 250 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. Los 3 lotes se combinaron para dar (28,6 g, 49 %). LCMS m/z = 212 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetato de metilo.

Una solución de 2-amino-2-(5-bromopiridin-3-il)acetonitrilo (Paso 1, 11,64 g, 54,9 mmol) en HCl/MeOH (50 mL) se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de 2-amino-2-(5-bromopiridin-3-il)acetato de metilo en forma de un sólido amarillo (80,8 g, crudo) que se usó sin purificación adicional. A una solución de clorhidrato de 2-amino-2-(5-bromopiridin-3-il)acetato de metilo (80,8 g, 287 mmol) y Boc_2O (62,6 g, 287 mmol) en THF (450 mL) y H_2O (150 mL) se añadió $NaHCO_3$ (48,22 g, 574 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 200 mL). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (48 g, 48 %). LCMS m/z = 345 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (1-(5-bromopiridin-3-il)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo.

Se añadió LiCl (1,72 g, 40,7 mmol) a la mezcla de $NaBH_4$ (1,54 g, 40,7 mmol) en EtOH (50 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. A esto se añadió una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetato de metilo (Paso 2, 5,40 g, 15,64 mmol) en THF (50 mL) gota a gota durante 20 min a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de H_2O (20 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (3,50 g, 70 %). LCMS m/z = 317 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (1-(5-bromopiridin-3-il)-2-metoxietil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de (1-(5-bromopiridin-3-il)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo (Paso 3, 1,60 g, 5,04 mmol) en THF (15 mL) se añadió MeI (573 mg, 4,04 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. A esto se añadió NaH (403,5 mg, 10,09 mmol, 60 % de pureza) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se neutralizó mediante adición de H_2O (10 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 1-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,40 g, 42 %). LCMS m/z = 331 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de (1-(5-((tert-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-2-metoxietil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de (1-(5-bromopiridin-3-il)-2-metoxietil)carbamato de tert-butilo (Paso 4, 335 mg, 1,01 mmol) y carbamato de tert-butilo (178 mg, 1,52 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió Cs_2CO_3 (494 mg, 1,52 mmol), XPhos (48,22 mg, 0,101 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (92,6 mg, 0,101 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 1-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,10 g, 99 %). LCMS m/z = 368 $[M+H]^+$.

Paso 6. Síntesis de clorhidrato de 5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-amina.

Una solución de (1-(5-((tert-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-2-metoxietil)carbamato de tert-butilo (Paso 5, 1,05 g, 2,86 mmol) en HCl/EtOAc (10 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (500 mg, 86 %). LCMS m/z = 168 $[M+H]^+$.

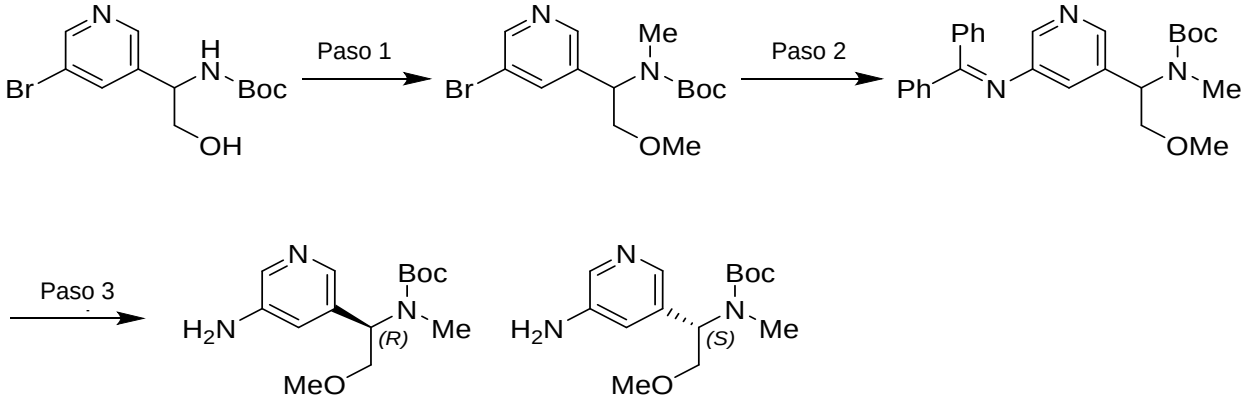
Paso 7. Síntesis de (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-metoxietil)carbamato de tert-butilo y (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-metoxietil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de clorhidrato de 5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-amina (450 mg, 2,21 mmol) y $(Boc)_2O$ (241,1 mg, 1,10 mmol) en H_2O (3 mL) y THF (15 mL) se añadió $NaHCO_3$ (371 mg,

4,42 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se neutralizó con H_2O (10 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos combinados se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 1-33 %) seguido de SFC quiral (Diacel Chiralpak IC, 250 x 30 mm, 10 µm; EtOH al 10-50 % (+ NH_4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 1, **Intermedio A22**; (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-metoxietil)carbamato de tert-butilo o (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-metoxietil)carbamato de tert-butilo. LCMS m/z = 268 $[M+H]^+$.

Intermedio A23. (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-metoxietil)(metil)carbamato de tert-butilo y (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-metoxietil)(metil)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de (1-(5-bromopiridin-3-il)-2-metoxietil)(metil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de (1-(5-bromopiridin-3-il)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo (Intermedio A22, Paso 3, 5 g, 15,76 mmol) en THF (30 mL) se añadió NaH (2,52 g, 63 mmol, 60 % de pureza) a 0 °C durante 10 min seguido de MeI (17,9 g, 126 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución sat. aq. de NH_4Cl (20 mL) a 0 °C. La mezcla se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (3 g, 55 %). LCMS m/z = 347 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (1-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)-2-metoxietil)(metil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de (1-(5-bromopiridin-3-il)-2-metoxietil)(metil)carbamato de tert-butilo (Paso 1, 2,98 g, 8,63 mmol) y difenilmetanimina (1,88 g, 10,4 mmol) en dioxano (30 mL) se añadió Cs_2CO_3 (5,62 g, 17,3 mmol), Xantphos (999 mg, 1,73 mmol) y $Pd(dba)_2$ (248 mg, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y se extrajo con EtOAc (3x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,40 g, 62 %). LCMS m/z = 446 $[M+H]^+$.

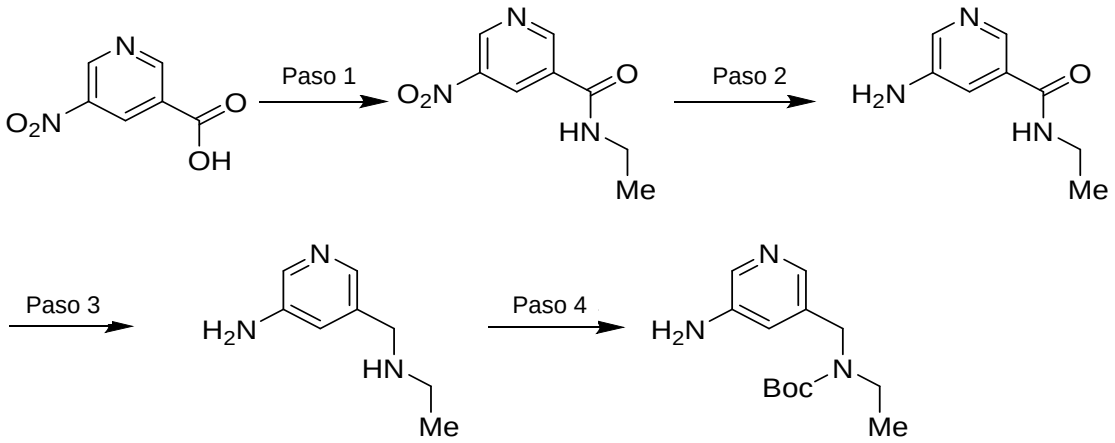
Paso 3. (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-metoxietil)(metil)carbamato de tert-butilo y (S)-(1-(5-

aminopiridin-3-il)-2-metoxietil)(metil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de (1-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)-2-metoxietil)(metil)carbamato de tert-butilo (Paso 2, 2,30 g, 5,16 mmol) en MeOH (25 mL) se añadió $NH_2OH.HCl$ (430 mg, 6,19 mmol) y NaOAc (508 mg, 6,19 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc (3x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-100 %) seguida por prep-SFC (Phenomenex-Cellulose-2, 250 x 30 mm, 10 µm); MeOH al 45 % (NH_4OH al 0,1 %) para dar:

Pico 1, **Intermedio A23**. (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-metoxietil)(metil)carbamato de tert-butilo o (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-metoxietil)(metil)carbamato de tert-butilo (aceite amarillo, 575 mg, 40 %). LCMS m/z = 282 $[M+H]^+$.

Intermedio A24. ((5-aminopiridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de N-etil-5-nitronicotinamida.

A una mezcla de ácido 5-nitronicotínico (7 g, 41,6 mmol) y clorhidrato de etilamina (17 g, 208 mmol) en piridina (60 mL) se añadió EDCI (12 g, 62,5 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y la reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EtOAc al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (6,11 g, 75 %). LCMS m/z = 196 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 5-amino-N-etilnicotinamida.

A una solución de N-etil-5-nitronicotinamida (6 g, 30,74 mmol) en MeOH (100 mL) se añadió lentamente Pd/C (6 g, 25,62 mmol, 10 % de pureza) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h bajo H_2(15 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (5 g, 98 %). LCMS m/z = 166 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 5-((etilamino)metil)piridin-3-amina.

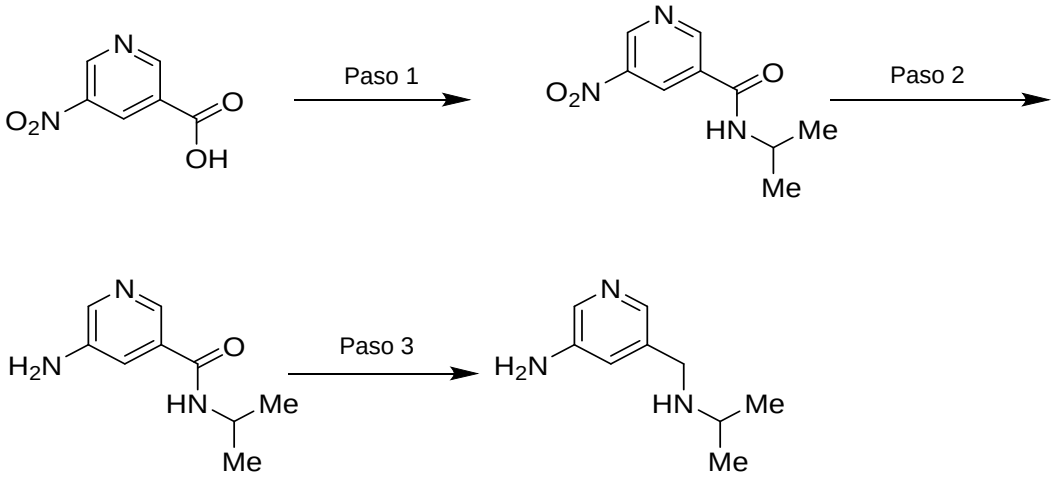
A 5-amino-N-etilnicotinamida (4,5 g, 27,24 mmol, 1 eq) se añadió BH_3.THF (1 M, 136,2 mL) a 0 °C bajo N_2 en una porción y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 0,1 N (50 mL) a 0 °C y se agitó a 80 °C durante 1 h. El pH se ajustó a pH 6-7 mediante la adición de NH_4OH 1 N a pH 6-7 y los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado

se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (5,1 g, crudo). LCMS m/z = 152 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de ((5-aminopiridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo.

A la mezcla de 5-((etilamino)metil)piridin-3-amina (5 g, 33 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo en THF (15 mL) y H_2O (5 mL) se añadió $NaHCO_3$ (5,56 g, 66,1 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y la mezcla se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se evaporaron a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EtOAc al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (3 g, 36 %). LCMS m/z = 252 $[M+H]^+$.

Intermedio A25. 5-((isopropilamino)metil)piridin-3-amina.



Paso 1. Síntesis de N-isopropil-5-nitronicotinamida.

A una mezcla de ácido 5-nitronicotínico (2 g, 11,9 mmol) y propan-2-amina (4,92 g, 83,3 mmol) en DMF (15 mL) se añadió HATU (6,79 g, 17,6 mmol) y DIPEA (2,31 g, 17,6 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a 25 °C durante 30 min. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,8 g, 72 %). LCMS m/z = 210 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 5-amino-N-isopropilnicotinamida.

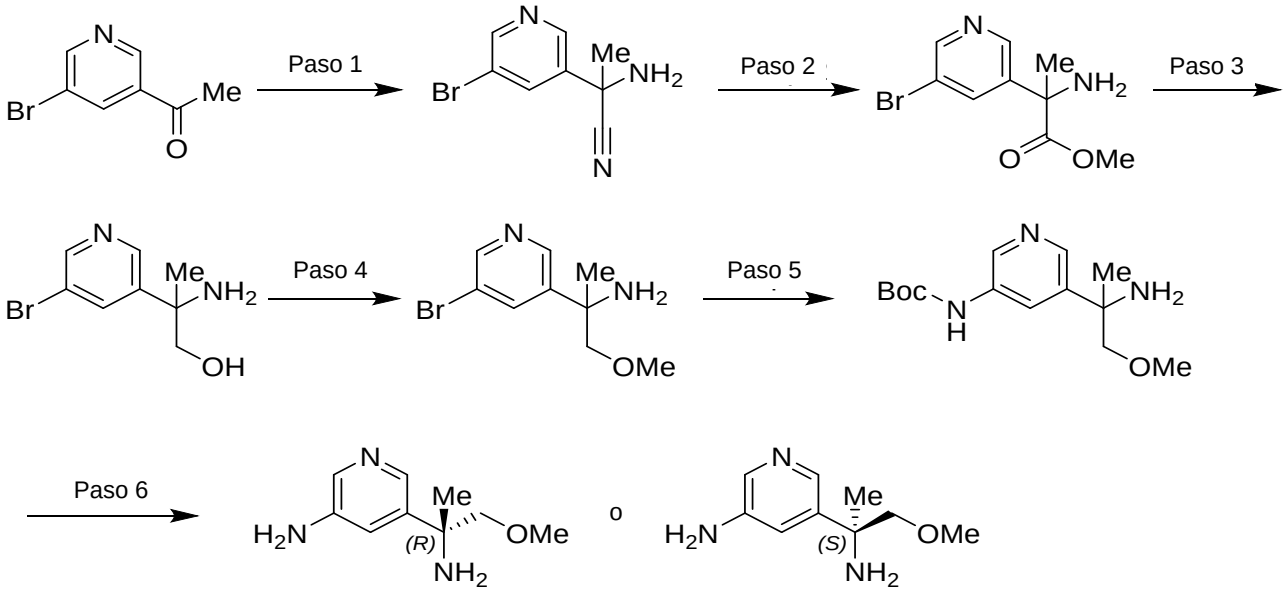
A una solución de N-isopropil-5-nitronicotinamida (Paso 1, 1,5 g, 7,17 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió Pd/C (1 g, 10 % de pureza) y la mezcla se agitó bajo H2 a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1 g, 78 %). LCMS m/z = 180 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 5-((isopropilamino)metil)piridin-3-amina.

A una solución de 5-amino-N-isopropilnicotinamida(Paso 2, 800 mg, 4,46 mmol) se añadió BH_3.THF (1 M, 22,32 mL) a 0 °C bajo N_2 y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 0,1 M (50 mL) a 0 °C, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-11 (MeCN al 1-10 %) para dar el compuesto del título en

forma de un aceite amarillo (100 mg, 13 %). LCMS m/z = 166 $[M+H]^+$.

Intermedio A26. (R)-5-(2-amino-1-metoxipropan-2-il)piridin-3-amina o (S)-5-(2-amino-1-metoxipropan-2-il)piridin-3-amina.



Paso 1. Síntesis de 2-amino-2-(5-bromopiridin-3-il)propanonitrilo.

A una solución de 1-(5-bromopiridin-3-il)etan-1-ona (10 g, 50 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió tetraisopropoxititanio (17,05 g, 60 mmol) y NH_3 (5 M, 140 mL) y se agitó a 25 °C durante 1 h. A esto se añadió luego una solución de trimetilsilanocarbonitrilo (5,95 g, 60 mmol) en MeOH (20 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL) y la mezcla resultante se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (3x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 15-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (4,40 g, 39 %). LCMS m/z = 228 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 2-amino-2-(5-bromopiridin-3-il)propanoato de metilo.

Una mezcla de 2-amino-2-(5-bromopiridin-3-il)propanonitrilo (Paso 1, 4,40 g, 19,5 mmol) en HCl/MeOH (50 mL) se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (5,50 g, crudo, HCl). LCMS m/z = 259 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 2-amino-2-(5-bromopiridin-3-il)propan-1-ol.

A una solución de $NaBH_4$ (759 mg, 20 mmol) en EtOH (50 mL) se añadió LiCl (851 mg, 20 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió una solución de 2-amino-2-(5-bromopiridin-3-il)propanoato de metilo (Paso 2, 2,00 g, 7,72 mmol) en THF (50 mL) gota a gota durante 20 min a 0 °C y la mezcla se calentó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de H_2O (50 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc al 20 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,50 g, 84 %). LCMS m/z = 231 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 2-(5-bromopiridin-3-il)-1-metoxipropan-2-amina.

Se añadió NaH (929 mg, 23,2 mmol, 60 % de pureza) a una solución de 2-amino-2-(5-bromopiridin-3-il)propan-1-ol (Parte 3, 1,79 g, 7,75 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min y se añadió MeI (880 mg, 6,20 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 100 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (970 mg, 51 %). LCMS m/z = 245 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de (5-(2-amino-1-metoxipropan-2-il)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo.

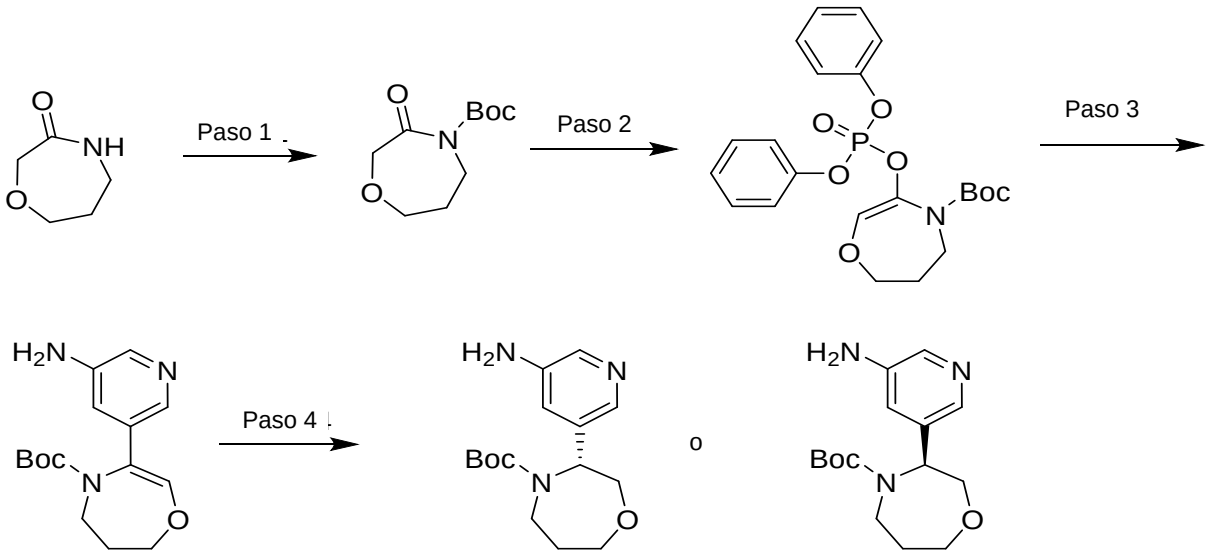
A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il)-1-metoxipropan-2-amina (Paso 4, 940 mg, 3,83 mmol) y carbamato de tert-butilo (674 mg, 5,75 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió Cs_2CO_3 (1,87 g, 5,75 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (351 mg, 0,38 mmol) y XPhos (183 mg, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 100 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (900 mg, 83 %). LCMS m/z = 282 $[M+H]^+$.

Paso 6. Síntesis de (R)-5-(2-amino-1-metoxipropan-2-il)piridin-3-amina y (S)-5-(2-amino-1-metoxipropan-2-il)piridin-3-amina.

Una solución de (5-(2-amino-1-metoxipropan-2-il)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo (Paso 5, 880 mg, 3,13 mmol) en HCl/MeOH (5 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH del residuo se ajustó a pH=8 y se purificó mediante prep-SFC (DAICEL CHIRALPAK IC, 250 x 30 mm, 10 µm; IPA al 50 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 1, **Intermedio A26**. (R)-5-(2-amino-1-metoxipropan-2-il)piridin-3-amina o (S)-5-(2-amino-1-metoxipropan-2-il)piridin-3-amina (200 mg, 35 %); LCMS m/z = 182 $[M+H]^+$.

Intermedio A27. (R)-3-(5-aminopiridin-3-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo o (S)-3-(5-aminopiridin-3-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 3-oxo-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de 1,4-oxazepan-3-ona (1,94 g, 16,9 mmol) y $(Boc)_2O$ (11 g, 50,6 mmol) en DCM (30 mL) se añadió DMAP (206 mg, 1,69 mmol) y TEA (2,56 g, 25,3 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (60 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 40mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (2,52 g, 69 %). LCMS m/z = 216 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 3-((difenoxifosforil)oxi)-6,7-dihidro-1,4-oxazepin-4(5H)-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de 3-oxo-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo (Paso 1, 1,5 g, 6,97 mmol) en THF (25 mL) se añadió KHMDS (1 M, 10,45 mL) a -78 °C durante 1,5 h y se añadió fosforocloridato de difenilo (2,81 g, 10,45 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (80 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 50mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,46 g, 46 %). LCMS m/z = 448 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 3-(5-aminopiridin-3-il)-6,7-dihidro-1,4-oxazepin-4(5H)-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de 3-((difenoxifosforil)oxi)-6,7-dihidro-1,4-oxazepin-4(5H)-carboxilato de tert-butilo (Paso 2, 1,32 g, 2,94 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (970 mg, 4,41 mmol) en DME (15 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (170 mg, 0,147 mmol) y Na_2CO_3 (2 M, 2,94 mL) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOA/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (340 mg, 40 %). LCMS m/z = 292 $[M+H]^+$.

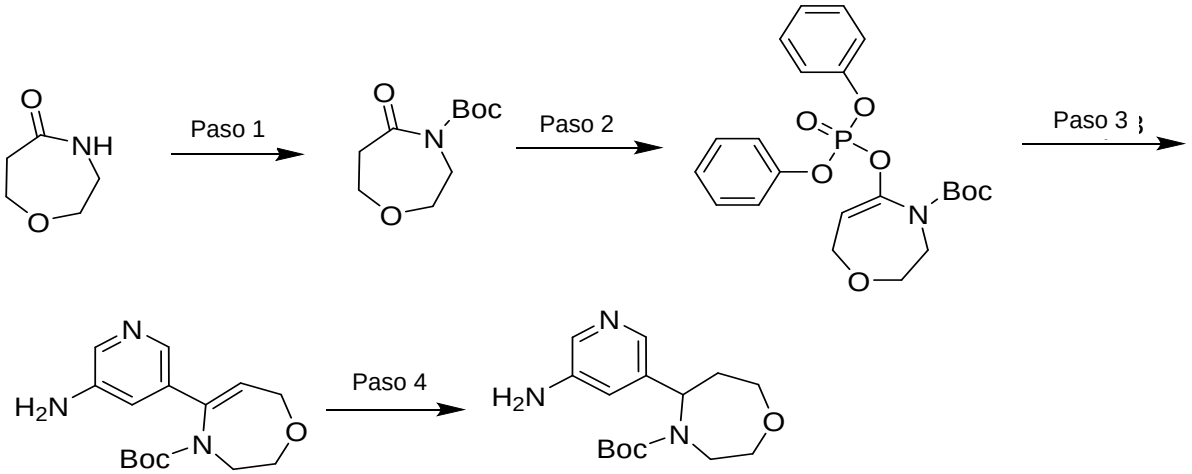
Paso 4. Síntesis de (R)-3-(5-aminopiridin-3-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo o (S)-3-(5-aminopiridin-3-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo.

Una mezcla de 3-(5-aminopiridin-3-il)-6,7-dihidro-1,4-oxazepin-4(5H)-carboxilato de tert-butilo

(Paso 3, 320 mg, 1,10 mmol) y Pd/C (400 mg, 10 % de pureza) en MeOH (5 mL) se agitó a 50 °C durante 2 h bajo H_2 (50 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-(5-aminopiridin-3-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo en forma de un sólido blanco (190 mg). 3-(5-aminopiridin-3-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo se separó mediante chiral-SFC (DAICEL CHIRALPAK AD, 250 x 30 mm, 10 µm); MeOH al 20 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

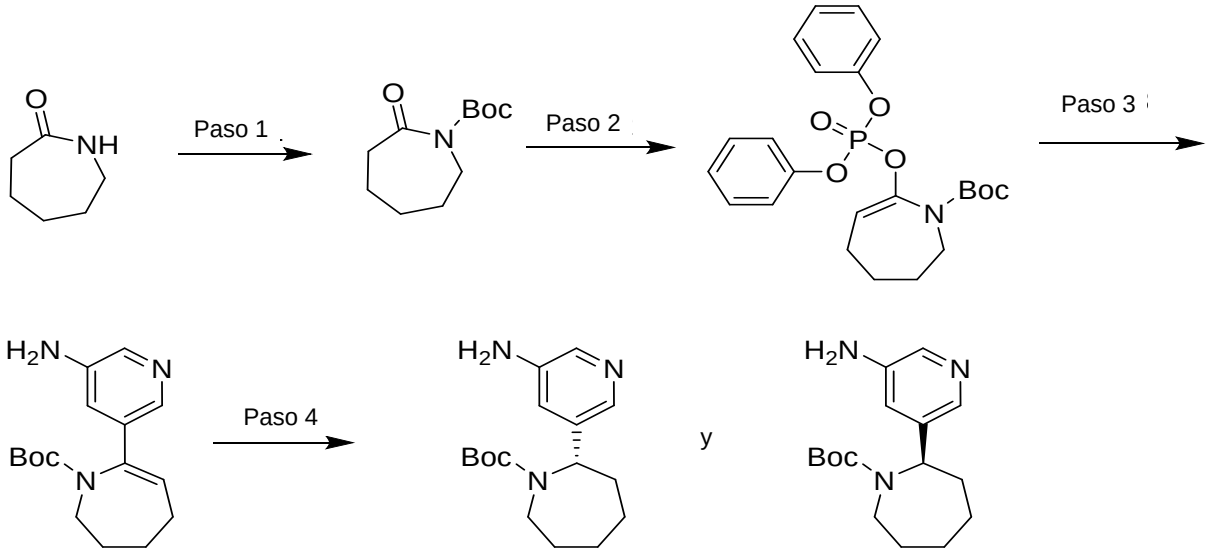
Pico 1, **Intermedio A27**. (R)-3-(5-aminopiridin-3-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo o (S)-3-(5-aminopiridin-3-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo (aceite marrón, 92 mg, 28 %); LCMS m/z = 294 $[M+H]^+$.

Intermedio A28. 5-(5-aminopiridin-3-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo.



El compuesto del título se preparó a partir de 1,4-oxazepan-5-ona usando un método de 4 pasos análogo al descrito para el **Intermedio A27** sin purificación mediante chiral-SFC. LCMS m/z = 294 $[M+H]^+$.

Intermedio A29 y A30. (R)-2-(5-aminopiridin-3-il)azepan-1-carboxilato de tert-butilo y (S)-2-(5-aminopiridin-3-il)azepan-1-carboxilato de tert-butilo.



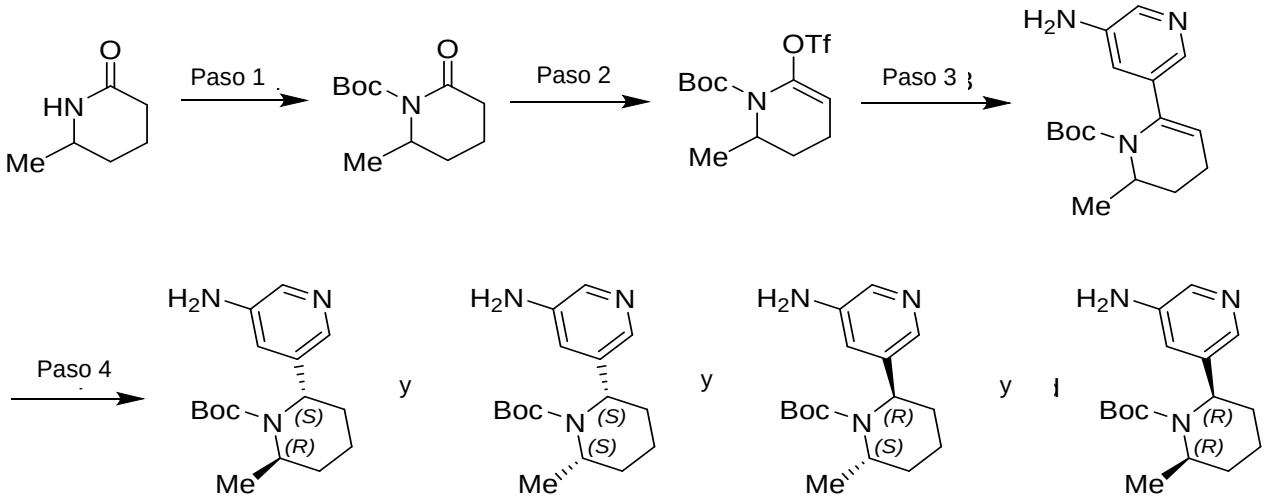
Los compuestos del título se prepararon a partir de azepan-2-ona usando un método de 4 pasos

análogo al descrito para el Intermedio A27. Chiral-SFC (REGIS (s, s) WHELK-O1, 250 x 50 mm, 10 µm); EtOH al 40 % (NH4OH al 0,1 %) en CO_2) dio:

Pico 1, **Intermedio A29**. (R)-2-(5-aminopiridin-3-il)azepan-1-carboxilato de tert-butilo o (S)-2-(5-aminopiridin-3-il)azepan-1-carboxilato de tert-butilo (sólido blanco, 1,35 g, 42 %); LCMS m/z = 292 $[M+H]^+$.

Pico 2, **Intermedio A30**. (R)-2-(5-aminopiridin-3-il)azepan-1-carboxilato de tert-butilo o (S)-2-(5-aminopiridin-3-il)azepan-1-carboxilato de tert-butilo (sólido blanco, 1,5 g, 46 %); LCMS m/z = 292 $[M+H]^+$.

Intermedio A31, A32, A33 y A34. (2S,6R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo y (2S,6S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo y (2R,6S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo y (2R,6R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 2-metil-6-oxopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

Se añadió LDA (2 M, 33,1 mL) a una solución de 6-metilpiperidin-2-ona (6,8 g, 60,1 mmol) en THF (60 mL) a -78 °C durante 30 min. A esto se añadió $(Boc)_2O$ (14,43 g, 66,1 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (12 g, 93 %).

Paso 2. Síntesis de 2-metil-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo.

Se añadió LDA (2 M, 35,17 mL) a una solución de 2-metil-6-oxopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 1, 10 g, 46,9 mmol) en THF (50 mL) a -78 °C bajo N_2 y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. A esto se añadió, gota a gota, una solución de N-(5-cloro-2-piridil)-1,1,1-trifluoro-N-(trifluorometilsulfonil)metansulfonamida (20,25 g, 51,6 mmol) en THF y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3x 100 mL). Los extractos

orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-5 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (11 g, 68 %).

Paso 3. Síntesis de 5'-amino-6-metil-5,6-dihidro-[2,3'-bipiridin]-1(4H)-carboxilato de tert-butilo.

A una mezcla de 2-metil-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (Paso 2, 10,5 g, 30,41 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (7,03 g, 31,93 mmol) en dioxano (100 mL) y H_2O (10 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,05 g, 0,912 mmol) y Cs_2CO_3 (19,81 g, 60,81 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 10-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (5,5 g, 62 %). LCMS m/z = 290 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (2S,6R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo y (2S,6S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo y (2R,6S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo y (2R,6R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de 5'-amino-6-metil-5,6-dihidro-[2,3'-bipiridin]-1(4H)-carboxilato de tert-butilo (Paso 3, 2 g, 6,91 mmol) en MeOH (40 mL) se añadió Pd/C (2 g, 6,91 mmol, 10 % de pureza) y la mezcla se agitó bajo H_2 a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo en forma de un sólido blanco (1,3 g, 64 %) que se purificó mediante chiral-SFC (REGIS(S, S) WHELK-O1, 250 x 25 mm, 10 µm); IPA al 30 % (NH4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 1, **Intermedio A31**. (2S,6R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2S,6S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2R,6S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2R,6R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (sólido blanco, 580 mg). LCMS m/z = 292 $[M+H]^+$.

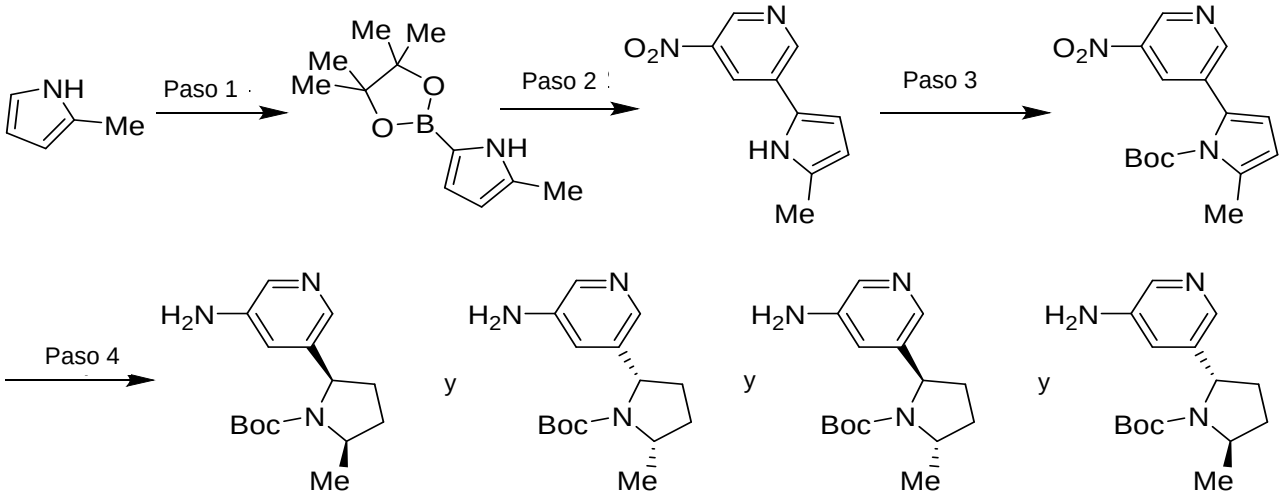
Pico 2, **Intermedio A32**. (2S,6R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2S,6S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2R,6S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2R,6R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (sólido blanco, 280 mg). LCMS m/z = 292 $[M+H]^+$.

Pico 3, **Intermedio A33**. (2S,6R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2S,6S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2R,6S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2R,6R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (aceite amarillo, 600 mg). LCMS m/z = 292 $[M+H]^+$.

Pico 4, **Intermedio A34**. (2S,6R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2S,6S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2R,6S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2R,6R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-6-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (aceite amarillo, 300 mg). LCMS m/z = 292 $[M+H]^+$.

Intermedio A35, A36, A37 y A38. (2R,5R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de

tert-butilo y (2S,5S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y (2R,5S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y (2S,5R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol.

Una mezcla de 2-metilpirrol (8,00 g, 98,6 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (12,52 g, 49,3 mmol), 4,4'-di-tert-butil-2,2'-bipiridina (1,06 g, 3,94 mmol) y dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (1,31 g, 1,97 mmol) en hexano (80 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (x3) y se agitó a 30 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-10 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (8,1 g, 40 %). LCMS m/z = 208 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 3-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-5-nitropiridina.

A una solución de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol (Parte 1, 8,08 g, 39 mmol) en dioxano (40 mL) y H_2O (4 mL) se añadió 3-bromo-5-nitro-piridina (5,50 g, 27,1 mmol), K_2CO_3 (7,49 g, 54,2 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (3,13 g, 2,71 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE/EtOAc al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (8,40 g). LCMS m/z = 204 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 2-metil-5-(5-nitropiridin-3-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de 3-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-5-nitropiridina (Parte 2, 8,2 g, 40,4 mmol) en DCM (50 mL) se añadió DMAP (245 mg, 2,02 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (9,26 g, 42,42 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-20 %)

para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (7,50 g, 61 %). LCMS m/z = 304 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (2R,5R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y (2S,5S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y (2R,5S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y (2S,5R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de 2-metil-5-(5-nitropiridin-3-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 3, 7 g, 23,1 mmol) en EtOH (100 mL) se añadió Pd/C (7 g, 10 % de pureza) y la mezcla se agitó bajo H_2 a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo en forma de un sólido blanco (6 g) que se purificó mediante chiral-SFC (REGIS(S, S) WHELK-O1, 250 x 25 mm, 10 µm); IPA al 30 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

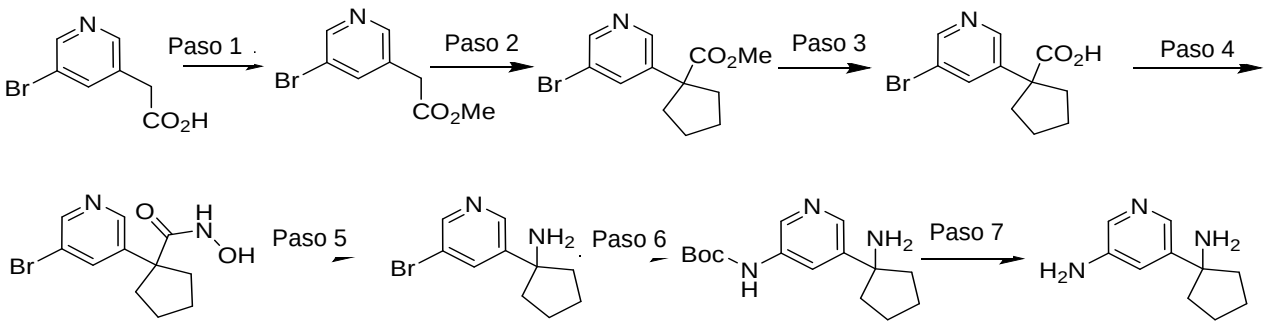
Pico 1, **Intermedio A35**. (2R,5R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2S,5S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2R,5S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2S,5R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (sólido blanco, 1,35 g). LCMS m/z = 278 $[M+H]^+$.

Pico 2, **Intermedio A36**. (2R,5R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2S,5S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2R,5S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2S,5R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (sólido blanco, 1,5 g). LCMS m/z = 278 $[M+H]^+$.

Pico 3, **Intermedio A37**. (2R,5R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2S,5S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2R,5S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2S,5R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (sólido blanco, 1,5 g). LCMS m/z = 278 $[M+H]^+$.

Pico 4, **Intermedio A38**. (2R,5R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2S,5S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2R,5S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (2S,5R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (sólido blanco, 1,35 g). LCMS m/z = 278 $[M+H]^+$.

Intermedio A39. 5-(1-aminociclopentil)piridin-3-amina.



Paso 1. Síntesis de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetato de metilo.

A una solución de ácido 2-(5-bromopiridin-3-il)acético (5 g, 23,14 mmol) en MeOH (40 mL) se

añadió $SOCl_2$ (4 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-5 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite blanco (5,26 g, 98 %). LCMS m/z = 230 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopentan-1-carboxilato de metilo.

A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetato de metilo (Paso 1, 1,5 g, 6,52 mmol) y 1,4-diiodobutano (2,02 g, 6,52 mmol) en THF (5 mL) se añadió LiHMDS (1 M, 8,15 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h bajo N_2. A esto se añadió LiHMDS (1 M, 8,15 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (2 mL) a 0 °C y se diluyó con H_2O (2 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 2 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-5 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (1,32 g, 71 %). LCMS m/z = 284 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de ácido 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopentan-1-carboxílico.

A una solución de 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopentan-1-carboxilato de metilo (Paso 2, 1,32 g, 4,65 mmol) en THF (10 mL) y H_2O (5 mL) se añadió LiOH (222 mg, 9,29 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH se ajustó con HCl 1 M a pH 4-5, se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido rojo (1,09 g, 87 %). LCMS m/z = 270 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 1-(5-bromopiridin-3-il)-N-hidroxiciclopentan-1-carboxamida.

A una solución de ácido 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopentan-1-carboxílico (Paso 3, 1,36 g, 5,03 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (420 mg, 6,04 mmol) y DIPEA (1,95 g, 15,1 mmol) en DMF (1 mL) se añadió reactivo BOP (3,34 g, 7,55 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de H_2O (3 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-15 (MeCN al 5-35 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (216 mg, 15 %). LCMS m/z = 285 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopentan-1-amina.

A una solución de 1-(5-bromopiridin-3-il)-N-hidroxiciclopentan-1-carboxamida (Paso 4, 195 mg, 0,684 mmol) en DMSO (3 mL) se añadió K_2CO_3 (472 mg, 3,42 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con H_2O (10 mL) y con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-TLC (SiO_2, MeOH/EtOAc al 10 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (113 mg, 68 %). LCMS m/z = 241 $[M+H]^+$.

Paso 6. Síntesis de (5-(1-aminociclopentil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo.

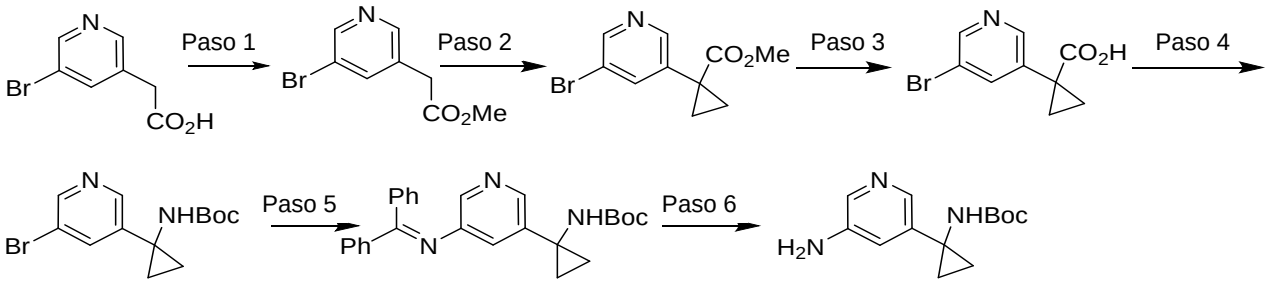
A una solución de 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopentan-1-amina (Paso 5, 100 mg, 0,415 mmol) y

carbamato de tert-butilo (72,9 mg, 0,622 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (38 mg, 0,415 mmol), XPhos (19,77 mg, 0,415 mmol) y Cs_2CO_3 (203 mg, 0,622 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo y el residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (105 mg, 91 %). LCMS m/z = 278 $[M+H]^+$.

Paso 7. Síntesis de 5-(1-aminociclopentil)piridin-3-amina.

A una solución de (5-(1-aminociclopentil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo (Parte 6, 105 mg, 0,378 mmol) en HCl/EtOAc (2 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se ajustó con DIPEA a pH 8-9 y se purificó mediante prep-HPLC-13 (MeCN al 1-15 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (43 mg, 64 %). LCMS m/z = 178 $[M+H]^+$.

Intermedio A40. (1-(5-aminopiridin-3-il)ciclopropil)carbamato de tert-butilo.



Paso 1-3. Síntesis de ácido 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropan-1-carboxílico.

El compuesto del título se preparó usando un método de 3 pasos análogo al descrito para el ácido 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopentan-1-carboxílico (Intermedio A39 Pasos 1-3). LCMS: m/z =242 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de ácido 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropan-1-carboxílico (Paso 3, 600 mg, 2,48 mmol) en t-BuOH (24 mL) se añadió DPPA (1,02 g, 3,72 mmol), tamiz molecular 4Å (600 mg) y trietilamina (376 mg, 3,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (730 mg, 94 %). LCMS: m/z =313 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de (1-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)ciclopropil)carbamato de tert-butilo.

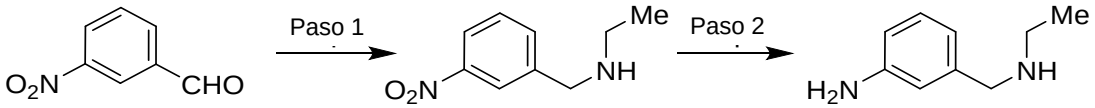
Una mezcla de (1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropil)carbamato de tert-butilo (Paso 4, 365 mg, 2,01 mmol), difenilmetanimina (600 mg, 1,92 mmol), carbonato de cesio (1,87 g, 5,75 mmol), XantPhos (222 mg, 0,38 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (175 mg, 0,19 mmol) en dioxano (15 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x) y se agitó a 100 °C durante 3 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (590 mg, 74 %). LCMS: m/z

=414 $[M+H]^+$.

Paso 6. Síntesis de (1-(5-aminopiridin-3-il)ciclopropil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de (1-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)ciclopropil)carbamato de tert-butilo (Paso 5, 590 mg, 1,43 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (3,80 g, 54,7 mmol) y acetato de sodio (5,80 g, 70,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL), se concentró a presión reducida para eliminar MeOH y el residuo se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (330 mg, 93 %). LCMS: m/z =198 $[M+H]^+$.

Intermedio A41. 3-((etilamino)metil)anilina.



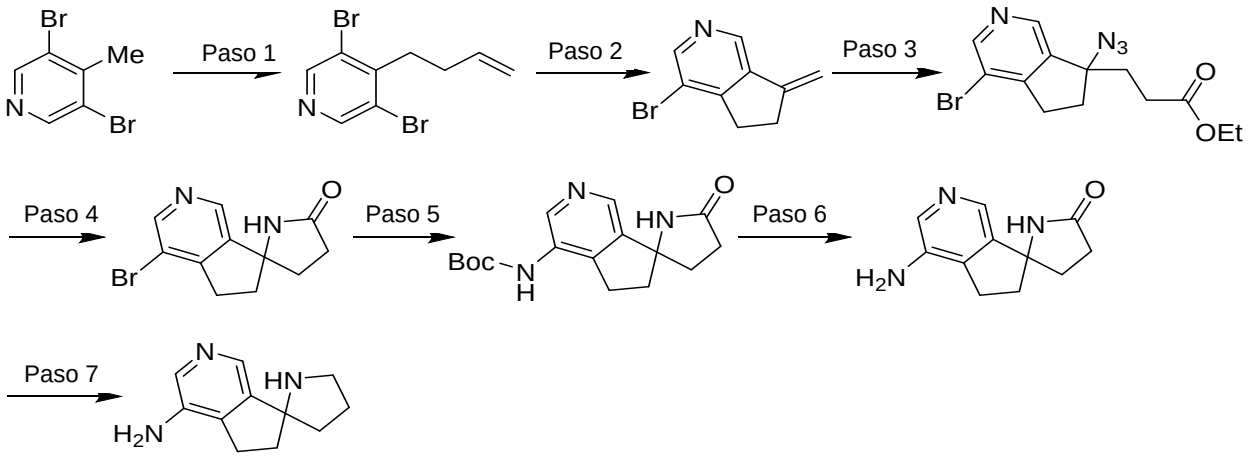
Paso 1. Síntesis de N-(3-nitrobencil)etanamina.

A una solución de 3-nitrobenzaldehído (3 g, 19,85 mmol) en EtOH (40 mL) se añadió, gota a gota, etanamina (984 mg, 21,84 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 h bajo N_2. Se añadió $NaBH_4$ (1,55 g, 41 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 mL) a 0 °C y se extrajo con DCM (3x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (2,4 g, 67 %). LCMS m/z = 181 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 3-((etilamino)metil)anilina.

A una solución de N-(3-nitrobencil)etanamina (2,4 g, 13,32 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió Pd/C (3 g, 10 % de pureza) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h bajo H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-18 (MeCN al 5-35 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (1,08 g, 54 %). LCMS m/z = 151 $[M+H]^+$.

Intermedio A42. 5,6-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-7,2'-pirrolidin]-4-amina.



Paso 1. Síntesis de 3,5-dibromo-4-(but-3-en-1-il)piridina

A una solución de 3,5-dibromo-4-metil-piridina (25 g, 99,63 mmol) en THF (200 mL) se añadió LDA (2 M, 64,76 mL) a -78 °C bajo N_2 y después de 45 min, se añadió 3-bromoprop-1-eno (18,08 g, 149 mmol) en THF (30 mL) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-10 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (27,8 g, 96 %). LCMS m/z = 292 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-bromo-7-metilen-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina

A una solución de 3,5-dibromo-4-(but-3-en-1-il)piridina (Paso 1, 26,8 g, 92,1 mmol) en MeCN (200 mL) se añadió TEA (18,64 g, 184 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,03 g, 4,61 mmol) y PPh_3 (2,42 g, 9,21 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-16 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12,5 g, 65 %). LCMS m/z = 210 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 3-(7-azido-4-bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propanoato de etilo

A una solución de 4-bromo-7-metilen-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina (3,1 g, 14,76 mmol) y 2-diazoacetato de etilo (3,37 g, 29,51 mmol) en i-PrOH (50 mL) se añadió diacetoxihierro (257 mg, 1,48 mmol), TEA (2,99 g, 29,51 mmol), $TMSN_3$ (3,40 g, 29,51 mmol) y TBHP (5,5 M, 8,05 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de Na_2SO_3 (50 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3x 80 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (1,98 g, 39 %). LCMS m/z = 339 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 4-bromo-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-7,2'-pirrolidin]-5'-ona

A una solución de 3-(7-azido-4-bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propanoato de etilo (Paso 3, 1,52 g, 4,48 mmol) en THF (20 mL), i-PrOH (4 mL), AcOH (4 mL) se añadió Zn (2,91 g, 44,5 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se diluyó con H_2O (70 mL), se extrajo con EtOAc (40 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (573 mg, 48 %). LCMS m/z = 267 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de (5'-oxo-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-7,2'-pirrolidin]-4-il)carbamato de tert-butilo

Una mezcla de 4-bromo-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-7,2'-pirrolidin]-5'-ona (Paso 4, 553 mg, 2,07 mmol), carbamato de tert-butilo (970 mg, 8,28 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (190 mg, 0,207 mmol), XPhos (98,7 mg, 0,207 mmol) y Cs_2CO_3 (1,01 g, 3,11 mmol) en dioxano (10 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se

concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (360 mg, 57 %). LCMS m/z = 304 $[M+H]^+$.

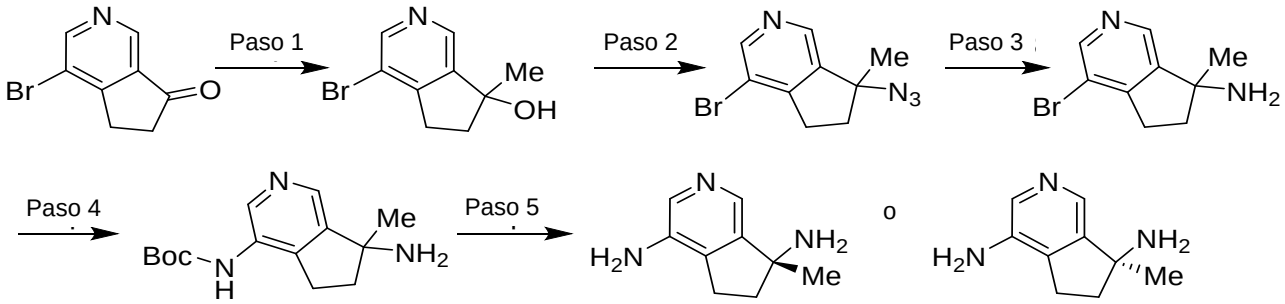
Paso 6. Síntesis de 4-amino-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-7,2'-pirrolidin]-5'-ona

Una mezcla de (5'-oxo-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-7,2'-pirrolidin]-4-il)carbamato de tert-butilo (116 mg, 0,382 mmol) en HCl/EtOAc (2 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (112 mg). LCMS m/z = 204 $[M+H]^+$.

Paso 7. Síntesis de 5,6-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-7,2'-pirrolidin]-4-amina

A una solución de 4-amino-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-7,2'-pirrolidin]-5'-ona (Paso 6, 137 mg, 0,674 mmol) en THF (2 mL) se añadió complejo de dimetilsulfuro de borano (10 M, 0,674 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de HCl 1M (2 mL) a 0 °C y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-16 (MeCN al 1-30 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (45 mg, 35 %). LCMS m/z = 190 $[M+H]^+$.

Intermedio A43. (R)-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4,7-diamina o (S)-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4,7-diamina.



Paso 1. Síntesis de 4-bromo-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol.

A una mezcla de 4-bromo-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[c]piridin-7-ona (100 mg, 0,472 mmol) en THF (2,5 mL) se añadió MeMgBr (3 M, 471 µL) en THF a -78 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h bajo N_2 y luego se agitó a 80 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (400 mg, 53 %). LCMS m/z = 228 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 7-azido-4-bromo-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina.

A una solución de 4-bromo-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol (Paso 1, 120 mg, 0,526 mmol) en DCM (2 mL) se añadió $TMSN_3$ (182 mg, 1,58 mmol) bajo N_2. Se añadió tribromuro de indio (373 mg, 1,05 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C y a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (250 mg, 62 %). LCMS m/z = 253 $[M+H]^+$

Paso 3. Síntesis de 4-bromo-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-amina.

Se añadió Zn (310 mg, 4,74 mmol) a una solución de 7-azido-4-bromo-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina (Parte 2, 200 mg, 0,79 mmol) en THF (4 mL), IPA (1 mL) y AcOH (1 mL) bajo N_2 y la mezcla se agitó a 20 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-15 (MeCN al 5-45 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (150 mg, 83 %). LCMS m/z = 227 $[M+H]^+$

Paso 4. Síntesis de (7-amino-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)carbamato de tert-butilo.

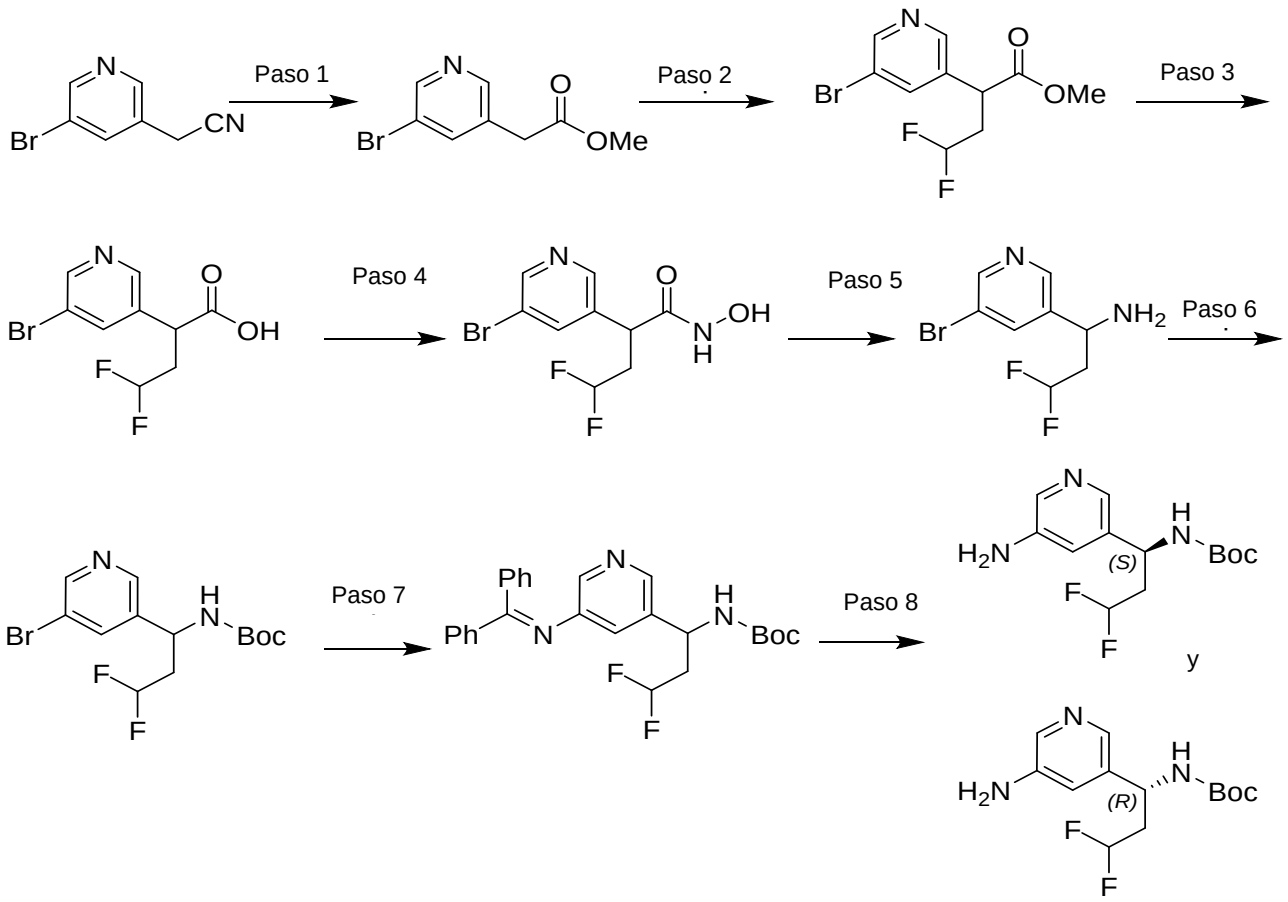
A la mezcla de 4-bromo-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-amina (Paso 3, 100 mg, 0,44 mmol) y carbamato de tert-butilo (103 mg, 0,88 mmol) en dioxano (4 mL) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (40,3 mg, 0,044 mmol) y XPhos (21 mg, 0,044 mmol) y Cs_2CO_3 (287 mg, 0,88 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (100 mg, 86 %). LCMS m/z = 264 $[M+H]^+$

Paso 5. Síntesis de (R)-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4,7-diamina y (S)-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4,7-diamina.

Una mezcla de (7-amino-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)carbamato de tert-butilo (Paso 4) en EtOAc (1 mL) y HCl/EtOAc (1 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo N_2 y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (Phenomenex Luna de C18 200 x 40 mm, 10 µm; MeCN/H_2O al 1-15 % (HCO_2H)) seguida por prep-SFC (Diacel Chiralpak AD, 250 x 30 mm, 10 µm; MeOH al 25 % (+ NH_4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 2, **Intermedio A43**. (R)-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4,7-diamina o (S)-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4,7-diamina (aceite amarillo, 30 mg, 50 %); LCMS m/z = 164 $[M+H]^+$

Intermedio A44 y A45. (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-3,3-difluoropropil)carbamato de tert-butilo y (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-3,3-difluoropropil)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetato de metilo

Una mezcla de 2-(5-bromo-3-piridil) acetonitrilo (10 g, 50,75 mmol) en HCl/MeOH (30 mL) se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se trató con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 hasta un pH = 8, se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x 50 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (11,63 g, 99 %). LCMS m/z = 230 $[M+H]^+$

Paso 2. Síntesis de 2-(5-bromopiridin-3-il)-4,4-difluorobutanoato de metilo

A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetato de metilo (Parte 1, 11,0 g, 47,8 mmol) en THF (250 mL) se añadió LDA (2 M, 35,86 mL) a -78 °C durante 30 min. A esto se añadió una solución de trifluorometansulfonato de 2,2-difluoroetilo (15,36 g, 71,72 mmol) en THF (20 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de H_2O (50 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (10,6 g, 75 %). LCMS m/z = 294 $[M+H]^+$

Paso 3. Síntesis de ácido 2-(5-bromopiridin-3-il)-4,4-difluorobutanoico

A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il)-4,4-difluorobutanoato de metilo (Paso 2, 10,60 g, 36,04 mmol) en THF (20 mL) y H_2O (5 mL) se añadió LiOH (2,59 g, 108 mmol) y la mezcla se agitó

a 25 °C durante 1 h. La mezcla se acidificó a pH 2 con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (8,08 g, 80 %). LCMS m/z = 280 $[M+H]^+$

Paso 4. Síntesis de 2-(5-bromopiridin-3-il)-4,4-difluoro-N-hidroxibutanamida

A una solución de ácido 2-(5-bromopiridin-3-il)-4,4-difluorobutanoico (Paso 3, 8,08 g, 28,9 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,41 g, 34,62 mmol) en DMF (20 mL) se añadió DIPEA (11,2 g, 86,6 mmol) y BOP (16,59 g, 37,5 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 100 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (7,60 g, crudo). LCMS m/z = 295 $[M+H]^+$

Paso 5. Síntesis de 1-(5-bromopiridin-3-il)-3,3-difluoropropan-1-amina

Se añadió K_2CO_3 (7,10 g, 51,38 mmol) a una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il)-4,4-difluoro-N-hidroxibutanamida (Parte 4, 7,58 g, 25,69 mmol) en DMSO (50 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 100 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (4,00 g, crudo). LCMS m/z = 251 $[M+H]^+$

Paso 6. Síntesis de (1-(5-bromopiridin-3-il)-3,3-difluoropropil)carbamato de tert-butilo

A una solución de -(5-bromopiridin-3-il)-3,3-difluoropropan-1-amina (Paso 5, 4 g, 15,9 mmol) en dioxano (20 mL) y H_2O (4 mL) se añadió $NaHCO_3$ (2,68 g, 31,9 mmol) y Boc2O (3,48 g, 15,9 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 50mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,70 g, 66 %). LCMS m/z = 351 $[M+H]^+$

Paso 7. Síntesis de (1-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)-3,3-difluoropropil)carbamato de tert-butilo

A una solución de (1-(5-bromopiridin-3-il)-3,3-difluoropropil)carbamato de tert-butilo (Paso 6, 3,70 g, 10,54 mmol) y difenilmetanimina (2,10 g, 11,59 mmol, 1,94 mL, 1,10 eq) en dioxano (30 mL) se añadió Cs_2CO_3 (10,3 g, 31,61 mmol), Xantphos (1,22 g, 2,11 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (965 mg, 1,05 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (3,45 g, 72 %). LCMS m/z = 452 $[M+H]^+$

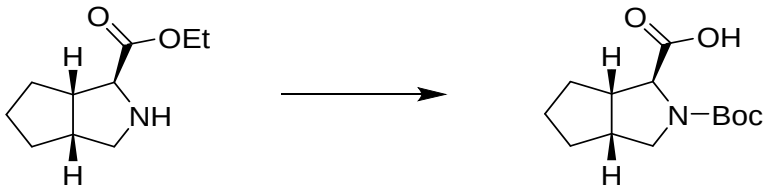
Paso 8. Síntesis de (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-3,3-difluoropropil)carbamato de tert-butilo y (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-3,3-difluoropropil)carbamato de tert-butilo

A una solución de (1-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)-3,3-difluoropropil)carbamato de tert-butilo (Paso 7, 3,45 g, 7,64 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió $NH_2OH.HCl$ (1,06 g, 15,28 mmol) y NaOAc (1,25 g, 15,28 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 100 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-100 %) seguida de SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK AD, 250 x 50 mm, 10 µm); EtOH al 25 % (+ NH_4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 1, **Intermedio A44**. (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-3,3-difluoropropil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-3,3-difluoropropil)carbamato de tert-butilo (sólido amarillo, 800 mg, 36 %); LCMS m/z = 288 $[M+H]^+$

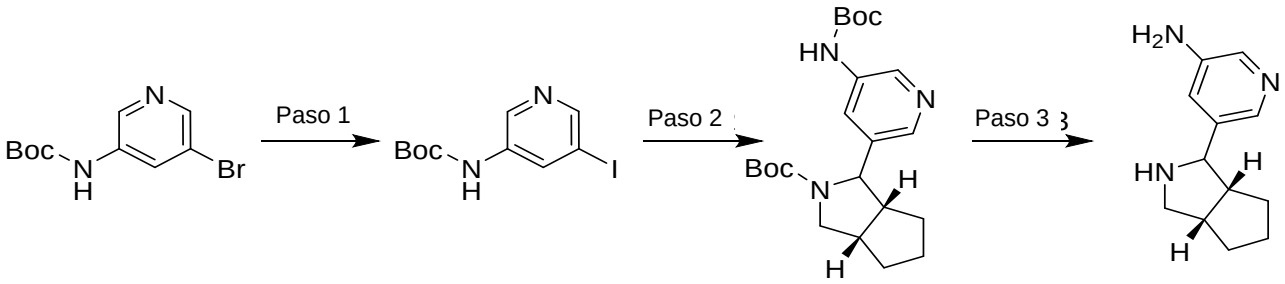
Pico 2, **Intermedio A45**. (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-3,3-difluoropropil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-3,3-difluoropropil)carbamato de tert-butilo (sólido amarillo, 880 mg, 40 %); LCMS m/z = 288 $[M+H]^+$

Intermedio A46. ácido (1S,3aR,6aS)-2-(tert-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico.



Una mezcla de clorhidrato de (1S,3aR,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de etilo (4,60 g, 20,94 mmol) y $LiOH.H_2O$ (5,27 g, 126 mmol) en MeOH (20 mL), THF (20 mL) y H_2O (20 mL) se agitó a 25 °C durante 12 h. Se añadió $(Boc)_2O$ (9,14 g, 41,87 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trató con EtOAc (30 mL) y se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,20 g, 78 %). LCMS m/z = 256 $[M+H]^+$.

Intermedio A47. 5-((3aS,6aR)-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-il)piridin-3-amina.



Paso 1. Síntesis de (5-yodopiridin-3-il)carbamato de tert-butilo.

Una mezcla de N-(5-bromopiridin-3-il)carbamato de tert-butilo (5 g, 18,31 mmol), CuI (349 mg,

1,83 mmol), NaI (5,49 g, 36,6 mmol) y N',N'-dimetiletan-1,2-diamina (2,42 g, 27,5 mmol) en dioxano (30 mL) se agitó a 110 °C durante 24 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE/ al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4 g, 68 %). LCMS m/z = 321 $[M+H]^+$.

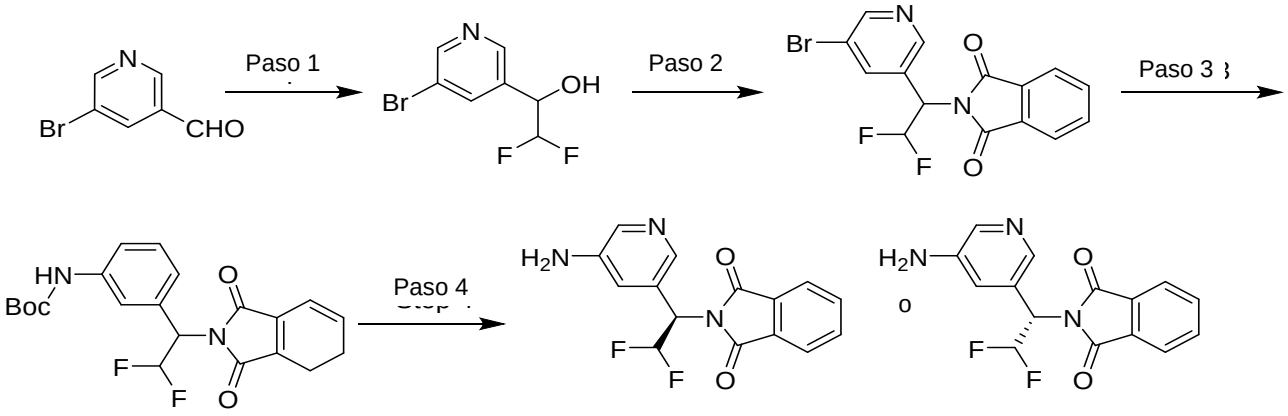
Paso 2. Síntesis de (3aS,6aR)-1-(5-((tert-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de (5-yodopiridin-3-il)carbamato de tert-butilo (Paso 1, 163 mg, 0,51 mmol) y ácido (1S,3aR,6aS)-2-(tert-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico (Intermedio 46, 100 mg, 0,392 mmol) en DMF (3 mL) se añadió $(Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$ (4,39 mg, 3,92 µmol), dicloroniquel;1,2-dimetoxietano (8,61 mg, 39,2 µmol), Cs_2CO_3 (383 mg, 1,18 mmol) y 4-tert-butil-2-(4-tert-butil-2-piridil)piridina (15,8 mg, 59 µmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-11 (MeCN al 40-75 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (150 mg, 47 %). LCMS m/z = 402 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 5-((3aS,6aR)-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-il)piridin-3-amina.

(3aS,6aR)-1-(5-((tert-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (Paso 2, 150 mg, 0,372 mmol) en HCl/EtOAc (1 mL) y EtOAc (0,5 mL) se agitó a 25 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (10 mL) y se trató con NH_4OH (0,5 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-15 (MeCN al 1-30 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 66 %). LCMS m/z = 204 $[M+H]^+$.

Intermedio A48. (R)-2-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2,2-difluoroetil)isoindolin-1,3-diona o (S)-2-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2,2-difluoroetil)isoindolin-1,3-diona.



Paso 1. Síntesis de 1-(5-bromopiridin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol.

A una solución de 5-bromopiridin-3-carbaldehído (5 g, 26,88 mmol) y difluorometil(trimetil)silano (5,01 g, 40,32 mmol) en DMF (50 mL) se añadió CsF (817 mg, 5,38 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h bajo N_2. Se añadió TBAF (1 M, 40,32 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H2O

(70 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, PE/EtOAc al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,3 g, 20 % de rendimiento). LCMS m/z = 238 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 2-(1-(5-bromopiridin-3-il)-2,2-difluoroetil)isoindolin-1,3-diona.

A una solución de 1-(5-bromopiridin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol (Paso 1, 1,2 g, 5,04 mmol) e isoindolin-1,3-diona (816 mg, 5,55 mmol) en THF (30 mL) se añadió PPh_3 (1,45 g, 5,55 mmol) y DEAD (1,05 g, 6,05 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, PE/EtOAc al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (950 mg, 51 %). LCMS m/z = 367 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (5-(1-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,2-difluoroetil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo.

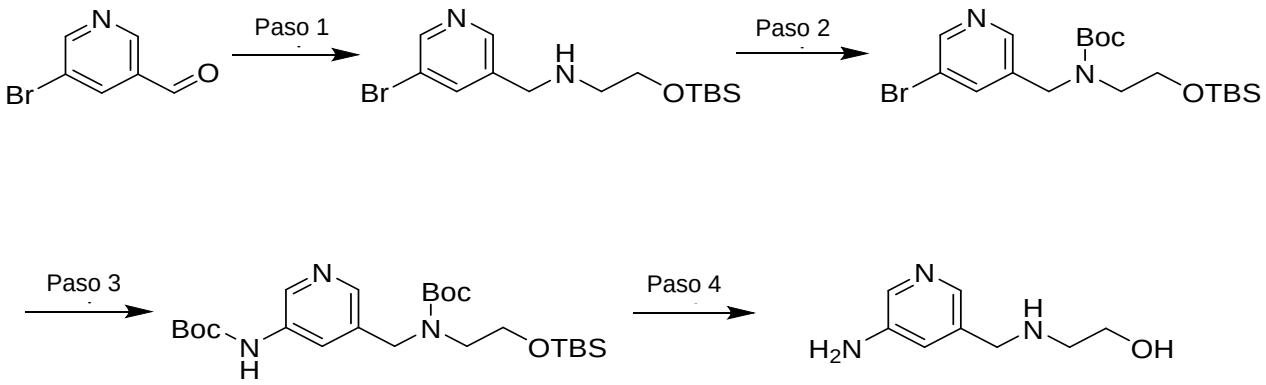
A la mezcla de 2-(1-(5-bromopiridin-3-il)-2,2-difluoroetil)isoindolin-1,3-diona (Paso 2, 900 mg, 2,45 mmol) y carbamato de tert-butilo (431 mg, 3,68 mmol) en dioxano (15 mL) se añadió XPhos (117 mg, 0,245 mmol), Cs_2CO_3 (1,20 g, 3,68 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (224 mg, 0,245 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-33 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (500 mg, 50 %). LCMS m/z = 404 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (R)-2-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2,2-difluoroetil)isoindolin-1,3-diona o (S)-2-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2,2-difluoroetil)isoindolin-1,3-diona.

Se disolvió (5-(1-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,2-difluoroetil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo (Paso 3, 470 mg, 1,17 mmol) en HCl/EtOAc (5 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc y el pH se ajustó con NH_4OH a pH = 9-10. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se separó mediante SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ, 250 x 30 mm, 10 µm); MeOH al 26 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 1, **Intermedio A48**. (R)-2-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2,2-difluoroetil)isoindolin-1,3-diona o (S)-2-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2,2-difluoroetil)isoindolin-1,3-diona (aceite amarillo, 150 mg, 42 %); LCMS m/z = 304 $[M+H]^+$.

Intermedio A49. 2-(((5-aminopiridin-3-il)metil)amino)etan-1-ol.



Paso 1. Síntesis de N-((5-bromopiridin-3-il)metil)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etan-1-amina.

A una solcuión de 5-bromopiridin-3-carbaldehído (5 g, 26,9 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió 2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etan-1-amina (5,18 g, 29,6 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h bajo N_2. A esto se añadió $NaBH_4$ (2,03 g, 53,8 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h bajo N2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución saturada de NH_4Cl (25 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (8,7 g, 93 %). LCMS m/z = 347 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de ((5-bromopiridin-3-il)metil)(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)carbamato de tert-butilo.

A una mezcla de N-((5-bromopiridin-3-il)metil)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etan-1-amina (Paso 1, 8,5 g, 24,6 mmol), Na_2CO_3 (5,22 g, 49,2 mmol) en THF (30 mL) y H_2O (10 mL) se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (5,37 g, 24,6 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 30mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (9,5 g, 86 %). LCMS m/z = 447 $[M+H]^+$.

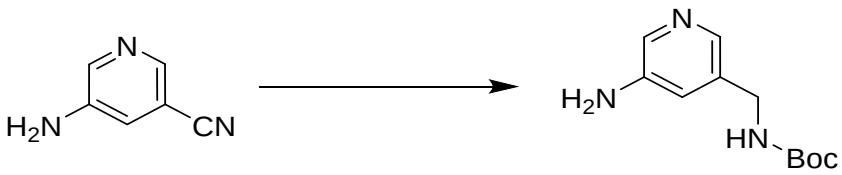
Paso 3. Síntesis de ((5-((tert-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)metil)(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)carbamato de tert-butilo.

Una mezcla de ((5-bromopiridin-3-il)metil)(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)-carbamato de tert-butilo (Paso 2, 9,3 g, 20,88 mmol), carbamato de tert-butilo (4,89 g, 41,75 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,91 g, 2,09 mmol), XPhos (995,24 mg, 2,09 mmol) y Cs_2CO_3 (10,20 g, 31,32 mmol) en dioxano (80 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con H_2O (60 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 50mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (9,5 g, 94 %). LCMS m/z = 482 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 2-(((5-aminopiridin-3-il)metil)amino)etan-1-ol.

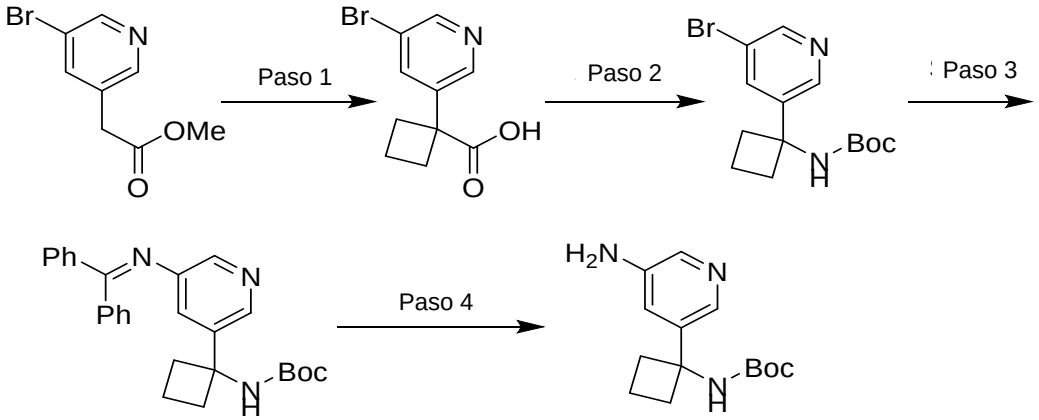
Una solución de ((5-((tert-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)metil)(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)carbamato de tert-butilo (Paso 3, 1,5 g, 3,11 mmol) en HCl/EtOAc (20 mL) se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo N_2 y el residuo se diluyó con EtOAc (30 mL) y el pH se ajustó a pH ≥7 con NH_4OH a 0 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-11 (MeCN al 1-15 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (150 mg, 28 %). LCMS m/z = 168 $[M+H]^+$.

Intermedio A50. ((5-aminopiridin-3-il)metil)carbamato de tert-butilo.



A una solución de 5-aminonicotinonitrilo (500 mg, 4,20 mmol) en EtOH (15 mL) se añadió $NiCl_2$ (544 mg, 4,20 mmol) y $NaBH_4$ (635 mg, 16,8 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 8 h. A esto se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (1,37 g, 6,30 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na2SO4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (550 mg, 58 %). LCMS m/z = 224 $[M+H]^+$.

Intermedio A51. (1-(5-aminopiridin-3-il)ciclobutil)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de ácido 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclobutan-1-carboxílico.

A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetato de metilo (500 mg, 2,17 mmol) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (57,5 mg, 0,217 mmol) en DMF (6 mL) se añadió NaH (261 mg, 6,52 mmol, 60 % de pureza) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A esto se añadió 1,3-dibromopropano (483 mg, 2,39 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se desecharon. La fase acuosa se acidificó mediante adición de HCl 6 M a pH = 2~3 y se extrajo con EtOAc (3x 60 mL). Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con salmuera (2x 30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (540 mg, crudo). LCMS m/z = 256 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (1-(5-bromopiridin-3-il)ciclobutil)carbamato de tert-butilo.

A una mezcla de ácido 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclobutan-1-carboxílico (Parte 1, 500 mg, 1,95 mmol) en t-BuOH (15 mL) se añadió DPPA (806 mg, 2,93 mmol), TEA (296 mg, 2,93 mmol) y tamices moleculares 4Å (500 mg) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y luego a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (200 mg, 31 %). LCMS m/z = 327 $[M+H]^+$.

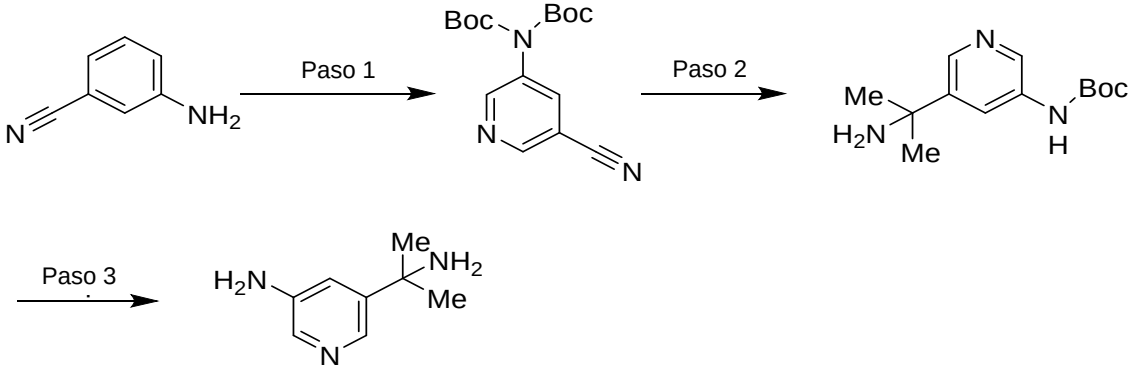
Paso 3. Síntesis de (1-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)ciclobutil)carbamato de tert-butilo.

El compuesto del título se preparó en forma de un aceite amarillo (120 mg, 92 %) a partir de (1-(5-bromopiridin-3-il)ciclobutil)carbamato de tert-butilo (Paso 2) usando un método análogo al descrito para el Intermedio A16, Paso 3. LCMS m/z = 428 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (1-(5-aminopiridin-3-il)ciclobutil)carbamato de tert-butilo.

El compuesto del título se preparó a partir de (1-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)ciclobutil)carbamato de tert-butilo (Paso 3) usando un método análogo al descrito para el Intermedio A16, Paso 4. LCMS m/z = 264 $[M+H]^+$.

Intermedio A52. 5-(2-aminopropan-2-il)piridin-3-amina.



Paso 1. Síntesis de (tert-butoxicarbonil)(5-cianopiridin-3-il)carbamato de tert-butilo.

A la mezcla de 5-aminopiridin-3-carbonitrilo (5 g, 42 mmol) en DCM (50 mL) se añadió DMAP (2,56 g, 21 mmol) y TEA (6,37 g, 63 mmol, 8,76 mL) y Boc_2O (13,74 g, 63 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (9,2 g, 68 %). LCMS m/z = 264 $[M+H]^+$.

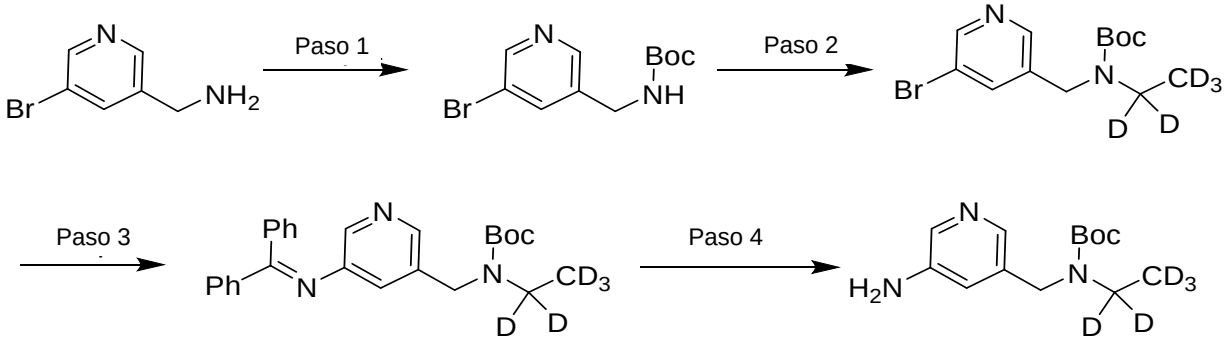
Paso 2. Síntesis de (5-(2-aminopropan-2-il)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo.

(Tert-butoxicarbonil)(5-cianopiridin-3-il)carbamato de tert-butilo (Paso 1, 2 g, 6,26 mmol) en THF (25 mL) se agitó con bromuro de metilmagnesio (3 M, 16,70 mL) a 0 °C durante 30 min. A esto se añadió $Ti(O^iPr)_4$ (1,78 g, 6,26 mmol) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla se neutralizó con H_2O (30 mL) y la mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3x 40 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-11 (MeCN al 5-45 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (500 mg, 31 %). LCMS m/z = 252 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 5-(2-aminopropan-2-il)piridin-3-amina.

Una solución de (5-(2-aminopropan-2-il)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo (Paso 2, 400 mg, 1,59 mmol) en EtOAc (1 mL) y HCl/EtOAc (5 mL) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo N_2 y el pH del residuo se ajustó a pH 6-7 con NH_4OH 1 M. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-11 (MeCN al 1-20 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (70 mg, 29 %). LCMS m/z = 152 $[M+H]^+$.

Intermedio A53. ((5-aminopiridin-3-il)metil)(etil-d_5)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de ((5-bromopiridin-3-il)metil)carbamato de tert-butilo.

A la mezcla de (5-bromo-3-piridil)metanamina (4,9 g, 26,20 mmol) en THF (40 mL) y H_2O (4 mL) se añadió $NaHCO_3$ (4,40 g, 52,4 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (6,29 g, 28,8 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (20 mL) y H_2O (15 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,5 g, 86 %). LCMS m/z = 289 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de ((5-bromopiridin-3-il)metil)(etil-d_5)carbamato de tert-butilo.

A una solución de ((5-bromopiridin-3-il)metil)carbamato de tert-butilo (Paso 1, 450 mg, 1,57 mmol) en DMF (3 mL) se añadió NaH (125 mg, 3,13 mmol, 60 % de pureza) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A esto se añadió una solución de 1-yodoetano-1,1,2,2,2-d_5 (378 mg, 2,35 mmol) en DMF (0,5 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Se añadió NaCl (sat aq, 5 mL) y la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (10 mL) y H_2O (5 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a

presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite blanco (480 mg, 95 %). LCMS m/z = 322 $[M+H]^+$.

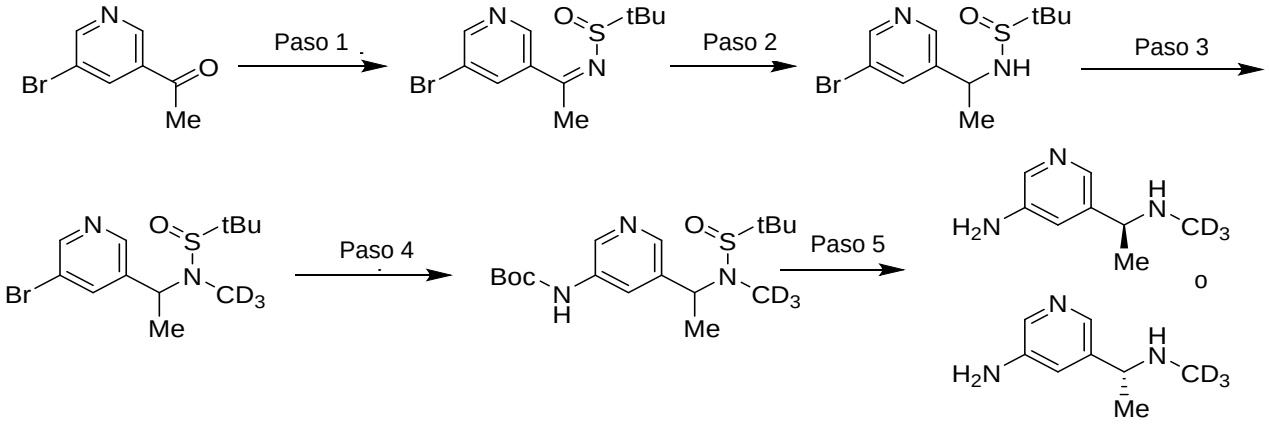
Paso 3. Síntesis de ((5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)metil)(etil-d_5)carbamato de tert-butilo.

El compuesto del título se preparó en forma de un aceite amarillo (480 mg, 87 %) a partir de ((5-bromopiridin-3-il)metil)(etil-d_5)carbamato de tert-butilo (Paso 2) usando un método análogo al descrito para el Intermedio A16 (Paso 3). LCMS m/z = 421 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de ((5-aminopiridin-3-il)metil)(etil-d_5)carbamato de tert-butilo.

El compuesto del título se preparó a partir de (1-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)ciclobutil)carbamato de tert-butilo (Paso 3) usando un método análogo al descrito para el Intermedio A16. LCMS m/z = 257 $[M+H]^+$.

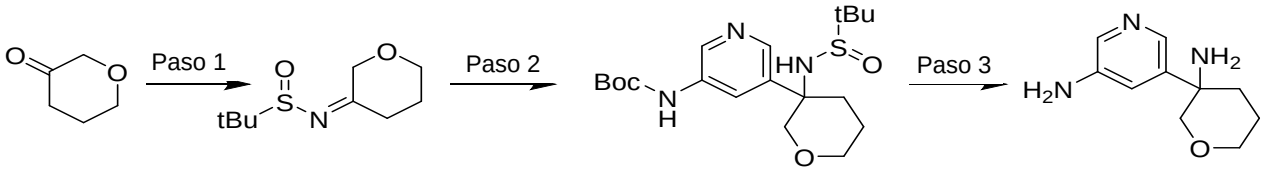
Intermedio A54. (S)-5-(1-((metil-d_3)amino)etil)piridin-3-amina o (R)-5-(1-((metil-d_3)amino)etil)piridin-3-amina.



Los compuestos del título se prepararon a partir de 1-(5-bromopiridin-3-il)etan-1-ona usando un método análogo de 5 pasos como se describió para el Intermedio A14 y A15. Chiral-SFC (DAICEL CHIRALPAK IG, 250 x 30 mm, 10 µm); Heptano/EtOH al 30 % (+ NH_4OH al 0,1 %) en CO_2) dio:

Pico 1, **Intermedio A54**: (S)-5-(1-((metil-d_3)amino)etil) piridin-3-amina o (R)-5-(1-((metil-d_3)amino)etil)piridin-3-amina (sólido amarillo, 600 mg, 40 %). LCMS m/z = 155 $[M+H]^+$.

Intermedio A55. 5-(3-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-3-amina.



Paso 1. Síntesis de (Z)-N-(dihidro-2H-piran-3(4H)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida.

Se añadió $Ti(OEt)_4$ (29,62 g, 130 mmol) a una mezcla de tetrahidropiran-3-ona (10 g, 100 mmol) y 2-metilpropan-2-sulfinamida (12,11 g, 100 mmol) en THF (100 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 mL) y H_2O (100 mL) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 1-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (4 g,

20 %). LCMS m/z = 204 $[M+H]^+$.

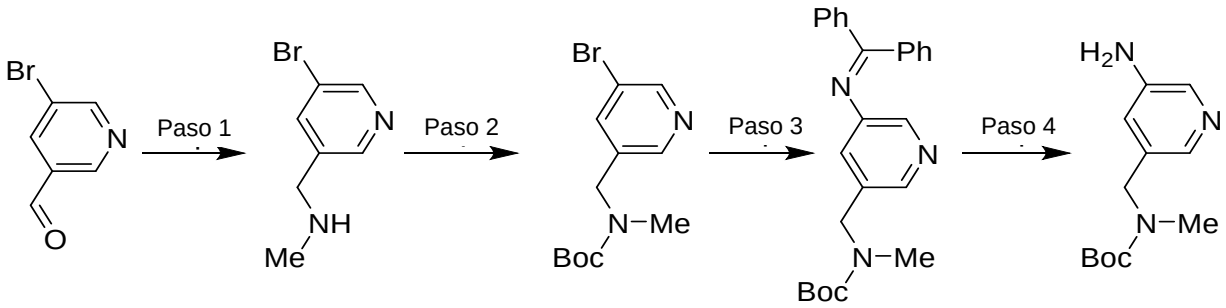
Paso 2. Síntesis de (5-(3-((tert-butilsulfinil)amino)tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo.

Se añadió n-BuLi (2,5 M, 9,15 mL) a una solución de N-(5-bromo-3-piridil)carbamato de tert-butilo (2,5 g, 9,15 mmol) en THF (60 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h bajo N_2. Una solución de (Z)-N-(dihidro-2H-piran-3(4H)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Paso 1, 4,65 g, 22,9 mmol) en THF (40 mL) se añadió a la mezcla y se agitó a -78 °C durante 0,5 h bajo N_2. La mezcla de reacción se añadió a solución saturada aq. de NH_4Cl (100 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,5 g, crudo). LCMS m/z = 398 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 5-(3-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-3-amina.

Una solución de (5-(3-((tert-butilsulfinil)amino)tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo (Paso 2, 1,4 g, 3,52 mmol) en HCl/EtOAc (15 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-18 (MeCN al 1-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (50 mg, 7 %). LCMS m/z = 194 $[M+H]^+$.

Intermedio A56. ((5-aminopiridin-3-il)metil)(metil)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 1-(5-bromopiridin-3-il)-N-metilmetanamina.

El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromonicotinaldehído usando un método análogo al descrito para el Intermedio A41 (Paso 1). LCMS m/z = 201 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de ((5-bromopiridin-3-il)metil)(metil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de 1-(5-bromopiridin-3-il)-N-metilmetanamina (Paso 1, 5,20 g, 25,9 mmol) y (Boc)2O (5,64 g, 25,9 mmol) en THF (52 mL) y H_2O (13 mL) se añadió Na_2CO_3 (5,48 g, 51,7 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con H_2O (80 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (4,5 g, 58 %). LCMS m/z = 301 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de ((5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)metil)(metil)carbamato de tert-butilo.

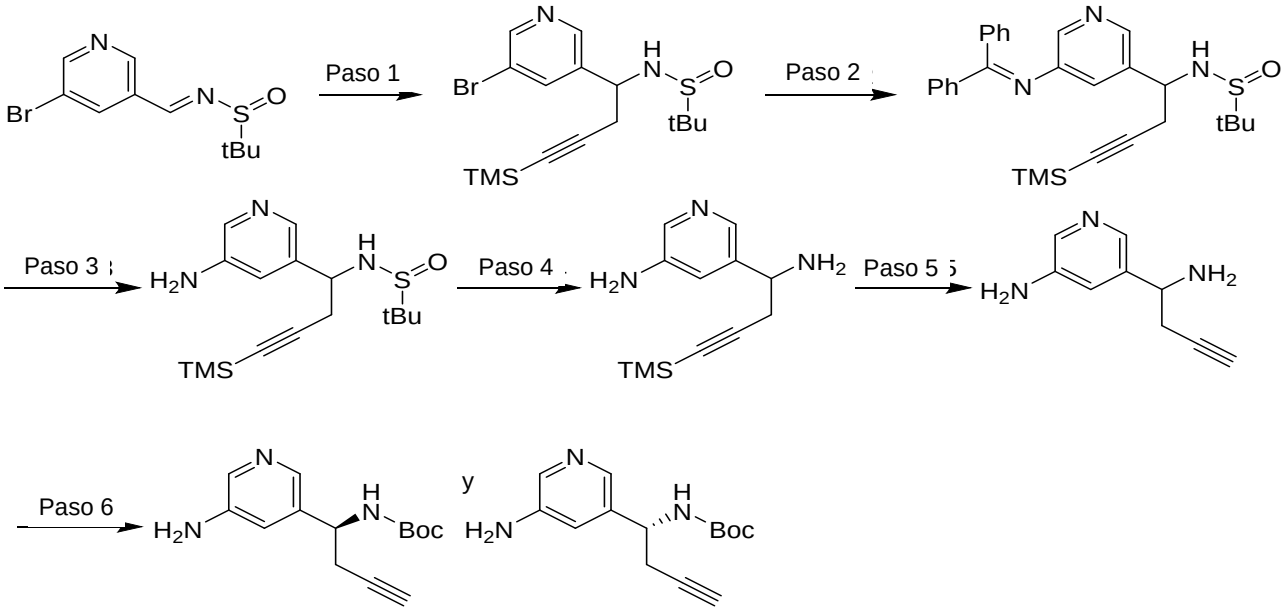
A una solución de ((5-bromopiridin-3-il)metil)(metil)carbamato de tert-butilo (Paso 2, 4,40 g, 14,61 mmol) y difenilmetanimina (2,91 g, 16,07 mmol) en dioxano (70 mL) se añadió $Pd_2(dba)_3$

(1,34 g, 1,46 mmol), Xantphos (1,69 g, 2,92 mmol) y Cs_2CO_3 (14,28 g, 43,83 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (3,50 g, 59 %). LCMS m/z = 402 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de ((5-aminopiridin-3-il)metil)(metil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de ((5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)metil)(metil)carbamato de tert-butilo (Paso 3, 3,40 g, 8,47 mmol) en MeOH (40 mL) se añadió $NH_2OH.HCl$ (1,18 g, 16,94 mmol) y NaOAc (1,39 g, 16,94 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,00 g, 99 %). LCMS m/z = 402 $[M+H]^+$.

Intermedio A57A y A57B. (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)but-3-in-1-il)carbamato de tert-butilo y (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)but-3-in-1-il)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de N-(1-(5-bromopiridin-3-il)-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida.

Se añadió indigano (397 mg, 3,46 mmol) y 3-bromoprop-1-inil(trimetil)silano (1,65 g, 8,64 mmol) a una solución de (E)-N-((5-bromopiridin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermedio A7, Paso 1 500 mg, 1,73 mmol) en THF (16 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-19 (MeCN al 45-75 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (930 mg, 33 %). LCMS m/z = 403 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de N-(1-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida.

Una mezcla de N-(1-(5-bromopiridin-3-il)-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida

(Paso 1, 880 mg, 2,19 mmol), difenilmetanimina (795 mg, 4,38 mmol), Cs_2CO_3 (1,43 g, 4,38 mmol), Xantphos (507 mg, 0,88 mmol) y Xantphos Pd G4 (422 mg, 0,44 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (x3) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,5 g, crudo). LCMS m/z = 502 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de N-(1-(5-aminopiridin-3-il)-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida.

A una solución de N-(1-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Paso 2, 1,3 g, 2,59 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió $NH_2OH.HCl$ (270 mg, 3,89 mmol) y NaOAc (319 mg, 3,89 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. El residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,1 g, crudo). LCMS m/z = 338 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 5-(1-amino-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-il)piridin-3-amina.

Una mezcla de N-(1-(5-aminopiridin-3-il)-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Paso 3, 1 g, 2,96 mmol) en HCl/EtOAc (7 mL) se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (650 mg, 94 %). LCMS m/z = 234 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de 5-(1-aminobut-3-in-1-il)piridin-3-amina.

A una solución de 5-(1-amino-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-il)piridin-3-amina (600 mg, 2,57 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió K_2CO_3 (1,07 g, 7,71 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (500 mg, crudo). LCMS m/z = 162 $[M+H]^+$.

Paso 6. Síntesis de (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)but-3-in-1-il)carbamato de tert-butilo y (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)but-3-in-1-il)carbamato de tert-butilo.

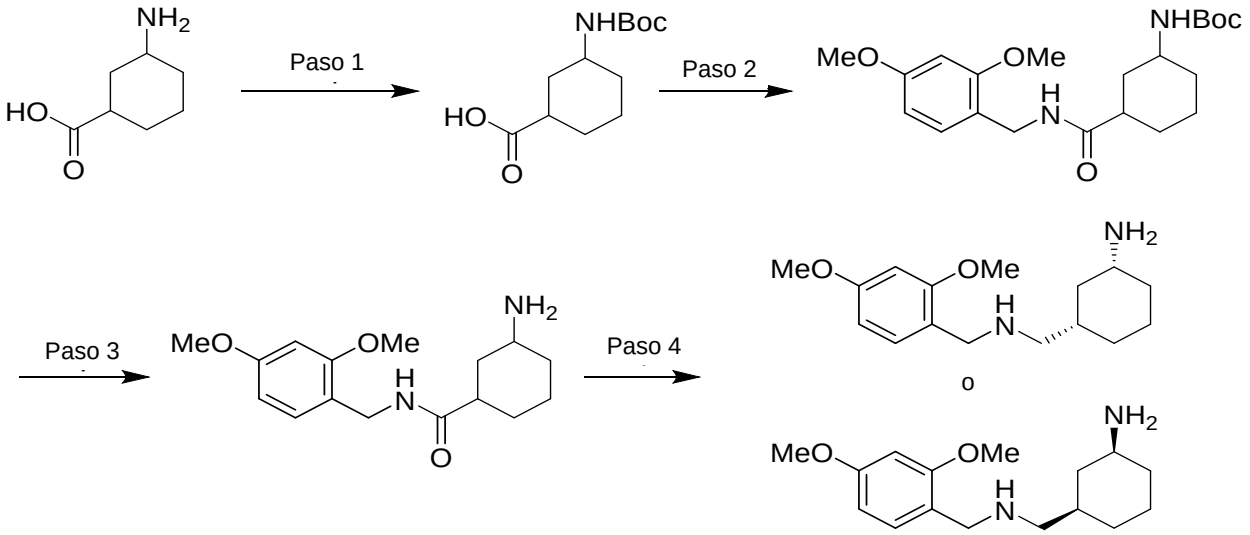
Se añadió Na_2CO_3 (657 mg, 6,20 mmol) a una solución de 5-(1-aminobut-3-in-1-il)piridin-3-amina (Paso 5, 500 mg, 3,10 mmol) y $(Boc)_2$ (677 mg, 3,1 mmol) en H_2O (3 mL) y MeOH (10 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) seguido de SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK AD, 250 x 30 mm, 10 µm); EtOH al 30 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 1, **Intermedio A57A**: (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)but-3-in-1-il)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)but-3-in-1-il)carbamato de tert-butilo (sólido amarillo, 70 mg, 8,6 %). LCMS m/z = 262 $[M+H]^+$.

Pico 2, **Intermedio A57B**: (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)but-3-in-1-il)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)but-3-in-1-il)carbamato de tert-butilo (sólido amarillo, 90 mg, 11 %). LCMS m/z

= 262 $[M+H]^+$.

Intermedio A58. (1S,3R)-3-(((2,4-dimetoxibencil)amino)metil)ciclohexan-1-amina o (1R,3S)-3-(((2,4-dimetoxibencil)amino)metil)ciclohexan-1-amina.



Paso 1. Síntesis de ácido 3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexan-1-carboxílico.

A la mezcla de ácido 3-aminociclohexancarboxílico (10 g, 69,8 mmol) y NaOH (4,19 g, 105 mmol) en dioxano (80 mL) y H_2O (30 mL) se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (22,86 g, 105 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc (100 mL) y H_2O (100 mL). La fase acuosa se lavó con EtOAc (3x 100 mL). El pH de la fase acuosa se ajustó a pH 5 con HCl 1 M. Los sólidos se recogieron mediante filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (14 g, 82 %). LCMS m/z = 243 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (3-((2,4-dimetoxibencil)carbamoil)ciclohexil)carbamato de tert-butilo.

A una mezcla de ácido 3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexan-1-carboxílico (Paso 1, 10 g, 41,10 mmol) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (7,56 g, 45,21 mmol) en DMF (50 mL) se añadió DIPEA (10,62 g, 82,20 mmol) y HATU (23,44 g, 61,65 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (20 mL) y H_2O (15 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (13 g, crudo). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7,07 (d, 1H), 6,38-6,33 (m, 2H), 5,87 (br s, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,86 (br d, 1H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,32-1,24 (m, 2H), 1,04-0,95 (m, 1H).

Paso 3. Síntesis de 3-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)ciclohexan-1-carboxamida.

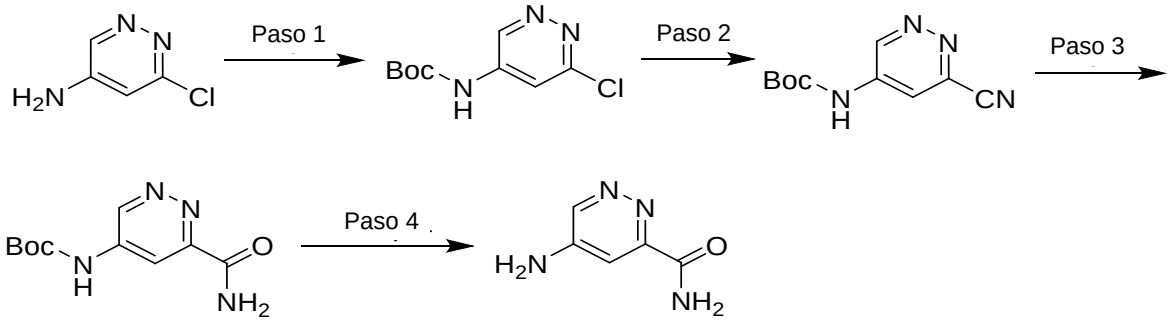
Una solución de (3-((2,4-dimetoxibencil)carbamoil)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (Paso 2, 13 g, 33,1 mmol) en HCl/EtOAc (100 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (5 mL) hasta un pH = 9 y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (3x 20 mL), se secó (Na2SO4) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,5 g, 77 %). LCMS

m/z = 294 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (1S,3R)-3-(((2,4-dimetoxibencil)amino)metil)ciclohexan-1-amina o (1R,3S)-3-(((2,4-dimetoxibencil)amino)metil)ciclohexan-1-amina.

Se añadió BH_3-DMS (10 M, 23,26 mL) a una solución de 3-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)ciclohexan-1-carboxamida (Paso 3, 6,8 g, 23,26 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de H_2O (5 mL) a 0 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-20 (MeCN al 1-13 %) y prep-SFC (ChiralPak IH, 250 x 30 mm, 10 µm; EtOH al 25 % (+ IPAm al 0,1 %) en CO2 para dar: Pico 1, **Intermedio A58**: (1S,3R)-3-(((2,4-dimetoxibencil)amino)metil)ciclohexan-1-amina o (1R,3S)-3-(((2,4-dimetoxibencil)amino)metil)ciclohexan-1-amina (aceite amarillo, 1 g, 15 %). LCMS m/z = 280 $[M+H]^+$.

Intermedio A59. 5-aminopiridazin-3-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de (6-cloropiridazin-4-il)carbamato de tert-butilo.

A una solución de 6-cloropiridazin-4-amina (5 g, 38,6 mmol) en DCM (50 mL) se añadió $(Boc)_2O$ (29,5 g, 135 mmol), DMAP (7,07 g, 57,9 mmol) y TEA (13,7 g, 135 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (80 mL) y se extrajo con DCM (3x 80 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, PE:EtOAc al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (6,40 g, crudo). LCMS m/z = 230 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (6-cianopiridazin-4-il)carbamato de tert-butilo.

A una solución de (6-cloropiridazin-4-il)carbamato de tert-butilo (Paso 1, 6,30 g, 27,4 mmol) en DMF (70 mL) se añadió BrettPhos Pd G3 (2,49 g, 2,74 mmol), $Zn(CN)_2$ (16,11 g, 137 mmol) y BRETTPHOS (1,47 g, 2,74 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla se diluyó con H_2O (80 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 80 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (4,00 g, crudo). LCMS m/z = 221 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (6-carbamoilpiridazin-4-il)carbamato de tert-butilo.

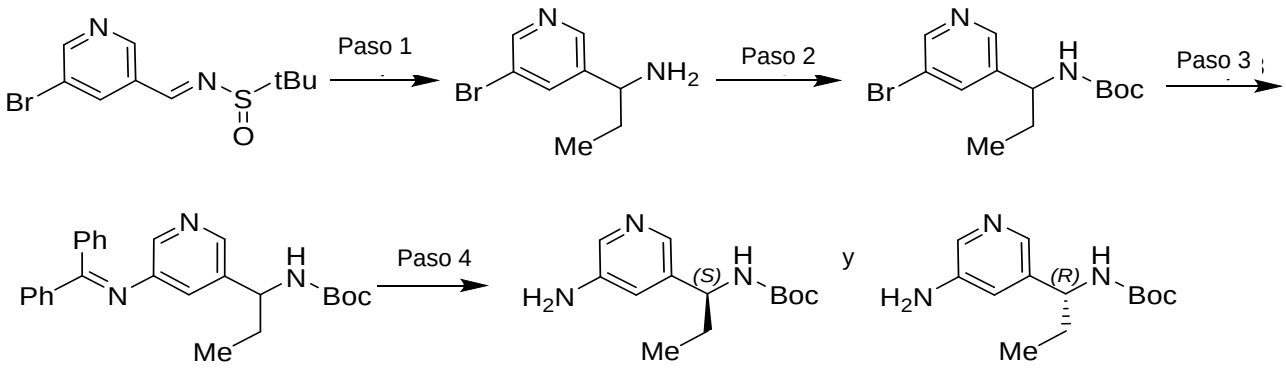
A una solución de (6-cianopiridazin-4-il)carbamato de tert-butilo (Parte 2, 4 g, 18,2 mmol) en DMSO (40 mL) se añadió K_2CO_3 (5,02 g, 36,3 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. A esto se añadió H_2O_2 (20,6 g, 182 mmol) y se agitó a 20 °C durante 2 h. Se añadió KOH (2,04 g,

36,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de Na_2SO_3 (5 mL) a 0 °C, se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (350 mg, 8 %). LCMS m/z = 239 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 5-aminopiridazin-3-carboxamida.

Una solución de (6-carbamoilpiridazin-4-il)carbamato de tert-butilo (330 mg, 1,39 mmol) en DCM (1 mL) y TFA (1 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (160 mg, crudo). LCMS m/z = 139 $[M+H]^+$.

Intermedio A60. (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo y (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de clorhidrato de 1-(5-bromopiridin-3-il)propan-1-amina.

A una solución de (E)-N-((5-bromopiridin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermedio A7 Paso 1, 116 g, 401 mmol) en THF (1,2 L) se añadió EtMgBr (3 M, 140 mL) a -78 °C bajo N_2 y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (1 L) a 0 °C, se diluyó con agua (1 L) y se extrajo con EtOAc (4x 1 L). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar N-(1-(5-bromopiridin-3-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida en forma de un sólido amarillo (500 g, crudo). El sólido se disolvió en EtOAc/HCl (1,2 L) y se agitó durante 12 h a 25 °C. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (560 g). LCMS m/z = 215 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (1-(5-bromopiridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo.

A una mezcla de clorhidrato de 1-(5-bromopiridin-3-il)propan-1-amina (Paso 1, 560 g, 2,60 mol) y $(Boc)_2O$ (625 g, 2,86 mol) en THF (1,2 L) y H_2O (0,3 L) se añadió NaOH (1 M, 1 L) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (1 L) y H_2O (1 L). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 1 L). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 25-33 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (151 g,

18 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,60 (s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,58 (br s, 1H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,45 (br s, 9H), 0,96 (t, 3H).

Paso 3. Síntesis de (1-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo.

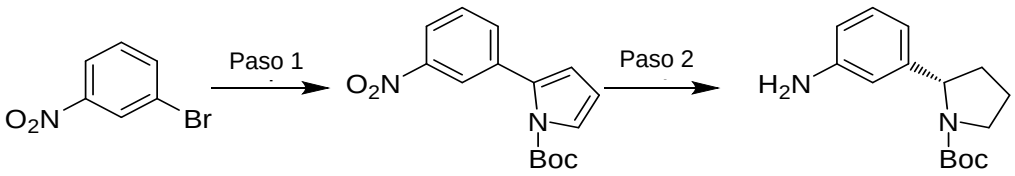
A la mezcla de (1-(5-bromopiridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo (Paso 2, 130 g, 412 mmol) y difenilmetanimina (82,22 g, 454 mmol) en dioxano (1500 mL) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (37,77 g, 41,24 mmol), Xantphos (47,73 g, 82,5 mmol) y Cs_2CO_3 (268,76 g, 825 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 15-33 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (150 g, 87 %). LCMS m/z = 416 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo y (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo.

A la mezcla de (1-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo (Paso 3, 68 g, 164 mmol) en MeOH (800 mL) se añadió $NH_2OH.HCl$ (22,74 g, 327 mmol) y NaOAc (33,56 g, 409 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (1000 mL) y H_2O (800 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 1000 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) seguido por chiral-SFC (DAICEL CHIRALPAK AD, 250 x 30 mm, 10 µm); EtOH al 35 % (NH4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar.

Pico 2, **Intermedio A60**, (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo en forma de un sólido blanco (22 g, 53 %). LCMS m/z = 252 $[M+H]^+$.

Intermedio A61. (S)-2-(3-aminofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 2-(3-nitrofenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de 1-bromo-3-nitrobenceno (4,4 g, 21,8 mmol) y 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (6,39 g, 21,8 mmol) en DME (15 mL)/H_2O (4 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (2,52 g, 2,18 mmol) y Na_2CO_3 (4,62 g, 43,6 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, EtOAc/PE al 0-16 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (5,8 g, 92 %).

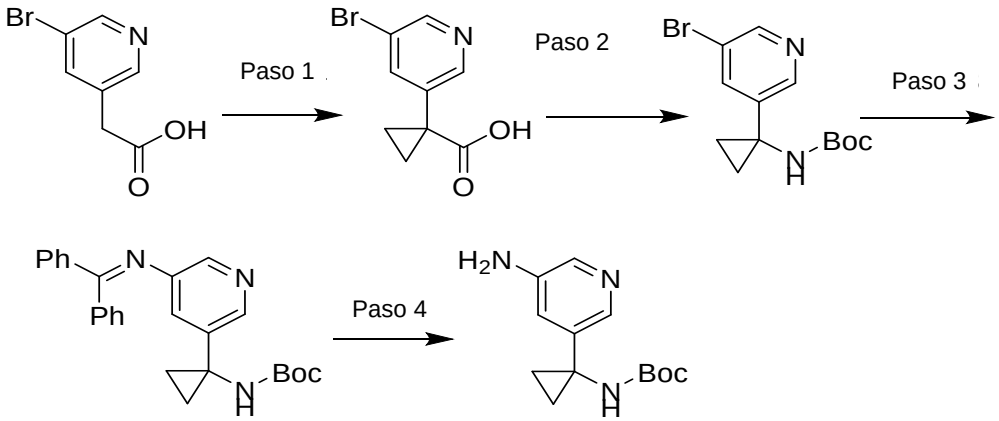
Paso 2. Síntesis de (S)-2-(3-aminofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y (R)-2-(3-aminofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.

A una mezcla de 2-(3-nitrofenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (5,8 g, 20,12 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió Pd/C (4,7 g, 10 % de pureza) lentamente y la mezcla se agitó a 60 °C durante

8 h bajo H_2 (50 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante SFC quiral (Lux Cellulose-2, 250 x 30 mm; 10 µm; EtOH al 25 % (+ NH_4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 1, **Intermedio A61**: (S)-2-(3-aminofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (R)-2-(3-aminofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo en forma de un sólido blanco (1,3 g, 24 %). LCMS m/z = 163 $[M-Boc+H]^+$.

Intermedio A62. (1-(5-aminopiridin-3-il)ciclopropil)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de ácido 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropan-1-carboxílico.

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(5-bromopiridin-3-il)acético usando un método análogo de 3 pasos como se describió para el Intermedio A39, Pasos 1-3. LCMS m/z = 242 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de ácido 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropan-1-carboxílico (Paso 1, 600 mg, 2,48 mmol) en t-BuOH (24 mL) se añadió DPPA (1,02 g, 3,72 mmol), tamiz molecular 4Å (600 mg) y trietilamina (376 mg, 3,72 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (730 mg, 94 %). LCMS m/z = 313 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (1-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)ciclopropil)carbamato de tert-butilo.

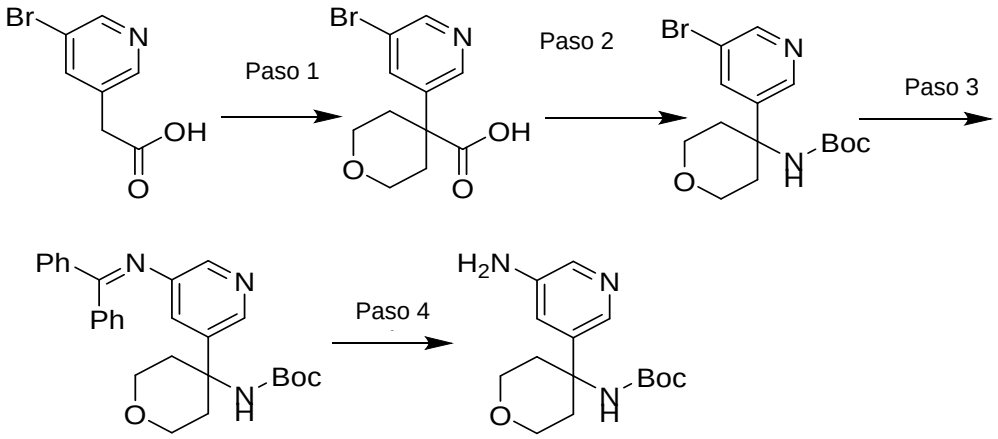
Una mezcla de (1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropil)carbamato de tert-butilo (Paso 2, 365 mg, 2,01 mmol), difenilmetanimina (600 mg, 1,92 mmol), Cs_2CO_3 (1,87 g, 5,75 mmol), XantPhos (222 mg, 383 µmol) y $Pd_2(dba)_3$ (175 mg, 192 µmol) en dioxano (15 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3x) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía EtOAc/PE al 0-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (590 mg, 74 %). LCMS m/z = 414 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (1-(5-aminopiridin-3-il)ciclopropil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de (1-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)ciclopropil)carbamato de tert-butilo (Paso 3, 590 mg, 1,43 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (3,80 g, 54,7 mmol)

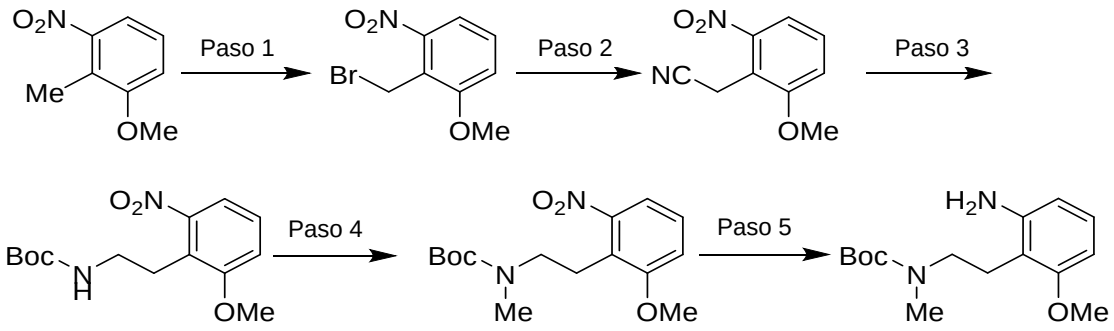
y acetato de sodio (5,80 g, 70,7 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y se concentró a presión reducida para eliminar MeOH y el residuo se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (330 mg, 93 %). LCMS m/z = 250 $[M+H]^+$.

Intermedio A63. (4-(5-aminopiridin-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato de tert-butilo.



El compuesto del título se preparó en un método de 4 pasos análogo al descrito para el Intermedio A62. LCMS m/z = 294 $[M+H]^+$.

Intermedio A64. (2-amino-6-metoxifenetil)(metil)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 2-(bromometil)-1-metoxi-3-nitrobenceno.

A una solución de 1-metoxi-2-metil-3-nitrobenceno (3 g, 17,95 mmol) en tetraclorometano (60 mL) se añadió N-bromosuccinimida (3,51 g, 19,74 mmol) y peróxido de benzoilo (435 mg, 1,79 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x 60 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/PE 0-20 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (4,3 g, 97 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,55 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,99 (s, 3H).

Paso 2. Síntesis de 2-(2-metoxi-6-nitrofenil)acetonitrilo.

A una solución de 2-(bromometil)-1-metoxi-3-nitrobenceno (Paso 1, 4,3 g, 17,48 mmol) en acetonitrilo (60 mL) se añadió hidróxido de litio monohidrato (880 mg, 20,97 mmol) a 0 °C seguido por cianuro de trimetilsililo (2,60 g, 26,21 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla

de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 60 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-60 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,1 g, 92 %).

Paso 3. Síntesis de (2-metoxi-6-nitrofenetil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de 2-(2-metoxi-6-nitrofenil)acetonitrilo (Paso 2, 1,5 g, 7,81 mmol) en THF (80 mL) se añadió complejo de borano-THF (1 M, 23,42 mL) a 25 °C bajo N_2 y la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de MeOH (5 mL) y se agitó durante 0,5 h. A esto se añadió HCl (1 M, 10 mL) y la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 80 mL). Se desecharon los extractos orgánicos combinados. La fase acuosa se basificó mediante adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a pH = 8~9 y se usó directamente. A esto se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (1,90 g, 8,71 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x 60 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-16 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,5 g, 66 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,39 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,44 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 1,41 (s, 9H).

Paso 4. Síntesis de (2-metoxi-6-nitrofenetil)(metil)carbamato de tert-butilo.

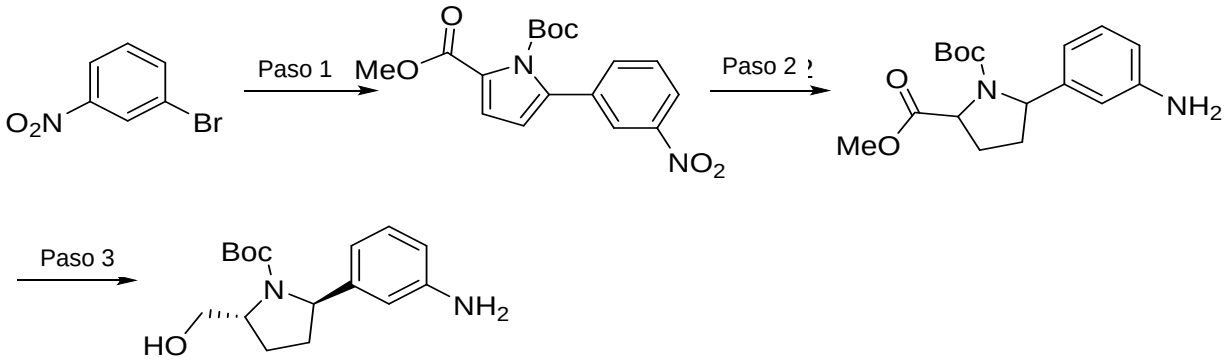
A una solución de (2-metoxi-6-nitrofenetil)carbamato de tert-butilo (Paso 3, 500 mg, 1,69 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaH (135 mg, 3,37 mmol, 60 % de pureza) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h y se añadió MeI (479 mg, 3,37 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 15,5 h. Se añadió NaH adicional (135 mg, 3,37 mmol, 60 % de pureza) a la mezcla de reacción a 25 °C y luego se calentó a 40 °C y se agitó durante otras 15,5 h. La mezcla de reacción se neutralizó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, MeCN/H_2O al 0-70 % (HCl al 0,1 %)) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (210 mg, 40 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,40 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

Paso 5. Síntesis de (2-amino-6-metoxifenetil)(metil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de (2-metoxi-6-nitrofenetil)(metil)carbamato de tert-butilo (Paso 4, 210 mg, 0,677 mmol) en EtOH (9 mL) y H_2O (3 mL) se añadió hierro (189 mg, 3,38 mmol) y cloruro de amonio (189 mg, 3,38 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 33-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (170 mg, 75 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 6,86 (t, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,32-4,59

(m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,25-3,08 (m, 2H), 2,83-2,73 (m, 3H), 2,70-2,59 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 9H).

Intermedio A65. 2-(3-aminofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 5-(3-nitrofenil)-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1-(tert-butilo)

Una solución de ácido (1-(tert-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il)borónico (1,004 g, 3,96 mmol), 1-bromo-3-nitrobenceno (667 mg, 3,30 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-DCM (139 mg, 0,165 mmol) y tBuXPhos (107 mg, 0,248 mmol) en dioxano (18 mL) y solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (4,5 mL) se purgó con N_2 durante 10 min y se calentó a 80 °C durante 3 h. La reacción se enfrió, se filtró a través de Celite y se lavó con 75 mL de EtOAc. El filtrado se concentró mediante evaporación rotativa y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, EtOAc/Hex al 0-70 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (336 mg, 28 %). LCMS m/z = 369 $[M+Na]^+$.

Paso 2. 5-(3-aminofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1-(tert-butilo).

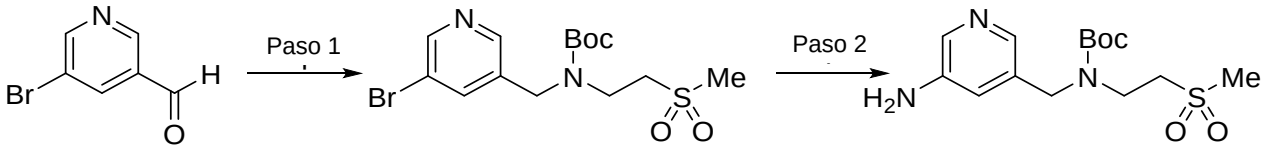
A una solución de 5-(3-nitrofenil)-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1-(tert-butilo) (Paso 1, 719 mg, 2,07 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió Pt/C (5 % en peso, 661 mg, 0,17 mmol). El matraz se roció con H_2 durante 10 min y luego se agitó a RT bajo una atmósfera de globo de H_2 durante 19 h. Luego la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (30 mL) y se concentró mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, EtOAc/Hex al 0-70 %) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo viscoso que se solidificó parcialmente al vacío (504 mg, 76 %). LCMS m/z = 343 $[M+Na]^+$.

Paso 3. 2-(3-aminofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.

Se añadió $LiBH_4$ (160 mg, 7,8 mmol) a 5-(3-aminofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1-(tert-butilo) (Paso 2, 417 mg, 1,3 mmol) en MeOH (13 mL) a RT y se agitó durante 15 min y luego 50 °C durante 3 días. Se añadió $LiBH_4$ adicional (166 mg, 7,8 mmol) y el calentamiento continuó a 50 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc (3x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, EtOAc/Hex al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (112 mg, 29 %). LCMS m/z = 315 $[M+Na]^+$. ^{1}El análisis H-NMR mostró un único diastereómero, pero no se pudo determinar la identidad debido a la amplitud del pico. Lo más probable es que el isómero trans se base en precedentes bibliográficos

para la vía de síntesis empleada (véase: Kaiser y Muchowski, J. Org. Chem, 1984, 49 (22), 4203-4209).

Intermedio A66. ((5-aminopiridin-3-il)metil)(2-(metilsulfonil)etil)carbamato de tert-butilo.



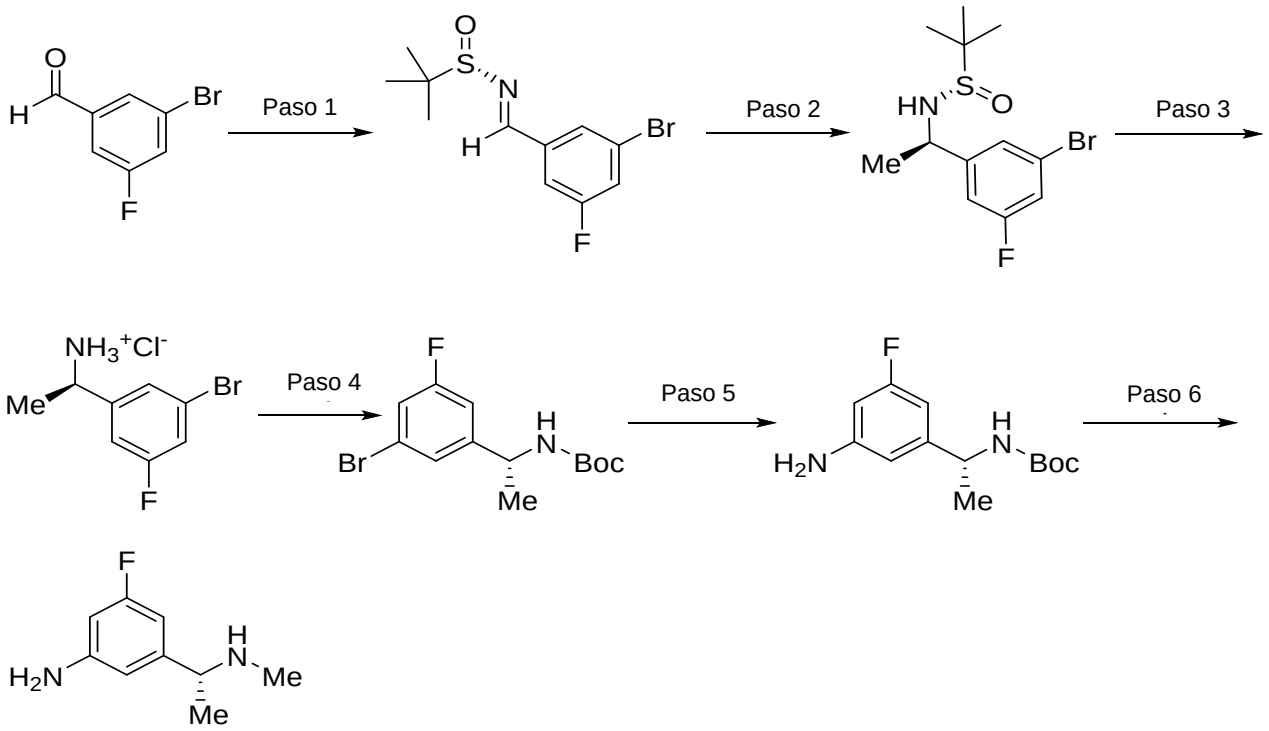
Paso 1. Síntesis de ((5-bromopiridin-3-il)metil)(2-(metilsulfonil)etil)carbamato de tert-butilo.

A una suspensión de 5-bromonicotinaldehído (563 mg, 3,0 mmol) y clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etan-1-amina (492 mg, 3,0 mmol) en DCE (10 mL) se añadió, en secuencia, DIPEA (0,630 mL, 3,6 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (899 mg, 4,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 7 h. La reacción se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc (3x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron mediante evaporación rotativa para dar N-((5-bromopiridin-3-il)metil)-2-(metilsulfonil)etan-1-amina. La amina cruda se disolvió en THF (12 mL) y se añadió Boc_2O (722 mg, 3,15 mmol) y la reacción se agitó a RT durante 2 h. La reacción se vertió en solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc (3x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, EtOAc/hex al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo transparente (423 mg, 36 % de rendimiento en 2 pasos). LCMS m/z = 393 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de ((5-aminopiridin-3-il)metil)(2-(metilsulfonil)etil)carbamato de tert-butilo.

A una suspensión de ((5-bromopiridin-3-il)metil)(2-(metilsulfonil)etil)carbamato de tert-butilo (Parte 1, 414 mg, 1,05 mmol) y óxido cuproso (68 mg, 0,42 mmol) en NMP (4 mL) se añadió solución acuosa de hidróxido de amonio (28-30 %, 1,5 mL, 10,5 mmol). El matraz se selló y se calentó a 100 °C durante 21 h. La reacción se dejó enfriar a RT, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (4x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x), salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 12 g de sílice, EtOAc/hex al 0-100 %, luego MeOH/DCM al 10 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo transparente muy viscoso (234 mg, 67 %). El análisis 1H-NMR mostró una mezcla aproximada 40:60 de rotámeros. LCMS m/z = 330 $[M+H]^+$.

Intermedio A67. (R)-3-fluoro-5-(1-(metilamino)etil)anilina.



Paso 1. Síntesis de (S,E)-N-(3-bromo-5-fluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida.

A una solución de (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (4,41 g, 37,5 mmol) y 3-bromo-5-fluorobenzaldehído (2,538 g, 12,5 mmol) en DCM (25 mL) a RT se añadió, en secuencia, PPTS (315 mg, 1,25 mmol) y $MgSO_4$ (7,31 g, 67,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 17 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de 1 pulgada de gel de sílice y Celite, se lavó con 100 mL de DCM y 20 mL de MeOH/DCM al 10 %. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 80 g de sílice, EtOAc/hex al 0-70 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,094 g, 81 %). LCMS m/z = 306 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (S)-N-((R)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida.

A un matraz seco bajo atmósfera de N_2 se añadió una solución de (S,E)-N-(3-bromo-5-fluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Paso 1, 1,256 g, 4,0 mmol) en DCM anhidro (25 mL). La solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota solución de MeMgBr (3 M en Et2O, 3,00 mL, 9,0 mmol) durante 4 min y la reacción se dejó en el baño con agua fría para calentarse a RT durante la noche. La reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL), se diluyó con DCM (100 mL) y se vertió en agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 40 g de sílice, EtOAc/hex al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro transparente (1,003 g, 77 %). LCMS m/z = 322 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de clorhidrato de (R)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)etan-1-amina.

Se añadió solución de HCl dioxano 4 M (1,55 mL, 6,2 mmol) a una solución de (S)-N-((R)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Paso 2, 1,003 g, 3,11 mmol) en MeOH

(6,5 mL) a RT y la reacción se agitó a RT durante 45 min. La mezcla se concentró a presión reducida hasta que el material fuera completamente soluble y luego se vertió en Et_2O (100 mL). Se formó un precipitado blanco y se dejó reposar la mezcla durante 15 min. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con 100 mL de éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (701 mg, 88 %). LCMS m/z = 218 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (R)-(1-(3-bromo-5-fluorofenil)etil)carbamato de tert-butilo.

A una suspensión de clorhidrato de (R)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)etan-1-amina (Paso 3, 688 mg, 2,70 mmol) en DCM (20 mL) se añadió TEA (0,60 mL, 4,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 30 min y se añadió Boc_2O (568 mg, 2,65 mmol) en una única porción y la reacción se agitó a RT durante 3 h. Después la reacción se diluyó con DCM (75 mL) y se lavó sucesivamente con solución acuosa diluida de HCl, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron mediante evaporación rotativa. La cromatografía flash (ISCO, 12 g de sílice, EtOAc/hexanos al 0-80 %) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (731 mg, 85 %). LCMS m/z = 340 $[M+Na]^+$.

Paso 5. Síntesis de (R)-(1-(3-amino-5-fluorofenil)etil)carbamato de tert-butilo.

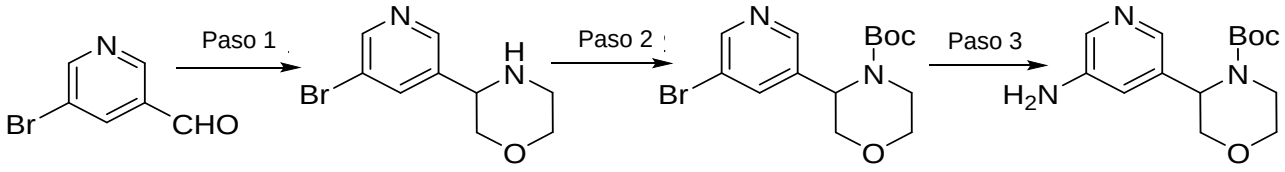
A una suspensión de (R)-(1-(3-bromo-5-fluorofenil)etil)carbamato de tert-butilo (Paso 4, 162 mg, 0,51 mmol), Cs_2CO_3 (240 mg, 0,71 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (34,5 mg, 0,026 mmol) y BINAP (32,2 mg, 0,51 mmol) en tolueno anhidro (2 mL) se añadió imina de benzofenona (0,110 mL, 0,61 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min y luego se calentó a 80 °C durante 15 h. La reacción se enfrió a RT y se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. La cromatografía flash (ISCO, 12 g de sílice, EtOAc/Hex al 0-50 %) proporcionó el intermedio (R)-(1-(3-((difenilmetilen)amino)-5-fluorofenil)etil)carbamato de tert-butilo (130 mg) enriquecido a ~90 % de pureza. Una solución de (R)-(1-(3-((difenilmetilen)amino)-5-fluorofenil)etil)carbamato de tert-butilo (130 mg, 0,31 mmol) en MeOH (5 mL) se enfrió en hielo y se añadió, en secuencia, clorhidrato de hidroxilamina (64,8 mg, 0,93 mmol) y acetato de sodio (126 mg, 1,55 mmol). La reacción se retiró del hielo y se agitó a RT durante 4 h. La reacción se vertió en solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 4 g de sílice, EtOAc/hex al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo transparente (72,1 mg, 55 % de rendimiento en 2 pasos). LCMS m/z = 255 $[M+H]^+$.

Paso 6. Síntesis de (R)-3-fluoro-5-(1-(metilamino)etil)anilina.

Se enfrió en hielo una solución de (R)-(1-(3-amino-5-fluorofenil)etil)carbamato de tert-butilo (Paso 5, 69,1 mg, 0,27 mmol) en THF anhidro (5 mL). Se añadió $LiAlH_4$ (54 mg, 1,35 mmol) en varias porciones. La reacción se retiró del baño con hielo y se calentó a 65 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a RT diluida con EtOAc (5 mL) y se neutralizó con cuidado con agua (200 µL). Se añadió solución acuosa de NaOH 1 M (1 mL) y la mezcla se agitó a RT durante 5 min. Se añadió $MgSO_4$ en exceso y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de 1 pulgada de $MgSO_4$, y se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un

aceite amarillo transparente (40,3 mg, 89 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6,47-6,37 (m, 2H), 6,26 (dt, 1H), 3,93-3,59 (m, 2H), 3,53 (q, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,32 (d, 3H).

Intermedio A68. 3-(5-aminopiridin-3-il)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 3-(5-bromopiridin-3-il)morfolina

A una solución de 2-((tributilestannil)metoxi)etan-1-amina (1092 mg, 3,00 mmol) en DCM (15 mL) se añadió 5-bromonicotinaldehído (558 mg, 3,0 mmol) y tamices moleculares 4Å (350 mg) bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se enjuagó con diclorometano (50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(5-bromopiridin-3-il)-N-(2-((tributilestannil)metoxi)etil)metanimina.

Por separado, se añadió trifluorometansulfonato de cobre(II) anhidro (1085 mg, 3,0 mmol) a una solución de 2,6-lutidina (0,35 mL) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (12 mL) y se agitó a RT durante 1 h. Se añadió en una porción una solución de 1-(5-bromopiridin-3-il)-N-(2-((tributilestannil)metoxi)etil)metanimina en DCM seco (48 mL) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 36 h. La reacción se neutralizó con una mezcla de $NaHCO_3$ (24 mL) y solución acuosa de NH_4OH al 10 % (12 mL) y se agitó vigorosamente durante 15 min. Luego, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron luego con agua (3x 10 mL), salmuera (5 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, MeOH al 0-15 % (c/ NH_4OH al 5 %) en DCM) y dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (351 mg, 48 %). LCMS m/z = 244 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 3-(5-bromopiridin-3-il)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo

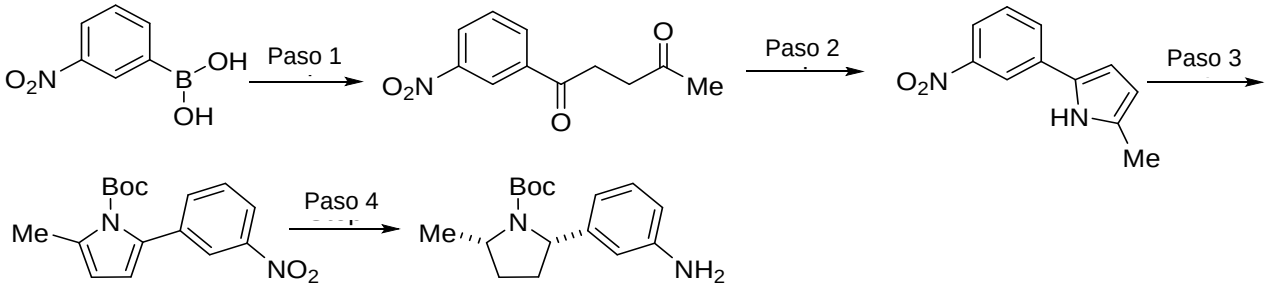
A una solución de 3-(5-bromopiridin-3-il)morfolina (Paso 1, 350 mg, 1,44 mmol) en DCM (2,9 mL) se añadió $(Boc)_2O$ (368 µl, 1,58 mmol), DMAP (8,8 mg, 0,066 mmol) y TEA (301 µl, 2,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución sat aq de NH_4Cl (10 mL), salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, EtOAc/Hex al 10-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (481 mg, 97 %). LCMS m/z = 344 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 3-(5-aminopiridin-3-il)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo.

A una suspensión de 3-(5-bromopiridin-3-il)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo (Paso 2, 480 mg, 1,399 mmol), Cs_2CO_3 (683 mg, 2,098 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (64 mg, 0,070 mmol) y BINAP (87 mg, 0,140 mmol) en tolueno anhidro (5,6 mL) se añadió imina de benzofenona (290 µL, 1,68 mmol). La

mezcla se roció con N_2 durante 10 min y luego se calentó a 80 °C durante 15 h. La reacción se enfrió a rt y se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, EtOAc/Hex al 0-40 %) y proporcionó 3-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo en forma de un sólido amarillo claro (236 mg, 49 %). Una solución de 3-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo (184 mg, 0,415 mmol) en MeOH (6,9 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió, en secuencia, clorhidrato de hidroxilamina (86 mg, 1,245 mmol) y acetato de sodio (170 mg, 2,0 mmol). La reacción se retiró del hielo y se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, MeOH al 0-15 % (c/ NH_4OH al 5 %) en DCM) y dio el compuesto del título en forma de un sólido beige claro (90 mg, 78 %). LCMS m/z = 280 $[M+H]^+$.

Intermedio A69. (2S,5S)-2-(3-aminofenil)-5-metilpirrolidin-carboxilato de rel-tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 1-(3-nitrofenil)pentan-1,4-diona.

Se añadió una solución de ácido levulínico (1,749 g, 15,0 mmol), H_2O (0,70 mL, 37,5 mmol) y anhidrido piválico (4,6 mL, 22,5 mmol) en THF (40 mL) a $Pd(OAc)_2$ (109 mg, 0,45 mmol), tris(4-metoxifenil)fosfina (377 mg, 1,05 mmol), ácido (3-nitrofenil)borónico (3,061 g, 18,0 mmol) en THF (50 mL). El matraz se purgó vigorosamente con N_2 durante 10 min, se selló y se calentó a 60 °C durante 42 h. La mezcla se filtró a través de Cellite y se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se evaporó para eliminar THF, se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con solución sat aq de NaHCO3 (3x), salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, sílice, MeOH/DCM al 0-10 %) para dar un residuo que se disolvió en EtOAc (50 mL) y se lavó con (3x, NaOH 1 M), H_2O (2x), salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró mediante evaporación rotativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (473 mg, 14 %). LCMS m/z = 222 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 2-metil-5-(3-nitrofenil)-1H-pirrol.

Se añadió $MgSO_4$ (511 mg, 4,25 mmol, 2,1 equiv) a una solución de 1-(3-nitrofenil)pentan-1,4-diona (Paso 1, 461 mg, 2,05 mmol) y acetato de amonio (483 mg, 6,15 mmol) en MeOH (40 mL). Se añadió ácido acético glacial (0,12 mL, 2,05 mmol) con agitación a rt y la mezcla se agitó a rt durante 4 días. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2x), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash

(ISCO, 24 g de sílice, MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido rojo anaranjado (298 mg, 72 %). LCMS m/z = 203 $[M+H]^+$.

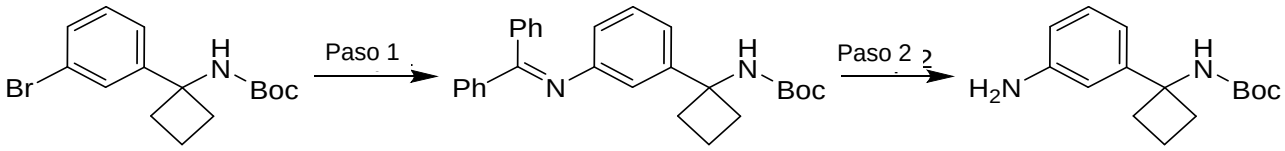
Paso 3. Síntesis de 2-metil-5-(3-nitrofenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de 2-metil-5-(3-nitrofenil)-1H-pirrol (Paso 2, 376 mg, 1,85 mmol) en MeCN (8 mL) se añadió DMAP (46,4 mg, 0,36 mmol) y Boc_2O (786 mg, 3,60 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 22 h. La mezcla se vertió en solución acuosa diluida de HCl y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución sat aq de $NaHCO_3$, agua (2x), salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, EtOAc/hex al 0-75 %) y proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido rojo anaranjado (434 mg, 80 %). LCMS m/z = 303 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (2S,5S)-2-(3-aminofenil)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de rel-tert-butilo.

A una solución de 2-metil-5-(3-nitrofenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 3, 458 mg, 1,50 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió Pt/C (5 % en peso, 616 mg, 0,15 mmol) y el matraz de reacción se roció con H_2 durante 10 min y se agitó a rt durante la noche en una atmósfera de globo de H_2. La reacción se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó usando 2 rondas de cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, EtOAc/hex al 0-80 %; seguido por ISCO, 12 g de sílice, EtOAc/hex al 20-90 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro muy viscoso (293 mg, 70 %). LCMS m/z = 277 $[M+H]^+$.

Intermedio A70. (1-(3-aminofenil)ciclobutil)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de (1-(3-((difenilmetilen)amino)fenil)ciclobutil)carbamato de tert-butilo.

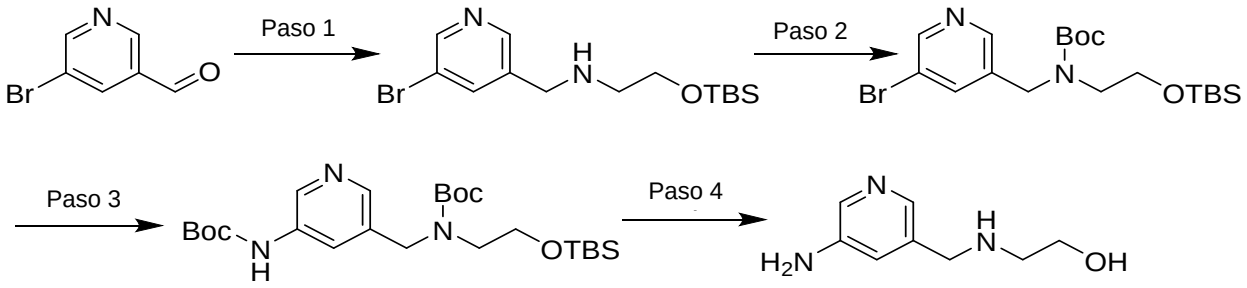
A una solución de (1-(3-bromofenil)ciclobutil)carbamato de tert-butilo (500 mg, 1,53 mmol) y difenilmetanimina (306 mg, 1,69 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (140 mg, 0,153 mmol, 0,1 eq), Xantphos (177 mg, 0,306 mmol) y Cs_2CO_3 (1,50 g, 4,60 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 20 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite verde (700 mg, crudo). LCMS m/z = 427 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (1-(3-aminofenil)ciclobutil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de (1-(3-((difenilmetilen)amino)fenil)ciclobutil)carbamato de tert-butilo (Paso 1, 650 mg, 1,52 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,54 g, 36,6 mmol) y NaOAc (5,63 g, 68,6 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) y se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se extrajo con EtOAc (3x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó

mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (330 mg, 82 %). LCMS m/z = 207 $[M+H]^+$.

Intermedio A71. 2-(((5-aminopiridin-3-il)metil)amino)etan-1-ol.



Paso 1. Síntesis de N-((5-bromopiridin-3-il)metil)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etan-1-amina.

A una solcuión de 5-bromopiridin-3-carbaldehído (5 g, 26,9 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió 2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etan-1-amina (5,18 g, 29,6 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h bajo N_2. A esto se añadió $NaBH_4$ (2,03 g, 53,8 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución saturada de NH_4Cl (25 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (8,7 g, 94 %). LCMS m/z = 347 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de ((5-bromopiridin-3-il)metil)(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)carbamato de tert-butilo.

Se añadió $(Boc)_2O$ (5,37 g, 24,61 mmol) a la mezcla de N-((5-bromopiridin-3-il)metil)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etan-1-amina (Paso 1, 8,5 g, 24,6 mmol), Na_2CO_3 (5,22 g, 49,2 mmol) en THF (30 mL) y H_2O (10 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 30mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera 40 mL (2x 20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (9,5 g, 86 %). LCMS m/z = 447 $[M+H]^+$.

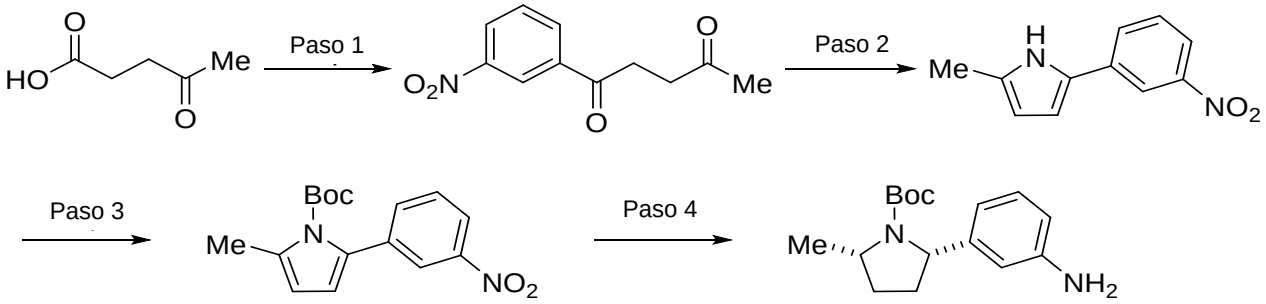
Paso 3. Síntesis de ((5-((tert-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)metil)(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)carbamato de tert-butilo.

Una mezcla de ((5-bromopiridin-3-il)metil)(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)-carbamato de tert-butilo (Paso 2, 9,3 g, 20,9 mmol), $(Boc)_2O$ (4,89 g, 41,8 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,91 g, 2,09 mmol), XPhos (995 mg, 2,09 mmol) y Cs_2CO_3 (10,20 g, 31,32 mmol) en dioxano (80 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x) y se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con H_2O (60 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 30 mL), se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (9,5 g, 94 %). LCMS m/z = 482 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 2-(((5-aminopiridin-3-il)metil)amino)etan-1-ol.

Una mezcla de ((5-((tert-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)metil)(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)carbamato de tert-butilo (Paso 3, 1,5 g, 3,11 mmol) en HCl/EtOAc (20 mL) se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo N_2 y el residuo se diluyó con EtOAc (30 mL) y el pH se ajustó a pH > 7 con NH_4OH a 0 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-11 (MeCN al 1-15 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (150 mg, 29 %). LCMS m/z = 168 $[M+H]^+$.

Intermedio A72. (2S,5S)-2-(3-aminofenil)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de rel-tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 1-(3-nitrofenil)pentan-1,4-diona.

A una mezcla de $Pd(OAc)_2$ (109 mg, 0,45 mmol), tris(4-metoxifenil)fosfina (377 mg, 1,05 mmol) y ácido (3-nitrofenil)borónico (3,061 g, 18,0 mmol) en THF (50 mL) se añadió una solución de ácido levulínico (1,749 g, 15,0 mmol), agua (0,70 mL, 37,5 mmol, 2,5 equiv) y anhídrido piválico (4,6 mL, 22,5 mmol) en THF (40 mL) y la mezcla se purgó vigorosamente con N_2 durante 10 min y luego se selló y se calentó a 60 °C durante 42 h. La mezcla se filtró a través de Cellite y se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se concentró mediante evaporación rotativa, se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con solución sat aq de bicarbonato de sodio (3x), salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 80 de sílice, MeOH/DCM al 0-10 %) para dar una mezcla del compuesto del título y ácido piválico. Las fracciones mixtas se disolvieron en EtOAc (50 mL) y se lavaron tres veces con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, dos veces con agua y una vez con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (473 mg, 14 %). LCMS m/z = 221 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 2-metil-5-(3-nitrofenil)-1H-pirrol.

Se añadió $MgSO_4$ (511 mg, 4,25 mmol) a una solución de 1-(3-nitrofenil)pentan-1,4-diona (Paso 1, 461 mg, 2,05 mmol) y acetato de amonio (483 mg, 6,15 mmol) en MeOH (40 mL) y mientras se agitaba a rt se añadió ácido acético glacial (0,12 mL, 2,05 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 4 días. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con H_2O (x2), solución sat aq de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, MeOH/DCM al 0-0 %) y proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido rojo anaranjado (298 mg, 72 %). LCMS m/z = 203 $[M+H]^+$.

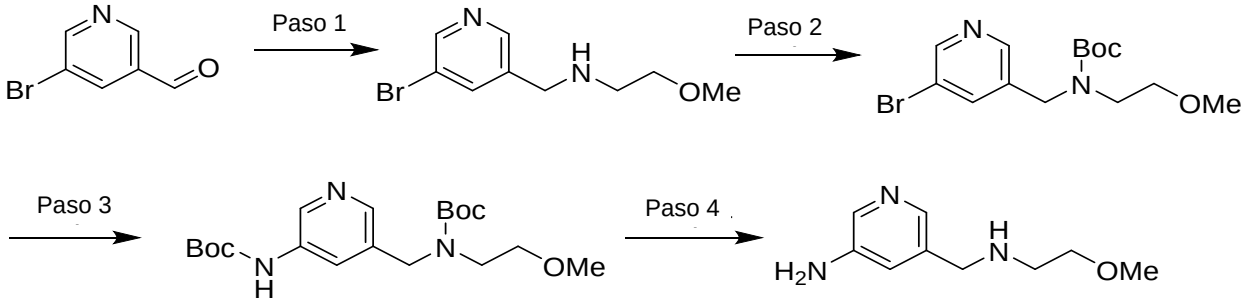
Paso 3. 2-metil-5-(3-nitrofenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de 2-metil-5-(3-nitrofenil)-1H-pirrol (Paso 2, 376 mg, 1,85 mmol) en MeCN (8,0 mL) se añadió DMAP (46,4 mg, 0,36 mmol) y Boc_2O (786 mg, 3,60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 22 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa diluida de HCl y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución sat aq de bicarbonato de sodio, H_2O (2x), salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, EtOAc/hex al 0-75 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido rojo anaranjado (434 mg, 80 %). LCMS m/z = 303 $[M+H]^+$.

Paso 4. (2S,5S)-2-(3-aminofenil)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de rel-tert-butilo.

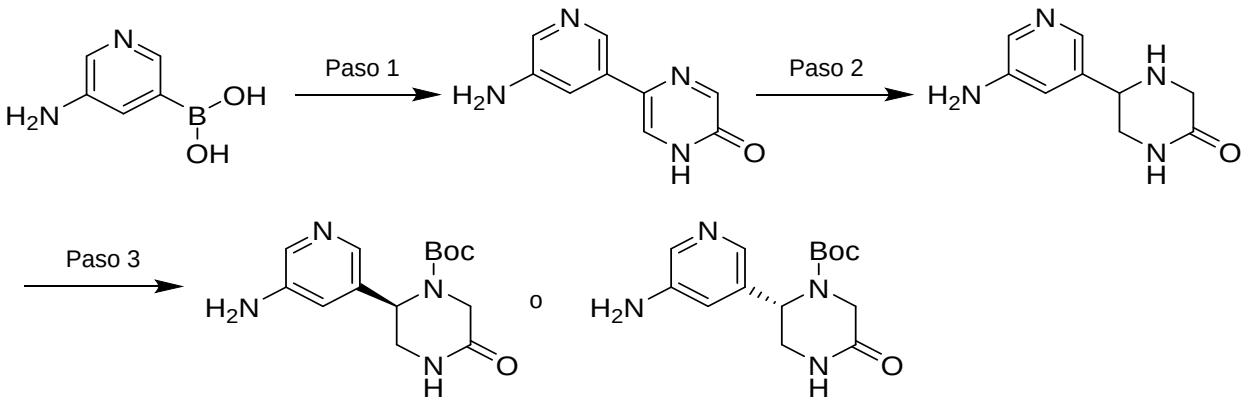
A una solución de 2-metil-5-(3-nitrofenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 4, 458 mg, 1,50 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió Pt/C (5 % en peso, 616 mg, 0,15 mmol) y el matraz de reacción se purgó con H_2 durante 10 min y luego se agitó a rt durante la noche con una atmósfera de globo de H_2. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante dos rondas de cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, EtOAc/hex al 0-80 %, seguido de ISCO, 12 g de sílice, EtOAc/hex al 20-90 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite muy viscoso, incoloro y transparente (293 mg, 70 %). El análisis de NMR no pudo confirmar la estereoquímica relativa debido a la amplitud de la señal; sin embargo, se supone que la estereoquímica relativa es *cis*-, dado un precedente bibliográfico. LCMS m/z = 277 $[M+H]^+$.

Intermedio A73. 5-(((2-metoxietil)amino)metil)piridin-3-amina



El compuesto del título se preparó usando un método de 4 pasos análogo al descrito para el Intermedio A71. LCMS m/z = 182 $[M+H]^+$.

Intermedio A74. (R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-oxopiperazin-1-carboxilato de tert-butilo o (S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-oxopiperazin-1-carboxilato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 5-(5-aminopiridin-3-il)pirazin-2(1H)-ona.

A una solución de ácido (5-amino-3-piridil)borónico (78,83 mg, 0,57 mmmol) y 5-bromopirazin-2-ol (50 mg, 0,285 mmol) en H_2O (0,5 mL) y EtOH (2 mL) se añadió K_3PO_4 (121,31 mg, 0,57 mmol) y cataCXium® A Pd G2 (19,11 mg, 0,028 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,1 g, 39 %). LCMS m/z = 189 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 5-(5-aminopiridin-3-il)piperazin-2-ona.

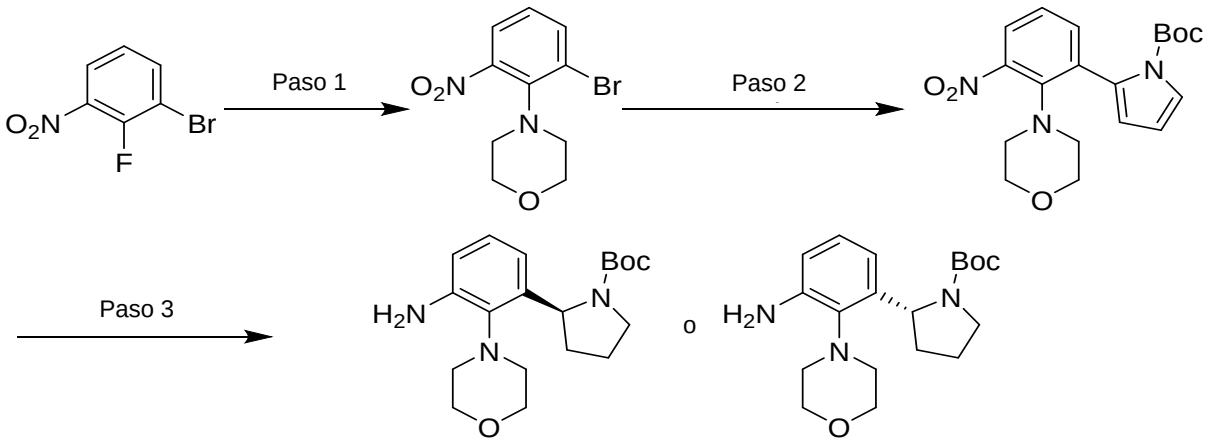
A una solución de 5-(5-amino-3-piridil)-1H-pirazin-2-ona (Paso 2, 1,9 g, 10,10 mmol) en MeOH (10 mL) y DMF (30 mL) se añadió Pd/C (1,9 g, 10,10 mmol, 10 % de pureza) bajo N_2 y la suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó a bajo H_2 (50 psi) a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3 g, crudo). LCMS m/z = 193 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-oxopiperazin-1-carboxilato de tert-butilo o (S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-oxopiperazin-1-carboxilato de tert-butilo.

Una solución de 5-(5-amino-3-piridil)piperazin-2-ona (Paso 2, 2 g, 10,40 mmol) y $(Boc)_2O$ (2,27 g, 10,40 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida 5-(5-amino-3-piridil) piperazin-2-ona en forma de un sólido amarillo. El residuo se separó mediante SFC (DAICEL CHIRALPAK IG, 250 x 30 mm, 10 µm); MeOH al 50 % (NH4OH al 0,1 %) en CO2) para dar:

Pico 1, Intermedio A74. (R)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-oxopiperazin-1-carboxilato de tert-butilo o (S)-2-(5-aminopiridin-3-il)-5-oxopiperazin-1-carboxilato de tert-butilo (sólido blanco; 75 mg, 2,5 %). LCMS m/z = 293 $[M+H]^+$.

Intermedio A75. Síntesis de (S)-2-(3-amino-2-morfolinofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y (R)-2-(3-amino-2-morfolinofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(2-bromo-6-nitrofenil)morfolina.

A una solución de 1-bromo-2-fluoro-3-nitro-benceno (2 g, 9,09 mmol) y morfolina (792 mg, 9,09 mmol) en DMSO (5 mL) se añadió DIPEA (3,52 g, 27,3 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,5 g, crudo). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7,79 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 3,90-3,77 (m, 4H), 3,21-3,07 (m, 4H).

Paso 2. Síntesis de 2-(2-morfolino-3-nitrofenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo.

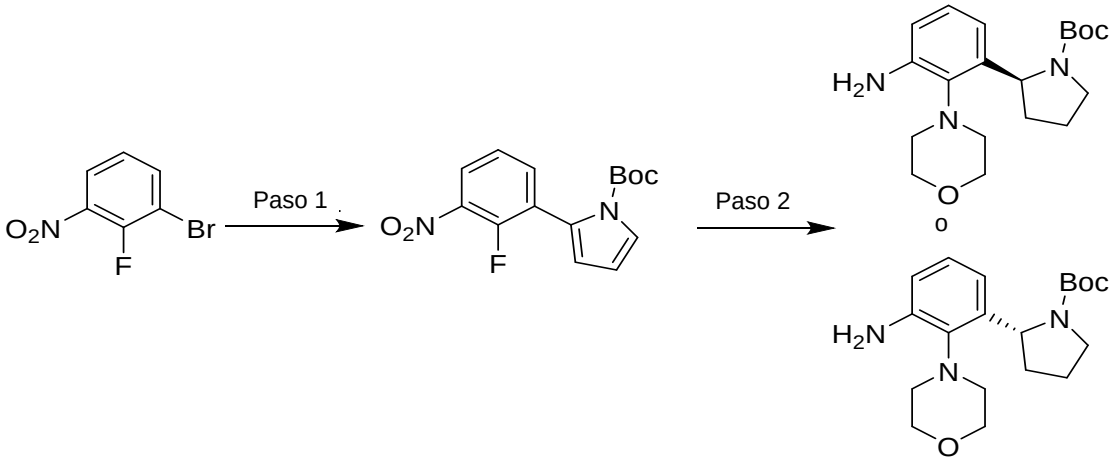
A una solución de 4-(2-bromo-6-nitro-fenil)morfolina (Paso 11, 2,40 g, 8,36 mmol) y 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (5,88 g, 20,1 mmol) en DME (35 mL) y H_2O (7 mL) se añadió Na_2CO_3 (1,77 g, 16,7 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,45 g, 0,418 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 10 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,5 g, 80 %). LCMS m/z = 374 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 2-(3-amino-2-morfolinofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.

Se añadió Pd/C (1,50 g, 10 % de pureza) a una mezcla de 2-(2-morfolino-3-nitrofenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (2,5 g, 6,70 mmol) en THF (20 mL) a 25 °C y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h bajo H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-17 (MeCN al 25-60 %). El residuo se separó adicionalmente mediante SFC (Chiralpak IC, 250 x 30 mm, 10 µm; IPA al 40 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 2, Intermedio **A75**, (S)-2-(3-amino-2-morfolinofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (R)-2-(3-amino-2-morfolinofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo en forma de un sólido blanco (0,2 g, 9 %). LCMS m/z = 348 $[M+H]^+$.

Intermedio A76 y A77. (S)-2-(3-amino-2-morfolinofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (R)-2-(3-amino-2-morfolinofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 2-(2-fluoro-3-nitrofenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo.

El compuesto del título se preparó en forma de un aceite amarillo (2,5 g, 90 %) a partir de 1-bromo-2-fluoro-3-nitro-benceno y 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol-1-carboxilato de tert-butilo usando un método análogo al descrito para el Intermedio A75, Paso 2). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,07-7,96 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 6,36-6,29 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

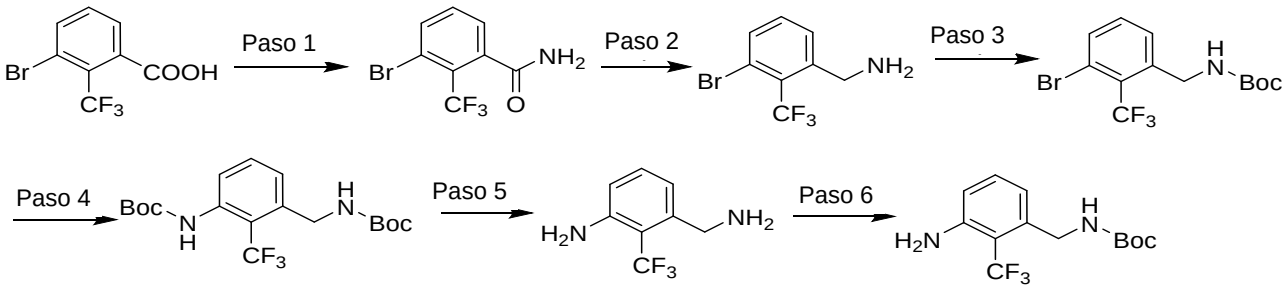
Paso 2. Síntesis de (S)-2-(3-amino-2-morfolinofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (R)-2-(3-amino-2-morfolinofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-fluoro-3-nitrofenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 1) usando un método análogo al descrito para A75, Paso 3. Chiral-SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ, 250 x 30 mm, 10 µm); IPA al 25 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO_2).

Pico 1, Intermedio A76, (S)-2-(3-amino-2-morfolinofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (R)-2-(3-amino-2-morfolinofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (sólido blanco: 20 mg, 11 %). LCMS m/z = 225 $[M-56+H]^+$.

Pico 2, Intermedio A77, (R)-2-(3-amino-2-morfolinofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (S)-2-(3-amino-2-morfolinofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (sólido blanco: 20 mg, 11 %). LCMS m/z = 225 $[M-56+H]^+$.

Intermedio A78. (3-amino-2-(trifluorometil)bencil)carbamato de tert-butilo



Paso 1. Síntesis de 3-bromo-2-(trifluorometil)benzamida

A una solución de ácido 3-bromo-2-(trifluorometil)benzoico (2,5 g, 9,29 mmol) en DMF (15 mL) se añadió NH_4Cl (2,49 g, 46,5 mmol), HATU (5,30 g, 13,9 mmol) y DIPEA (7,21 g, 55,8 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se añadió agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x

30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-21 (MeCN al 15-45 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,50 g, 70 %). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_5) δ: 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,46 (d, 1H).

Paso 2. Síntesis de (3-bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanamina

A una mezcla de 3-bromo-2-(trifluorometil)benzamida (Paso 1, 1,50 g, 5,60 mmol) en THF (25 mL) se añadió BH_3.THF(1 M, 84 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 50 °C durante 17 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de MeOH (20 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-22 (MeCN al 5-35 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (950 mg, 33 %). LCMS m/z = 254 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (3-bromo-2-(trifluorometil)bencil)carbamato de tert-butilo

A una solución de (3-bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanamina (Paso 2, 830 mg, 3,27 mmol), $(Boc)_2O$ (1,07 g, 4,90 mmol) en H_2O (2 mL) y THF (10 mL) se añadió Na_2CO_3 (693 mg, 6,53 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc/PE al 25 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (460 mg, 40 %). LCMS m/z = 298 $[M-56+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (3-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-(trifluorometil)bencil)carbamato de tert-butilo

A una solución de (3-bromo-2-(trifluorometil)bencil)carbamato de tert-butilo (Paso 3, 410 mg, 1,16 mmol) y carbamato de tert-butilo (203 mg, 1,74 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió Cs_2CO_3 (566 mg), Xphos (55,2 mg, 0,116 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (106 mg, 0,116 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc/PE al 20 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (370 mg, 82 %). LCMS m/z = 235 $[M-156+H]^+$.

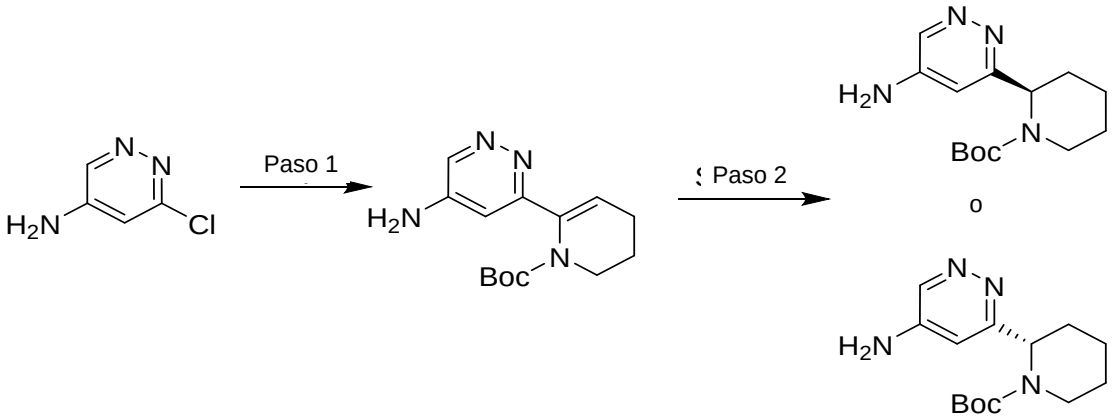
Paso 5. Síntesis de 3-(aminometil)-2-(trifluorometil)anilina

Una solución de (3-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-(trifluorometil)bencil)carbamato de tert-butilo (Paso 4, 360 mg, 0,922 mmol) en DCM (3 mL) y TFA (1 mL) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (110 mg, 63 %). LCMS m/z = 191 $[M+H]^+$.

Paso 6. Síntesis de (3-amino-2-(trifluorometil)bencil)carbamato de tert-butilo

A una solución de 3-(aminometil)-2-(trifluorometil)anilina (Paso 5, 80 mg, 0,42 mmol) y $(Boc)_2O$ (73,5 mg, 0,337 mmol) en H_2O (0,60 mL) y THF (3 mL) se añadió Na_2CO_3 (89,2 mg, 0,841 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-11 (MeCN al 20-55 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (40 mg, 33 %). LCMS m/z = 235 $[M-56+H]^+$.

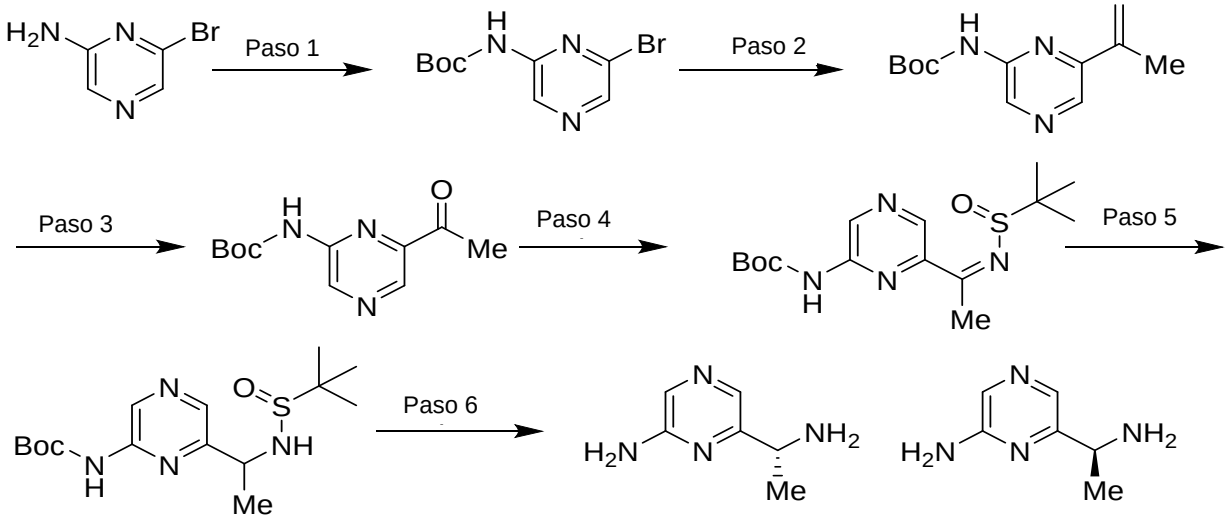
Intermedio A79. (R)-2-(5-aminopiridazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (S)-2-(5-aminopiridazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.



Los compuestos del título se prepararon a partir de 6-cloropiridazin-4-amina y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo usando un método de 2 pasos análogo al descrito para el **Intermedio A20**. Chiral-SFC (Phenomenex Cellulose-2, 250 x 30 mm, 10 µm; MeOH al 40 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO_2.

Pico 1, **Intermedio A79**. (R)-2-(5-aminopiridazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo o (S)-2-(5-aminopiridazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (sólido blanco, 50 mg, 29 %). LCMS m/z = 279 $[M+H]^+$.

Intermedio A80. (R)-6-(1-aminoetil)pirazin-2-amina o (S)-6-(1-aminoetil)pirazin-2-amina.



Paso 1. Síntesis de (6-bromopirazin-2-il)carbamato de tert-butilo.

A la solución de 6-bromopiridazin-2-amina (13 g, 74,7 mmol) en DCM (100 mL) se añadió DMAP (9,13 g, 74,7 mmol), TEA (11,34 g, 112 mmol) y Boc_2O (16,3 g, 74,7 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-33 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (15,31 g, 75 %). LCMS m/z = 274 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (6-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-il)carbamato de tert-butilo.

A una solución de (6-bromopirazin-2-il)carbamato de tert-butilo (Paso 1, 15,2 g, 55,5 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (18,64 g, 111 mmol) en dioxano (100 mL) y H_2O (5 mL) se añadió K_2CO_3 (15,33 g, 111 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,22 g, 1,66 mmol) y la mezcla se

agitó a 100 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-5 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (12,1 g, 93 %). LCMS m/z = 236 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (6-acetilpirazin-2-il)carbamato de tert-butilo.

Se introdujeron burbujas de ozono a través de una solución de (6-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-il)carbamato de tert-butilo (Paso 2, 11 g, 46,8 mmol) en DCM (100 mL) a -78 °C hasta que se volvió azul claro (1 h, 15 psi). La reacción se neutralizó con Me_2S (30,8 g, 496 mmol) a 25 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con DCM (3x 80 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-17 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (3,13 g, 28 %). LCMS m/z = 238 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (Z)-(6-(1-((tert-butilsulfinil)imino)etil)pirazin-2-il)carbamato de tert-butilo.

A una solución de 2-metilpropan-2-sulfinamida (1,15 g, 9,48 mmol, 1,5 eq) y (6-acetilpirazin-2-il)carbamato de tert-butilo (Paso 3, 1,5 g, 6,32 mmol) en THF (20 mL) se añadió $Ti(OEt)_4$ (2,88 g, 12,6 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 30 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (1,6 g, 74 %). LCMS m/z = 341 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de (6-(1-((tert-butilsulfinil)amino)etil)pirazin-2-il)carbamato de tert-butilo.

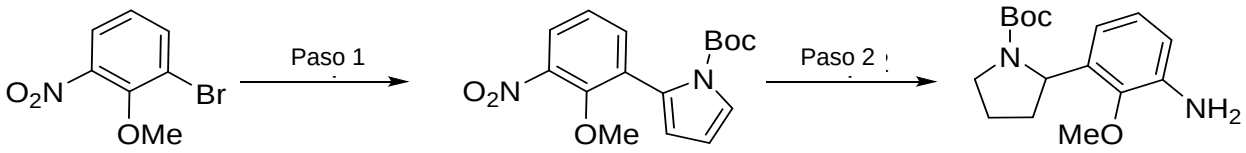
A una solución de (Z)-(6-(1-((tert-butilsulfinil)imino)etil)pirazin-2-il)carbamato de tert-butilo (Paso 4, 1,6 g, 4,70 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió $NaBH_4$ (440 mg, 11,6 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de HCl (10 mL) 0,5 M a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (1,04 g, 65 % de rendimiento). LCMS m/z = 343 $[M+H]^+$.

Paso 6. Síntesis de (R)-6-(1-aminoetil)pirazin-2-amina o (S)-6-(1-aminoetil)pirazin-2-amina.

Una solución de (6-(1-((tert-butilsulfinil)amino)etil)pirazin-2-il)carbamato de tert-butilo (Paso 5, 1,04 g, 3,04 mmol) en HCl/MeOH (15 mL) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-11 (MeCN al 1-5 %) seguido por SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK IC, 250 x 30 mm, 10 µm); IPA al 45 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO2 para dar:

Pico 1, Intermedio A80. (R)-6-(1-aminoetil)pirazin-2-amina o (S)-6-(1-aminoetil)pirazin-2-amina (sólido marrón; 97 mg, 23 %). LCMS m/z = 139 $[M+H]^+$.

Intermedio A81. 2-(3-amino-2-metoxifenill)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.



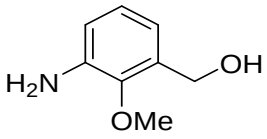
Paso 1. Síntesis de 2-(2-metoxi-3-nitrofenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo.

Una mezcla de 1-bromo-2-metoxi-3-nitrobenceno (463 mg, 2,00 mmol), ácido (1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il)borónico (633 mg, 3,00 mmol), tBuXPhos (63,7 mg, 0,15 mmol) y $PdCl_2(PPh3)_2$ (70,2 mg, 0,10 mmol) en dioxano (16 mL) y solución acuosa saturada de carbonato de sodio (4 mL) se roció con nitrógeno durante 10 min y luego se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con 75 mL de EtOAc y se concentró mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 40 g de sílice, EtOAc/hex al 0-70 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo transparente (633 mg, 85 % de rendimiento). LCMS m/z = 341 $[M+Na]^+$.

Paso 2. Síntesis de 2-(3-amino-2-metoxifenill)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.

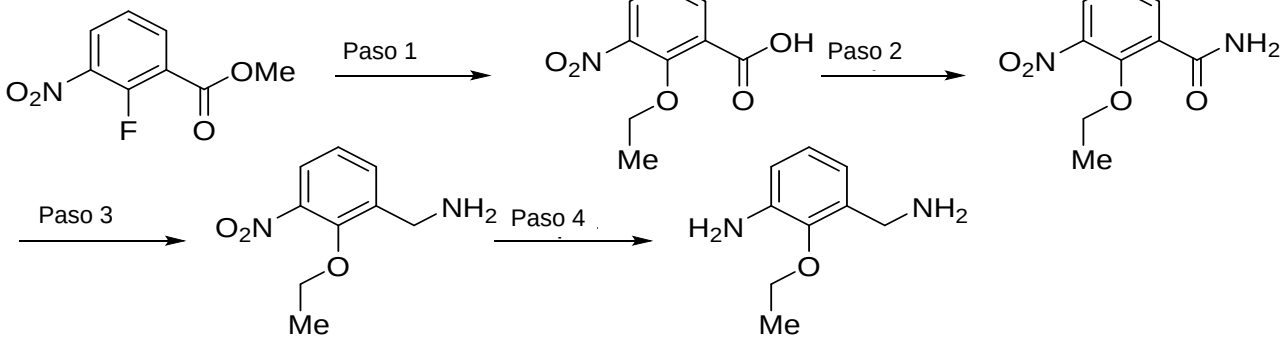
Una mezcla de 2-(2-metoxi-3-nitrofenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 1, 626 mg, 2,0 mmol) y Pt/C (5 % en peso, 680 mg, 0,20 mmol, 10 % mol) en metanol (20 mL) se roció con hidrógeno durante 5 min y luego se agitó a RT bajo una atmósfera de globo de hidrógeno durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con metanol y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, MeOH/DCM al 0-5 %) seguido de (ISCO, 24 g de sílice, EtOAc/hex al 0-60 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (356 mg, 58 %). LCMS m/z = 293 $[M+H]^+$.

Intermedio A82. Síntesis de (3-amino-2-metoxifenil)metanol.



Se evacuó un matraz seco que contenía $LiAlH_4$ (484 mg, 12,5 mmol) y se rellenó tres veces con nitrógeno y se añadió THF anhidro (20 mL) y la mezcla se enfrió con hielo. Se añadió gota a gota una suspensión de ácido 3-amino-2-metoxibenzoico (830 mg, 5,0 mmol) en THF anhidro (30 mL), con agitación durante 15 min y la reacción se calentó a RT y se calentó a 60 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a RT y se neutralizó cuidadosamente con adición gota a gota de agua. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL), se añadió solución acuosa saturada de NH4Cl (1 mL) y se agitó a RT durante 1,5 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (4x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x), salmuera, se secaron (MgSO4) y se evaporaron a sequedad mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 40 g de sílice, MeOH/DCM al 0-20 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido ceroso de color ámbar (466 mg, 60 %). LCMS m/z = 154 $[M+H]^+$.

Intermedio A83. 3-(aminometil)-2-etoxianilina.



Paso 1. Síntesis de ácido 2-etoxi-3-nitrobenzoico.

Una solución de 2-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (997 mg, 5,0 mmol) en DMF (12 mL) se enjuagó con N_2 y se enfrió en hielo, a este se añadió solución de etóxido de sodio (2,00 mL, 21 % en p/p en etanol, 5,25 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y luego a RT durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (x2), salmuera, se secaron (MgSO4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (ISCO, 24 g de sílice, EtOAc/hex al 0050 %) y el residuo (1,025 g) se disolvió en MeOH (3 mL) y agua (5 mL). A esto se añadió NaOH (12,5 mmol, 497 mg) y la mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó a pH 1 con solución acuosa de HCl y el precipitado resultante se recogió mediante filtración con succión. Los sólidos se lavaron con agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (424 mg, 40 % en 2 pasos). LCMS m/z = 212 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 2-etoxi-3-nitrobenzamida.

A una solución de ácido 2-etoxi-3-nitrobenzoico (Paso 1, 424 mg, 2,0 mmol) en MeCN (13,5 mL) se añadió, en secuencia, DIPEA (1,40 mL, 8,0 mmol), HOBT hidrato (459 mg, 3,0 mmol) y EDC-HCl (576 mg, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 10 min antes de añadir carbonato de amonio (1,17 g, 18,0 mmol) y luego se agitó a RT durante 3 días. La reacción se concentró mediante evaporación rotativa y se añadió agua (30 mL) al residuo. La suspensión resultante se agitó a RT durante 1 h y se recogió mediante filtración con succión y se lavó con agua (50 mL) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (214 mg, 51 %). LCMS m/z = 211 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (2-etoxi-3-nitrofenil)metanamina.

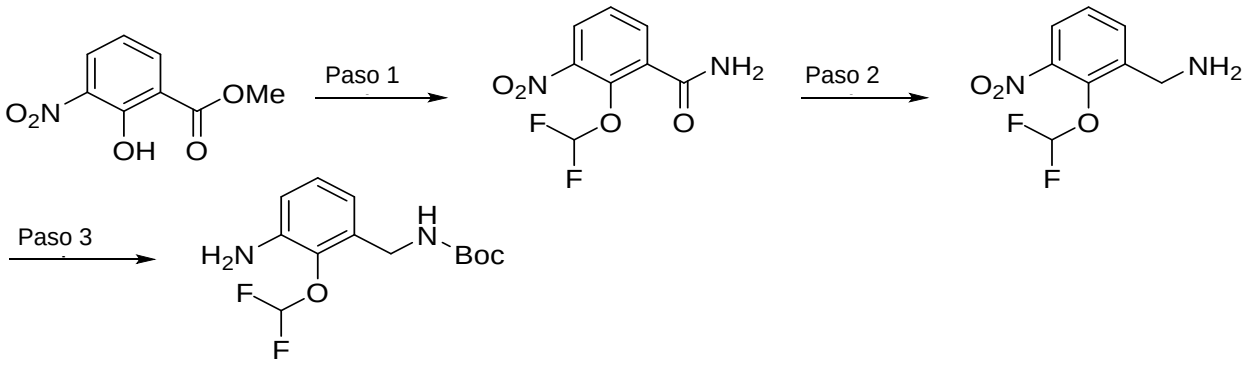
Se añadió gota a gota una solución de 2-etoxi-3-nitrobenzamida (Paso 2, 211 mg, 1,0 mmol) en THF anhidro (7 mL) a una solución enfriada con hielo de BH_3-THF (2,30 mL, 1 M en THF, 2,30 mmol) y la reacción se calentó a 67 °C durante la noche. La reacción se enfrió a RT, se neutralizó con solución acuosa de HCl 6 M (2 mL) y se agitó durante 1 hora. Las sustancias volátiles fueron eliminadas mediante evaporación rotativa y el residuo crudo se neutralizó a pH >10 con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, solución acuosa de NaOH 1 M y se extrajó con EtOAc (4x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía

(ISCO, 4 g de sílice, MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (39 mg, 20 %). LCMS m/z = 197 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 3-(aminometil)-2-etoxianilina.

Una mezcla de (2-etoxi-3-nitrofenil)metanamina (Paso 3, 39,7 mg, 0,20 mmol) y Pd/C (19,1 mg, 10 % en peso, 0,020 mmol) en MeOH (1,5 mL) se roció con H_2 durante 10 min y se agitó a RT bajo una atmósfera de globo de H_2 durante 3 h. La reacción se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de una película amarilla (29,7 mg, 89 %) que se usó sin purificación. LCMS m/z = 167 $[M+H]^+$.

Intermedio A84. (3-amino-2-(difluorometoxi)bencil)carbamato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 2-(difluorometoxi)-3-nitrobenzamida.

Parte A: Se añadió gota a gota KOH (1,643 g, 30,0 mmol) y agua (2,0 mL) a una solución helada de 2-hidroxi-3-nitrobenzoato de metilo (587 mg, 3,0 mmol) en MeCN (20 mL) y (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (0,85 mL, 4,80 mmol) durante 2 min y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y luego a RT durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y se desechó el componente orgánico. La fase acuosa se ajustó a pH < 3 con solución acuosa de HCl y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO4) y se concentraron a presión reducida para dar un sólido amarillo (561 mg).

Parte B: A una solución de ácido 2-(difluorometoxi)-3-nitrobenzoico (Parte A, 561 mg, 2,4 mmol, ~35 % del componente de la mezcla) en MeCN (16 mL) se añadió, en secuencia, DIPEA (1,60 mL, 9,60 mmol), HOBT hidrato (549 mg, 3,60 mmol) y EDC-HCl (686 mg, 3,60 mmol) y se agitó a RT durante 10 min y se añadió carbonato de amonio (1,40 g) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 3 días. Las sustancias volátiles se eliminaron mediante evaporación rotativa y el residuo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa de HCl 1 M (x3), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía (ISCO, 24 g de sílice, MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (135 mg, 19 % de rendimiento en 2 pasos). LCMS m/z = 233 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (2-(difluorometoxi)-3-nitrofenil)metanamina.

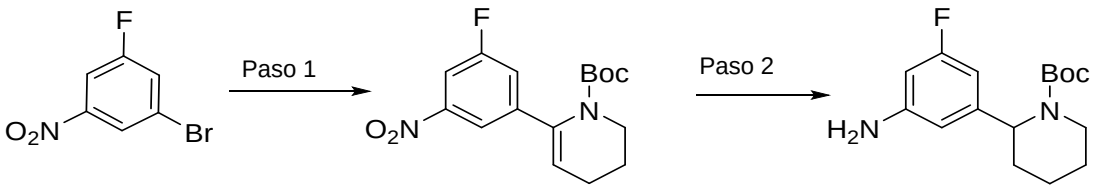
La reacción se llevó a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno. BH3-THF (2,40 mL, 1 M en THF,

2,40 mmol, 2,3 equiv.) se enfrió en hielo. Se añadió una solución de 2-(difluorometoxi)-3-nitrobenzamida BJG-01-154 (239 mg, 1,02 mmol, 1,0 equiv.) en THF anhidro (7 mL) gota a gota durante 5 minutos. La reacción se calentó a 67 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con solución acuosa de HCl 6 M (3 mL) y se agitó durante 1 hora. Las sustancias volátiles se eliminaron mediante evaporación rotativa. El residuo crudo se neutralizó a pH> 10 con solución acuosa de NaOH 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (4x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO4, se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotativa. La cromatografía flash (ISCO, 12 g de sílice, MeOH/DCM al 0 a 10 %, gradiente 10 min) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo anaranjado (65,6 mg, 29 % de rendimiento). LCMS m/z = 219 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (3-amino-2-(difluorometoxi)bencil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de (2-(difluorometoxi)-3-nitrofenil)metanamina (Paso 2, 65,6 mg, 0,30 mmol) en DCM (2 mL) se añadió Boc_2O (73,5 mg, 0,30 mmol) seguido de Et_3N (46 µL, 0,33 mmol) y la reacción se agitó a RT durante 4 h. La reacción se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con solución acuosa de HCl 1 M, solución acuosa saturada de NaHCO3, salmuera, se secó (MgSO4) y se concentró a presión reducida. El residuo y Pd/C (31,7 mg, 10 % en peso, 0,030 mmol) en MeOH (3 mL) se rociaron con hidrógeno durante 10 min y luego se agitaron a RT durante la noche bajo una atmósfera de globo de H_2. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía (ISCO, 4 g de sílice, EtOAc/Hex al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro transparente (54,6 mg, 63 % en 2 pasos). LCMS m/z = 311 $[M+Na]^+$.

Intermedio A85. 2-(3-amino-5-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.



Paso 1. Síntesis de 6-(3-fluoro-5-nitrofenil)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo.

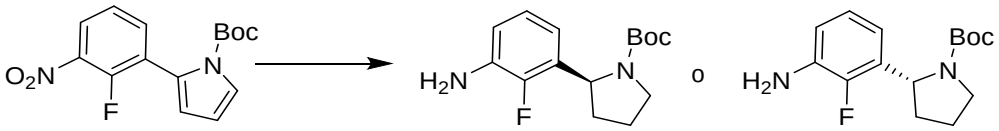
Una mezcla de 1-bromo-3-fluoro-5-nitrobenceno (219 mg, 1,00 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (413 mg, 1,30 mmol), tBuXPhos (33,1 mg, 0,075 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (35,6 mg, 0,050 mmol) en dioxano (4 mL) y solución acuosa saturada de carbonato de sodio (1 mL) se roció con N_2 durante 10 min y se calentó a 80 °C durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (ISCO, 12 g de sílice, EtOAc/Hex al 0-80 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo transparente (83,1 mg, 26 %). LCMS m/z = 345 $[M+Na]^+$.

Paso 2. Síntesis de 2-(3-amino-5-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

Una mezcla de 6-(3-nitrofenil)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (Paso 1, 78,4 mg,

0,24 mmol) y Pd/C (27,5 mg, 10 % en peso, 0,024 mmol) en MeOH (5 mL) se cargó con H_2 con 4 ciclos de llenado/vacío. Se presurizó el matraz a 40 psi H_2, se selló y se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (66,5 mg, 93 %). El material se usó en el siguiente paso sin purificación. LCMS m/z = 317 $[M+Na]^+$.

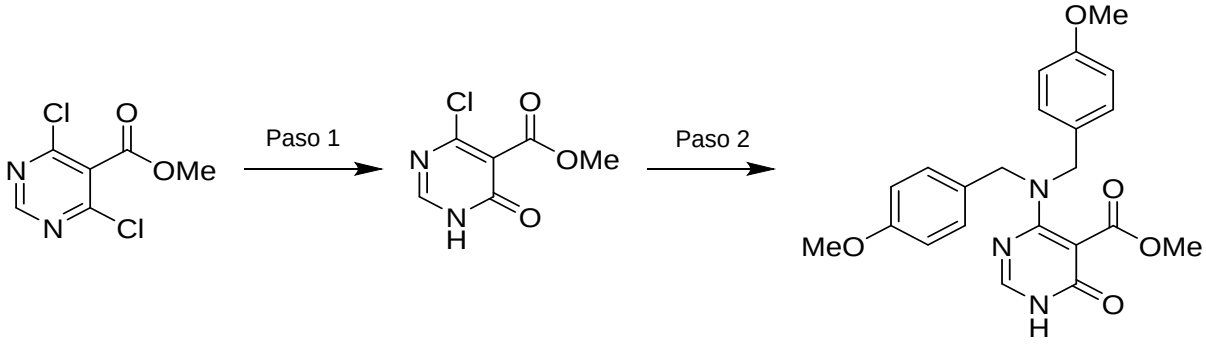
Intermedio A85. (S)-2-(3-amino-2-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (R)-2-(3-amino-2-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.



Se añadió Pd/C (200 mg, 10 % de pureza) a una mezcla de 2-(2-fluoro-3-nitrofenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (Intermedio A76 y A77, Paso 1, 200 mg, 0,653 mmol) en MeOH (2 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 20 h bajo H_2 (50 psi). La mezcla de reacción de filtró y el filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc/PE/ al 50 %) y mediante SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ, 250 x 30 mm, 10 µm); IPA al 25 % (NH4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 1, Intermedio A85. (S)-2-(3-amino-2-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (R)-2-(3-amino-2-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (sólido blanco, 20 mg, 11 %). LCMS m/z = 225 $[M-56+1]^+$.

Intermedio B1. 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

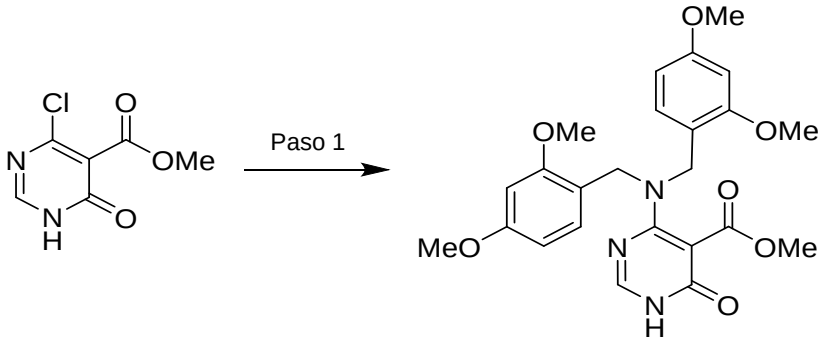
Una mezcla de 4,6-dicloropirimidin-5-carboxilato de metilo (670 g, 3,10 mol, 95,7 % de pureza) y AcOH (2,51 kg, 41,8 mol) se agitó a 120 °C durante 24 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con EtOAc (500 mL) a 25 °C durante 16 h. Los sólidos se recogieron mediante filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (1,50 kg, crudo) que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,31 (s, 1H), 3,81 (s, 3H).

Paso 2. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

Se cargó un matraz de tres bocas de 5 L con DMSO (2,50 L). A esto se añadió, en secuencia a 20-25 °C, 4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (300 g, 1,22 mol, 76,5 % de

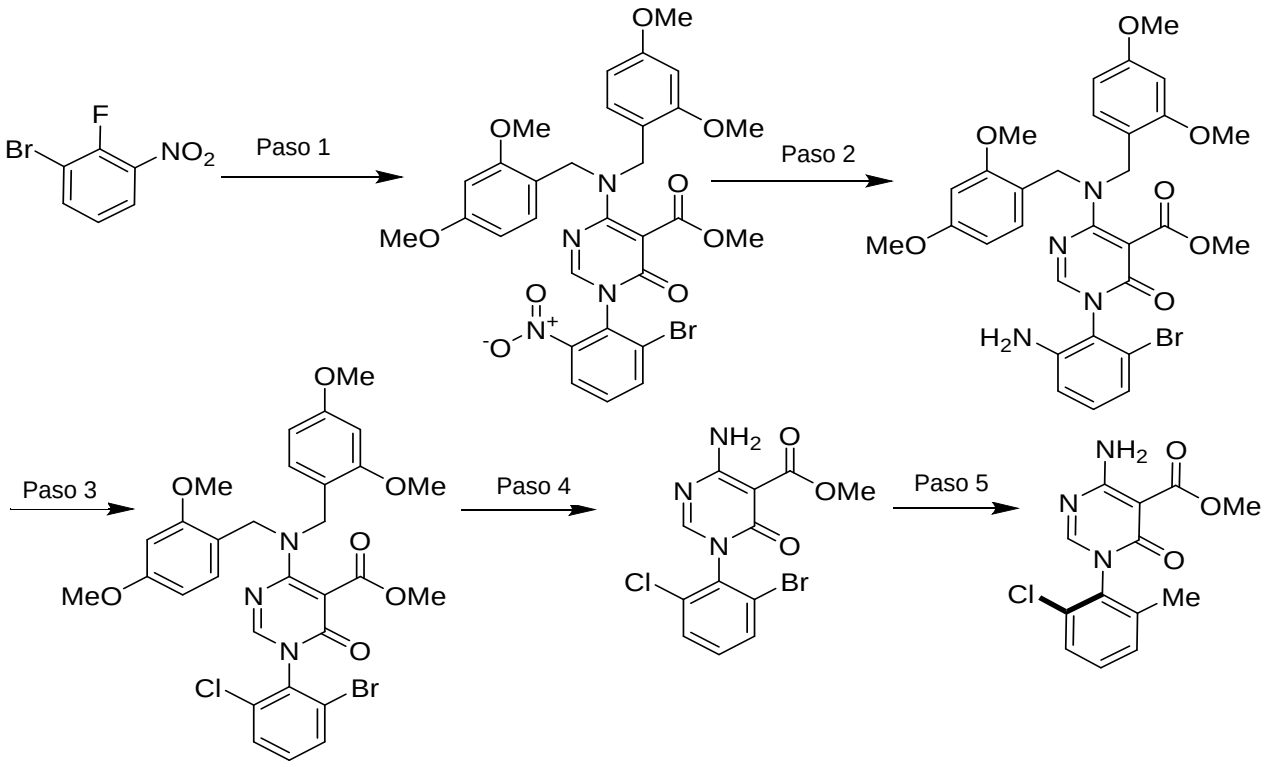
pureza), bis(4-metoxibencil)amina (313 g, 1,22 mol), DIPEA (315 g, 2,43 mol) y la mezcla resultante se agitó a 75-80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción enfrió a 20-25 °C, se vertió en agua (8 L) y se extrajo con DCM (2x 5 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x 1,5 L) y se separaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con MTBE (1 L) a 15-20 °C durante 1 h y los sólidos se recogieron mediante filtración y la torta de filtración se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (421 g, 80,4 %). LCMS m/z = 410 $[M+H]^+$.

Intermedio B2. Síntesis de 4-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



A una solución de 4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B1, Paso 1, 1 g, 5,30 mmol) y bis(2,4-dimetoxibencil)amina (3,37 g, 10,6 mmol) en DMSO (8 mL) se añadió DIPEA (2,74 g, 21,2 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,4 g, 96 %). LCMS m/z = 470 $[M+H]^+$.

Intermedio B3. 4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-1-(2-bromo-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

Se añadió K_2CO_3 (6,75 g, 48,9 mmol) a una mezcla de 1-bromo-2-fluoro-3-nitro-benceno (6,45 g, 29,3 mmol) y 4-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B2, 11,47 g, 24,4 mmol) en DMF (80 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y se añadió H_2O (100 mL) al filtrado. El sólido resultante se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (14,5 g, 89 %). LCMS m/z = 669 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 1-(2-amino-6-bromofenil)-4-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

Se añadió Fe (12,1 g, 216 mmol) y NH_4Cl (11,6 g, 216 mmol) a una mezcla de 4-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-1-(2-bromo-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (14,5 g, 21,7 mmol) en THF (100 mL), H_2O (20 mL) y EtOH (30 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y se añadió H_2O (100 mL) al filtrado. El sólido resultante se recogió para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (13 g, 94 %). LCMS m/z = 607 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-1-(2-bromo-6-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

A una mezcla de 1-(2-amino-6-bromofenil)-4-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (5 g, 7,82 mmol, 1 eq), CuCl (1,55 g, 15,6 mmol), $CuCl_2$ (2,10 g, 15,6 mmol) en CH_3CN (40 mL) se añadió nitrito de isopentilo (2,75 g, 23,46 mmol, 3,16 mL) en CH_3CN(2 mL) y luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h bajo N2. La mezcla de reacción se

evaporó bajo un flujo de N_2. El residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (4x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (13 g, crudo). LCMS m/z = 660 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 4-amino-1-(2-bromo-6-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

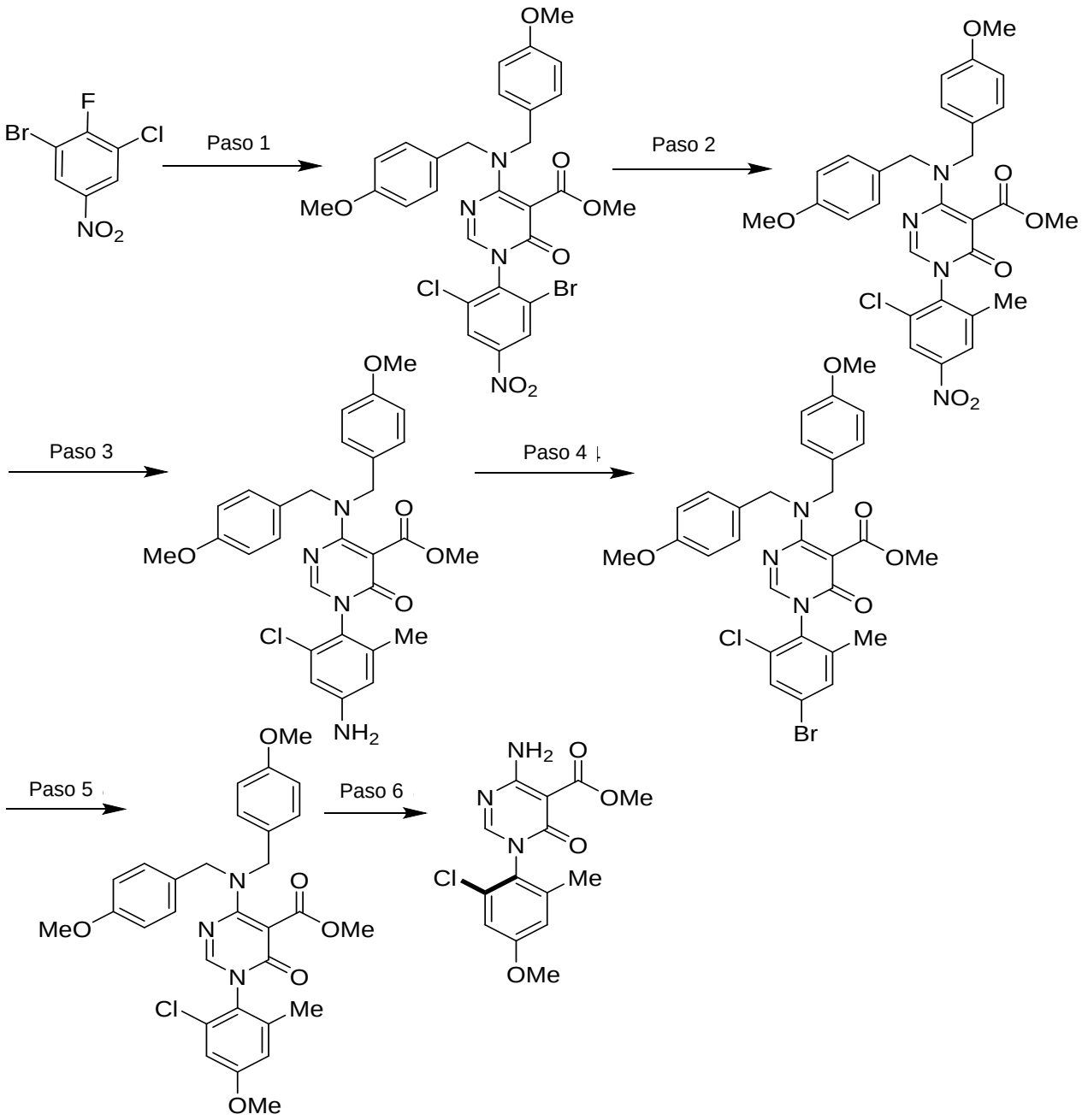
Una mezcla de 4-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-1-(2-bromo-6-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (11,5 g, 17,5 mmol) en TFA (5 mL) y DCM (10 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo un flujo de N_2. El residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y se añadió solución aq. saturada de Na_2CO_3 hasta pH=8 y la mezcla se extrajo con EtOAc (4x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,8 g, 61 %). LCMS m/z = 360 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de 4-amino-1-(2-cloro-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 4-amino-1-(2-bromo-6-cloro-fenil)-6-oxo-pirimidin-5-carboxilato de metilo (2,02 g, 5,63 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (2,12 g, 8,45 mmol, 2,36 mL, 50 % de pureza), $Pd(dppf)Cl_2$ (412,2 mg, 0,563 mmol) y K_2CO_3 (1,56 g, 11,3 mmol) en dioxano (20 mL) se desgasificó con N_2 (3x) y se agitó a 100 °C durante 1,5 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-66 %) para dar (rac)-4-amino-1-(2-cloro-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo. La mezcla racémica se separó mediante SFC (Diacel Chiralpak IG, 250 x 30 mm, 10 µm; 35 % (NH_4OH/IPA al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 1, **Intermedio B3**: 4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (sólido amarillo, 400 mg, 17,3 %). LCMS m/z = 294 $[M+H]^+$.

Intermedio B4. 4-amino-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-bromo-6-cloro-4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

Se añadió DIPEA (10,1 g, 78,2 mmol) a una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B1, 6,4 g, 15,63 mmol) y 1-bromo-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benceno (3,98 g, 15,63 mmol) en DMSO (50 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se trató con H_2O (30 mL), se filtró y la torta de filtración se secó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (10,2 g, crudo). LCMS m/z = 645 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-6-metil-4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

A una solución de 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (4,06 g, 16,15 mmol, 4,52 mL, 50 % de

pureza), 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-bromo-6-cloro-4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (8 g, 12,42 mmol) en dioxano (100 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (455 mg, 0,621 mmol) y K_2CO_3 (3,43 g, 24,9 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, THF/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (8,26 g, crudo). LCMS m/z = 579 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 1-(4-amino-2-cloro-6-metilfenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-6-metil-4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (8,2 g, 14,2 mmol), NH_4Cl (7,58 g, 142 mmol), Fe (7,91 g, 142 mmol) en THF (40 mL), EtOH (40 mL) y H_2O (10 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se diluyó con H_2O (80 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 60 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (7,05 g, 90 %). LCMS m/z = 549 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

A una solución de 1-(4-amino-2-cloro-6-metilfenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (7 g, 12,8 mmol) en MeCN (150 mL) se añadió TBAB (24,66 g, 76,50 mmol), CuBr (2,19 g, 15,3 mmol), ácido ((1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metansulfónico (8,89 g, 38,3 mmol) y $NaNO_2$ (2,64 g, 38,3 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 60 mL). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (5 g, 64 %). LCMS m/z = 614 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (2 g, 3,26 mmol) en MeOH (6 mL) y tolueno (6 mL) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (149,4 mg, 0,163 mmol), t-Bu Xphos (138,6 mg, 0,326 mmol) y K_3PO_4 (1,04 g, 4,89 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (870 mg, 1,54 mmol, 47 %). LCMS m/z = 564 $[M+H]^+$.

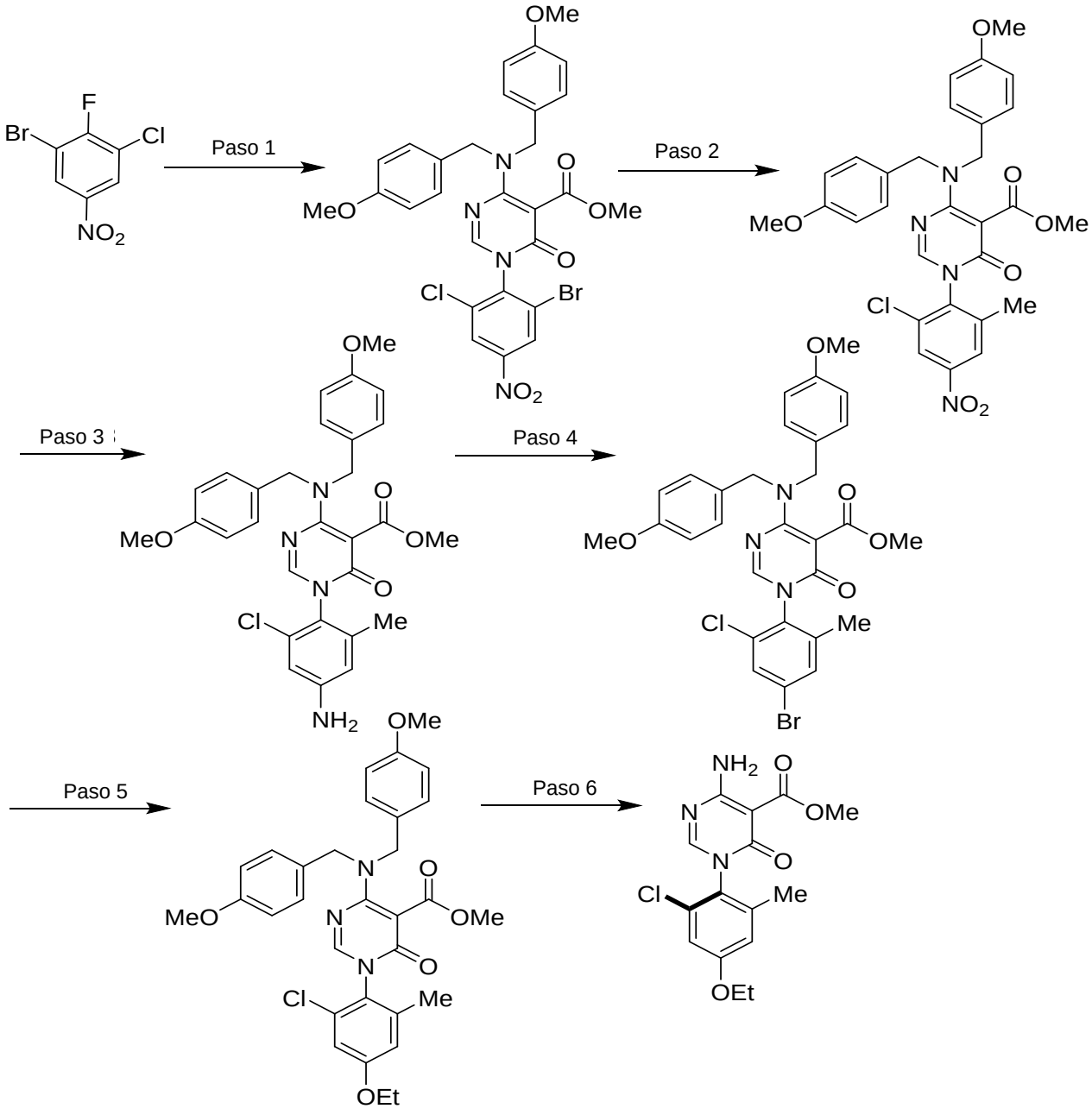
Paso 6. Síntesis de 4-amino-1-(2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de (S)-metilo.

Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (870 mg, 1,54 mmol) en TFA (8 mL) se agitó a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se ajustó con NaHCO3 a pH 7-8. La mezcla se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) seguido de SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK AD, 250 x 30 mm, 10 µm); 27 % (NH_4OH/IPA al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 1, Intermedio B4. 4-amino-1-(2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de (S)-metilo (sólido blanco, 187 mg, 37 %). LCMS m/z = 324 $[M+H]^+$.

Intermedio B5. 4-amino-1-(2-cloro-4-etoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de (S)-metilo.

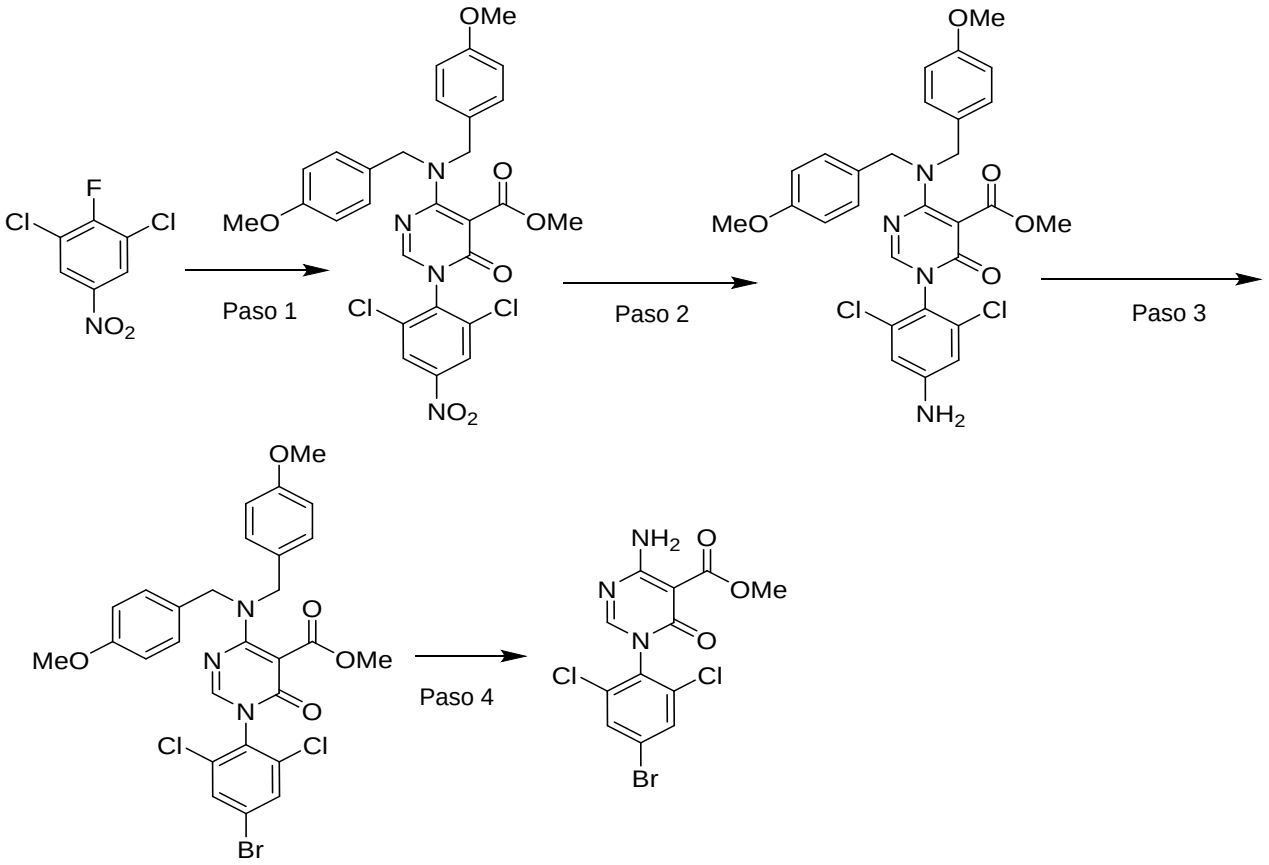


Los compuestos del título se prepararon usando un método análogo al descrito para el Intermedio B4. SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK IC, 250 x 30 mm, 10 µm); 45 % (NH_4OH/IPA al 0,1 %) en

CO_2) para dar:

Pico 1, **Intermedio B5**. 4-amino-1-(2-cloro-4-etoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de (S)-metilo (aceite blanco, 730 mg, 46 %). LCMS m/z = 338 $[M+H]^+$.

Intermedio B6. 4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

Se añadió DIPEA (1,58 g, 12,21 mmol) a una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B1, 2,5 g, 6,11 mmol) y 1,3-dicloro-2-fluoro-5-nitro-benceno (5,13 g, 24,42 mmol) en DMSO (15 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (30 mL) y H_2O (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (4 g, crudo). LCMS m/z = 599 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 1-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Se añadió Pd/C (0,2 g, 10 % de pureza) a una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 4 g, 6,67 mmol) en MeOH (5 mL) y EtOAc (5 mL) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h bajo H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío para dar el compuesto del título en

forma de un sólido amarillo (2,2 g) que se usó sin purificación adicional.

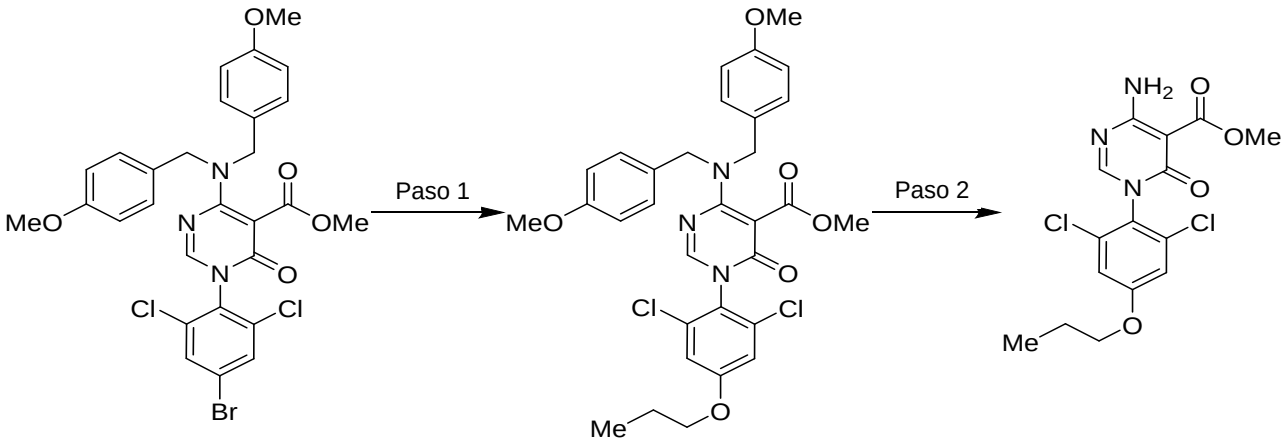
Paso 3. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 1-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6 Paso 2, 3,5 g, 6,15 mmol), CuBr (1,06 g, 7,38 mmol), TBAB (11,89 g, 36,9 mmol), ácido (1R,3S)-1,2,2-trimetilciclopentan-1,3-dicarboxílico (3,69 g, 18,44 mmol) y $NaNO_2$ (1,27 g, 18,44 mmol) en MeCN (40 mL) se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc (30 mL) y H_2O (20 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtoAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,5 g, 38,5 %). LCMS m/z = 634 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 3, 1,5 g, 2,37 mmol) en TFA (2 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc (20 mL) y solución sat. aq. de Na_2CO_3 (15 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (800 mg, crudo). LCMS m/z = 394 $[M+H]^+$.

Intermedio B7. 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-propoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-propoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

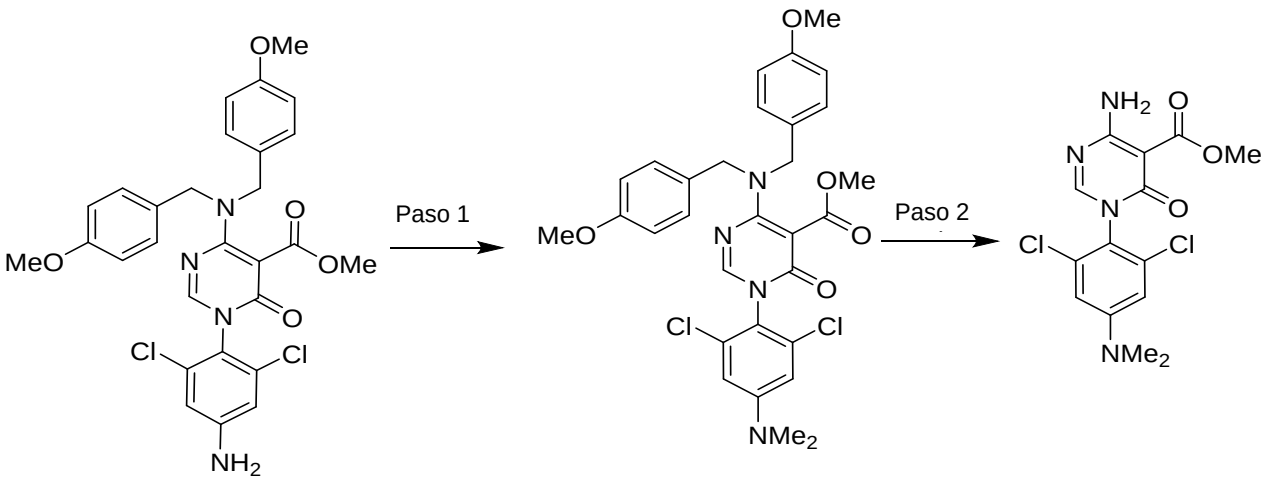
A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6 Paso 3, 500 mg, 0,789 mmol) en tolueno (1 mL) y 1-propanol (1 mL) se añadió t-Bu Xphos (33,5 mg, 0,079 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (72,3 mg,

0,079 mmol), K_3PO_4 (251 mg, 1,18 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (300 mg, 62 %). LCMS m/z = 612 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-propoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-propoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 270 mg, 0,441 mmol) en TFA (4 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo N_2 y el residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se añadió solución sat. aq. de Na_2CO_3 hasta pH=8 y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-33 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (110 mg, 67 %). LCMS m/z = 372 $[M+H]^+$.

Intermedio B8. 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(dimetilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



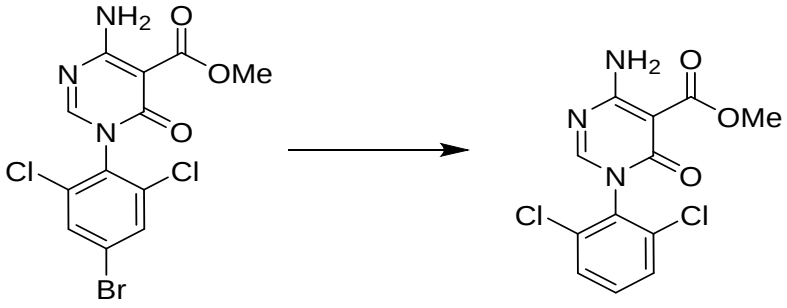
Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(dimetilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 1-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6, Paso 2; 500 mg, 0,88 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió AcOH (52,73 mg, 0,88 mmol) a pH=5, y luego se añadió HCHO (356 mg, 4,39 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. A esto se añadió $NaBH_3CN$ (82,8 mg, 1,32 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 4 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 3 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (500 mg). LCMS m/z = 597 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(dimetilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

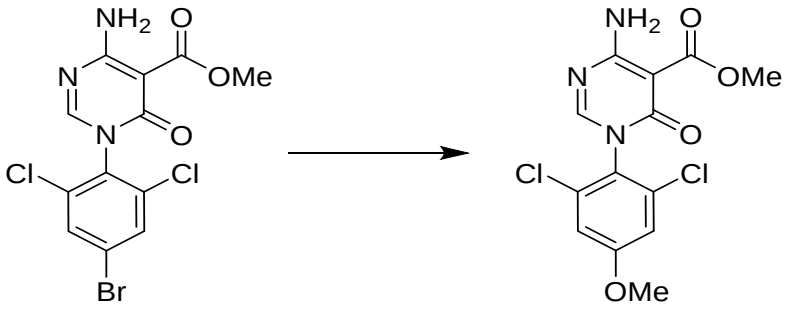
Una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(dimetilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 450 mg, 0,75 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (3 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 4 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 18 %). LCMS m/z = 357 $[M+H]^+$.

Intermedio B9. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



A 4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6, 150 mg, 0,382 mmol) en MeOH (10 mL) y THF (1 mL) se añadió Pd/C (0,2 g, 10 % de pureza) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h bajo H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc/PE al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (70 mg, 58,4 %). LCMS m/z = 314 $[M+H]^+$.

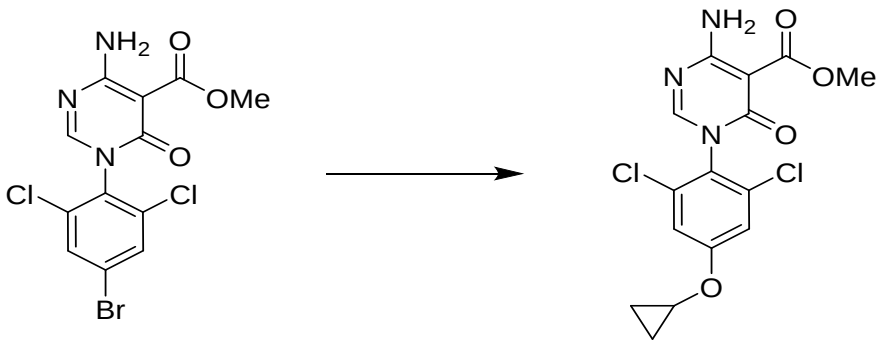
Intermedio B10. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Una mezcla de 4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6, 500 mg, 1,27 mmol), Cs_2CO_3 (829 mg, 2,54 mmol) y RockPhos Pd G3 (107 mg, 0,127 mmol) en dioxano (5 mL) y MeOH (0,20 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (Xbridge Prep OBD de C18, 150 x 40 mm, 10 µm; MeCN/H_2O al 20-50 % (NH_4HCO_3 10 mM)) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (150 mg, 34 %). LCMS m/z = 344 $[M+H]^+$.

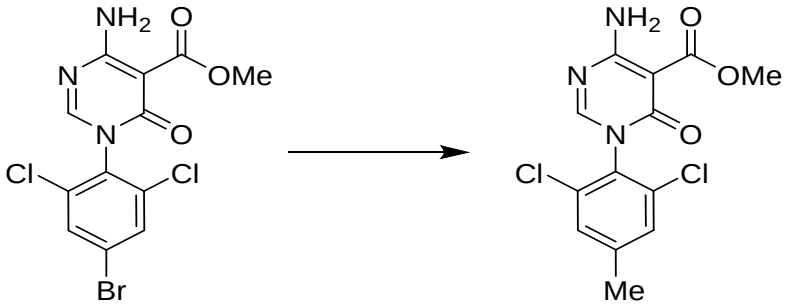
Intermedio B11. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-

5-carboxilato de metilo.



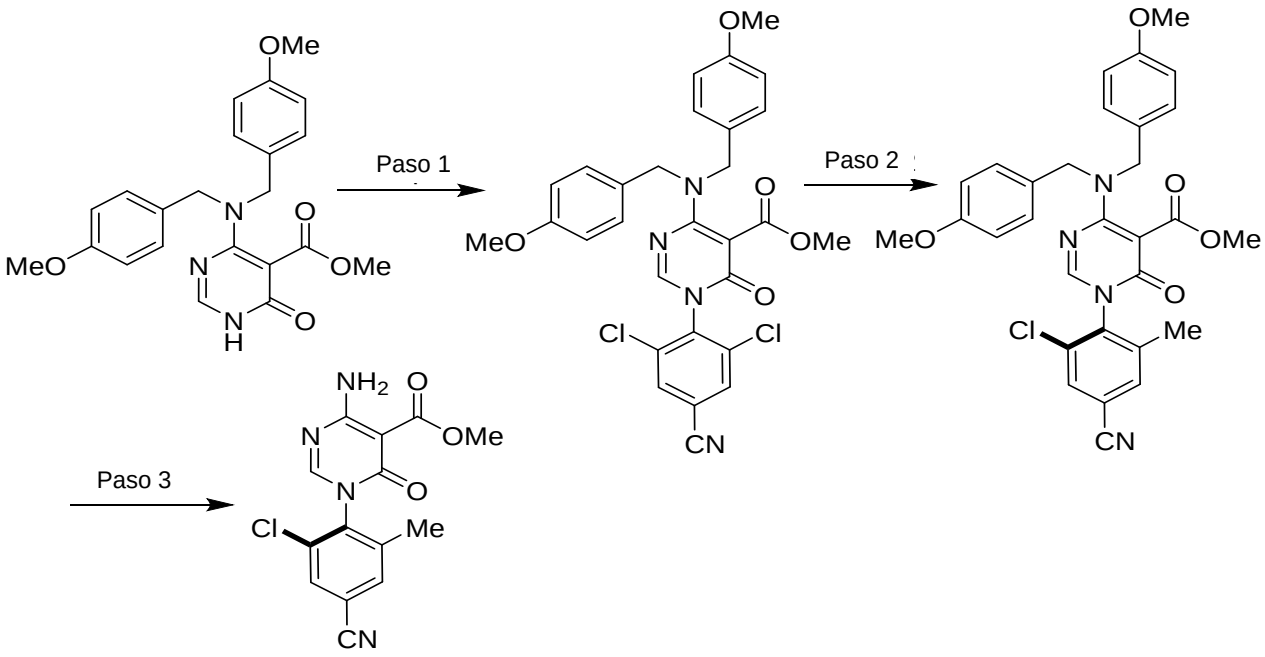
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido blanco (140 mg, 30 %) a partir de 4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6) y ciclopropanol usando un método análogo al descrito para el Intermedio B10. LCMS m/z = 370 $[M+H]^+$.

Intermedio B12. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



A una solución de 4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6, 500 mg, 1,27 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (319 mg, 1,27 mmol, 355,69 uL, 50 % de pureza) en dioxano (10 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (93 mg, 0,127 mmol) y K_2CO_3 (352 mg, 2,54 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (MeCN/H_2O al 15-50 % (NH_4OH al 0,05 % + NH_4HCO_3 10 mM)) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (190 mg, 45 %). LCMS m/z = 328 $[M+H]^+$.

Intermedio B13. 4-amino-1-((S)-2-cloro-4-ciano-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-cianofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido amarillo (10 g, 72 %) a partir de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B1) y 3,5-dicloro-4-fluoro-benzonitrilo usando un método análogo al descrito para el Intermedio B6, Paso 1. LCMS m/z = 579 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-((S)-2-cloro-4-ciano-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-cianofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (5 g, 8,63 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (2,17 g, 8,63 mmol, 2,41 mL, 50 % de pureza) en dioxano (20 mL) se añadió XPHOS-PD-G2 (679 mg, 0,863 mmol) y K_3PO_4 (3,66 g, 17,3 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h bajo N_2. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (Phenomenex Luna de C18, 250 x 70 mm, 15 µm; MeCN/(H_2O + HCO_2H al 0,2 %) al 60-85 %) para dar 4-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-ciano-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco (110 mg, 0,204 mmol, 2,4 %). La mezcla racémica se separó mediante SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK AD, 250 x 30 mm, 10 µm; 35 % (NH4OH/IPA al 0,1 %) en CO_2 para dar:

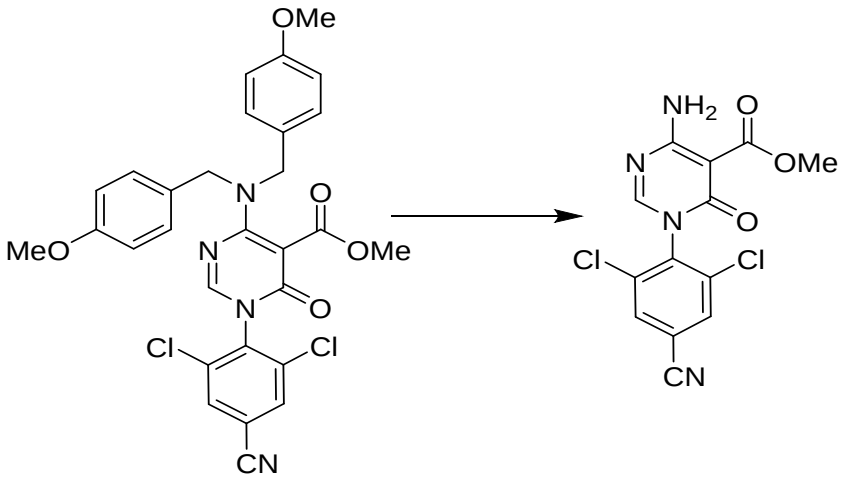
Pico 1, Intermedio B13: 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-((S)-2-cloro-4-ciano-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (sólido blanco, 320 mg). LCMS m/z = 559 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-amino-1-((S)-2-cloro-4-ciano-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-((S)-2-cloro-4-ciano-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 2, Pico 1, 320 mg, 0,572 mmol) en TFA (2 mL) se

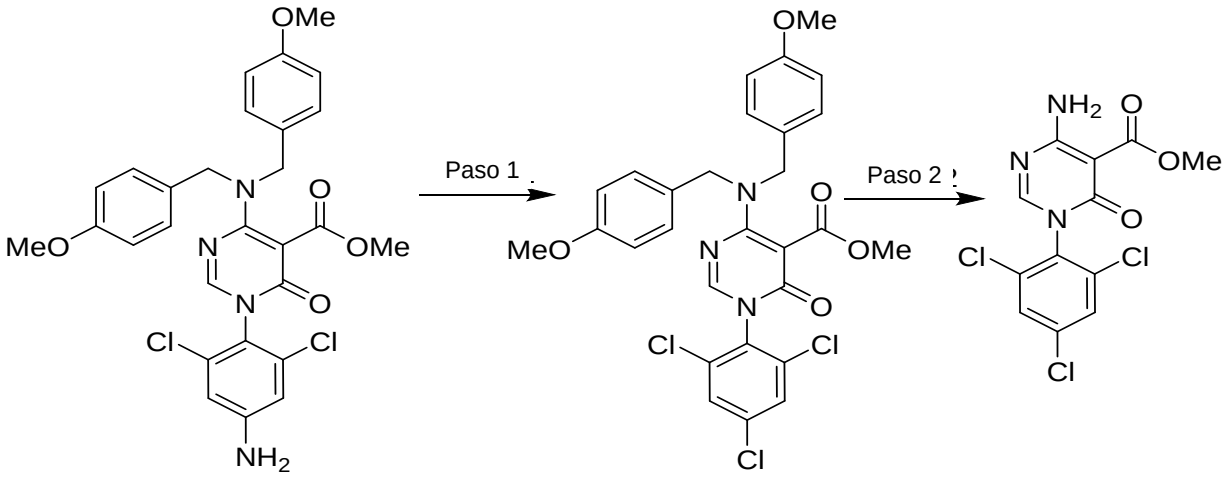
agitó a 80 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (120 mg, 66 %). LCMS m/z = 319 $[M+H]^+$.

Intermedio B14. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-cianofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-cianofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B13, Paso 1; 3,00 g, 5,18 mmol) en TFA (20 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 15 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,7 g, 97 %). LCMS m/z = 339 $[M+H]^+$.

Intermedio B15. 4-amino-6-oxo-1-(2,4,6-triclorofenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



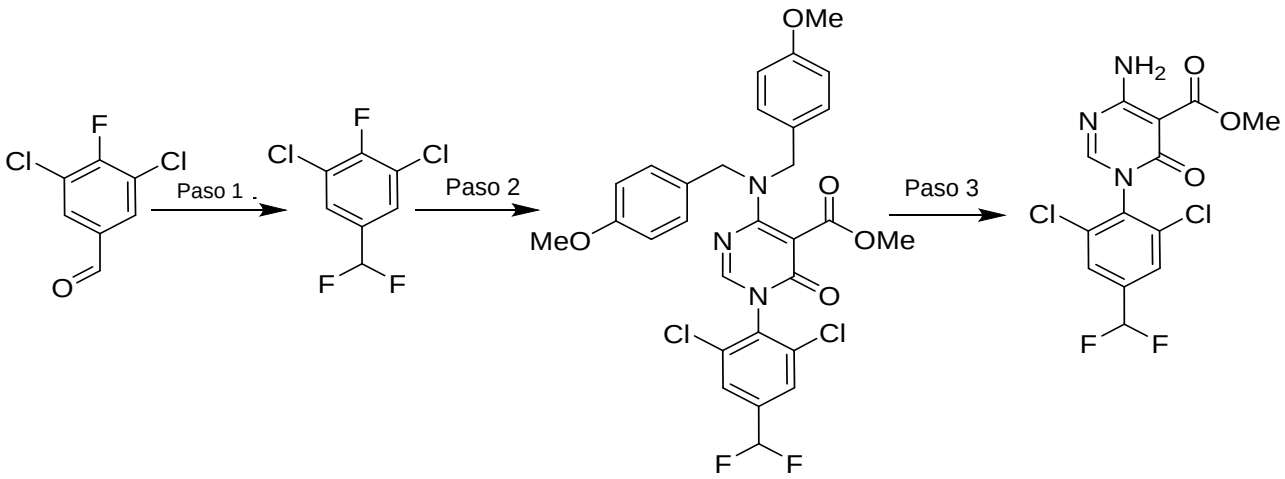
Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1-(2,4,6-triclorofenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 1-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6, Paso 2; 500 mg, 0,878 mmol), CuCl (174 mg, 1,76 mmol), $CuCl_2$ (354 mg, 2,63 mmol) en MeCN (9 mL) se añadió nitrito de isopentilo

(308 mg, 2,63 mmol) en MeCN (0,9 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de H_2O (30 mL) a 0 °C y se extrajo con MeCN (3x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (400 mg, crudo). LCMS m/z = 589 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-amino-6-oxo-1-(2,4,6-triclorofenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo. Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1-(2,4,6-triclorofenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (350 mg, 0,594 mmol) en TFA (8 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH se ajustó con Na_2CO_3 1 M a pH 6-7. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (150 mg, 72 %). LCMS m/z = 352 $[M+H]^+$.

Intermedio B16. 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 1, 3-dicloro-5-(difluorometil)-2-fluorobenceno.

A una solución de 3,5-dicloro-4-fluoro-benzaldehído (5 g, 25,9 mmol) en DCM (50 mL) se añadió DAST (20,88 g, 130 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 mL) a 0 °C y se extrajo con DCM (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EtOAc 20:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (5,3 g, 95 %) que se usó sin purificación adicional.

Paso 2. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

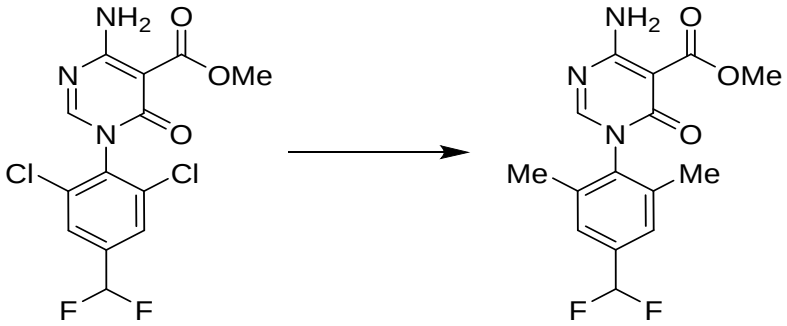
A una solución de 1,3-dicloro-5-(difluorometil)-2-fluorobenceno (2,7 g, 12,6 mmol) y 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B1, 2,86 g, 6,98 mmol) en DMF (20 mL) se añadió K_2CO_3 (1,93 g, 13,95 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el

compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (2,24 g, 53 %). LCMS m/z = 604 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

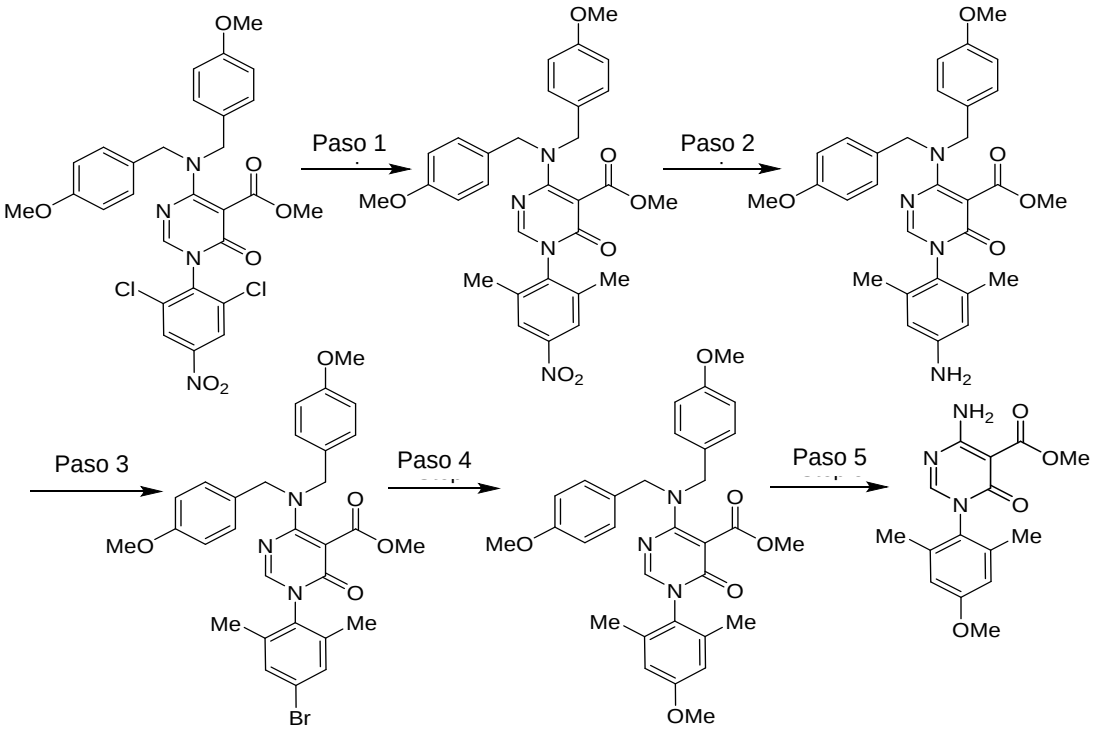
Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (2,24 g, 3,71 mmol) en TFA (10 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (1,35 g, 100 %). LCMS m/z = 364 $[M+H]^+$.

Intermedio B17. Síntesis de 4-amino-1-(4-(difluorometil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



A la mezcla de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B16, 500 mg, 1,37 mmol) en dioxano (9 mL) se añadió 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (1,03 g, 4,12 mmol, 1,15 mL, 50 % de pureza) y Xphos-Pd-G2 (108 mg, 0,137 mmol) y K_3PO_4 (583 mg, 2,75 mmol) se desgasificó y se purgó con N_2 (x3) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (800 mg, 90 %). LCMS m/z = 324 $[M+H]^+$.

Intermedio B18. 4-amino-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6 Paso 1, 6,00 g, 10,01 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (5,03 g, 20,02 mmol) en dioxano (100 mL) se añadió K_3PO_4 (4,25 g, 20,02 mmol) y Xphos-Pd-G2 (472,54 mg, 0,60 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h bajo N2. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 25-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (5,00 g, 89 %). LCMS m/z = 559 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 1-(4-amino-2,6-dimetilfenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 5,00 g, 8,95 mmol) en THF (50 mL) y MeOH (50 mL) se añadió Pd/C (6,00 g, 10 % de pureza) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h bajo H_2 (15 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-23 (MeCN al 50-70 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (4,50 g, crudo). LCMS m/z = 529 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una mezcla de 1-(4-amino-2,6-dimetilfenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 2, 1,92 g, 3,63 mmol, 1,00 eq), CuBr (625 mg, 4,36 mmol), CSA (2,53 g, 10,9 mmol) y TBAB (7,03 g, 21,8 mmol) en MeCN (30 mL) se añadió $NaNO_2$ (752 mg, 10,9 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a

presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,70 g, 79 %). LCMS m/z = 592 $[M+H]^+$.

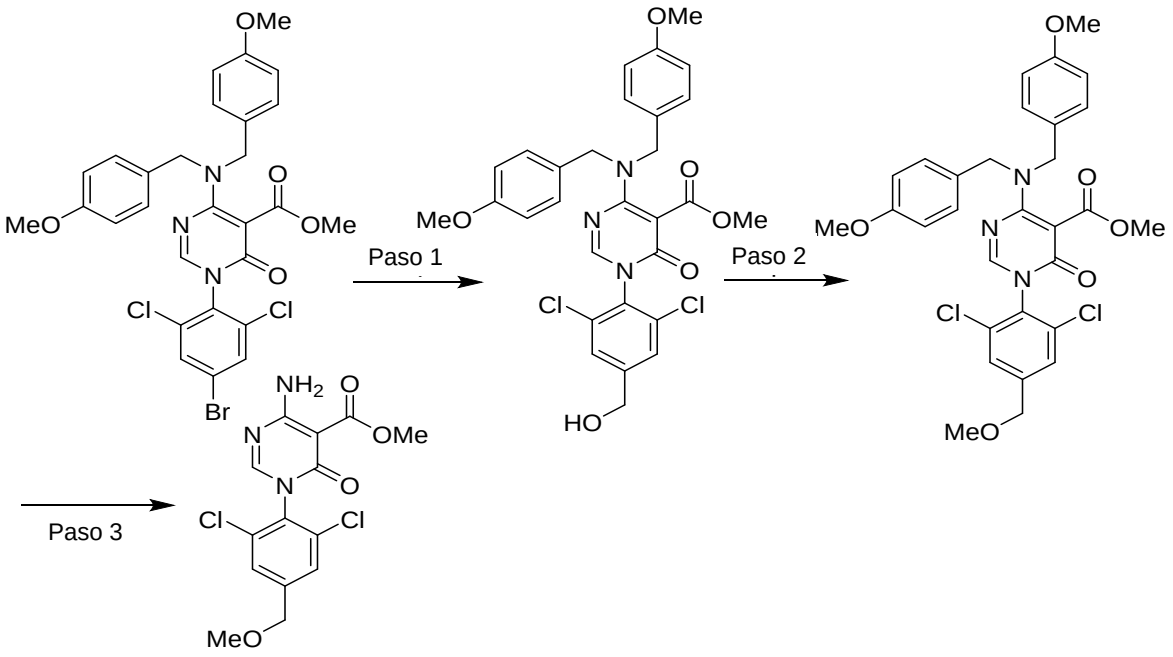
Paso 4. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 3, 1,12 g, 1,89 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (173 mg, 0,19 mmol), t-Bu Xphos (80,3 mg, 0,19 mmol) y K_3PO_4 (602 mg, 2,84 mmol) en tolueno (8 mL) y MeOH (8 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (800 mg, 77 %). LCMS m/z = 544 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de 4-amino-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 4, 1,20 g, 2,21 mmol) en TFA (20 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH se ajustó con Na_2CO_3 1 M a pH 6-7 y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (560 mg, 83 %). LCMS m/z = 304 $[M+H]^+$.

Intermedio B19. 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(hidroximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de tributilestannilmetanol (1,67 g, 5,21 mmol), 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6 Paso 3; 1,10 g, 1,74 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (100 mg, 0,087 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h bajo N_2. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,60 g, 85 %). LCMS m/z = 584 $[M+H]^+$.

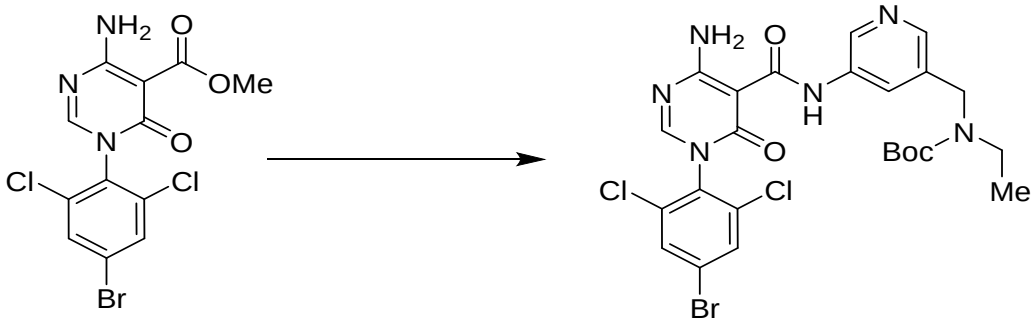
Paso 2. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(hidroximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (2,15 g, 3,68 mmol) en THF (25 mL) se añadió NaOH (220 mg, 5,52 mmol) y sulfato de dimetilo (4,07 g, 32,27 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 25 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-11 (MeCN al 35-70 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite blanco (180 mg, 0,300 mmol, 8,2 %). LCMS m/z = 598 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 4-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (180 mg, 0,300 mol) en TFA (2 mL) se agitó a 80 °C durante 0,5 h. El residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc/PE al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (60 mg, 0,168 mmol, 55,7 %). LCMS m/z = 358 $[M+H]^+$.

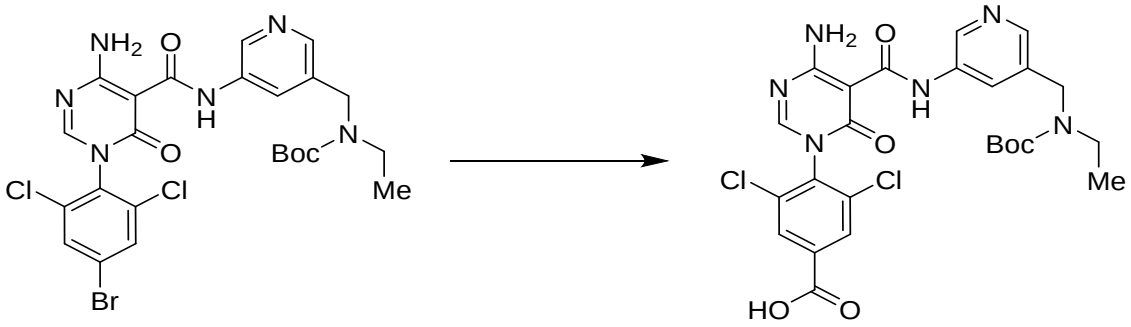
Intermedio B20. Síntesis de ((5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo.



A una mezcla de 4-amino-1-(4-bromo-2, 6-dicloro-fenil)-6-oxo-pirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6, 500 mg, 1,27 mmol) y ((5-aminopiridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo (Intermedio A24, 479,6 mg, 1,91 mmol) en tolueno (9 mL) se añadió $AlMe_3$ (2 M en tolueno, 1,91 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 0,5 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución aq. de NaOH 1 M (50 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2 g, 64 %).

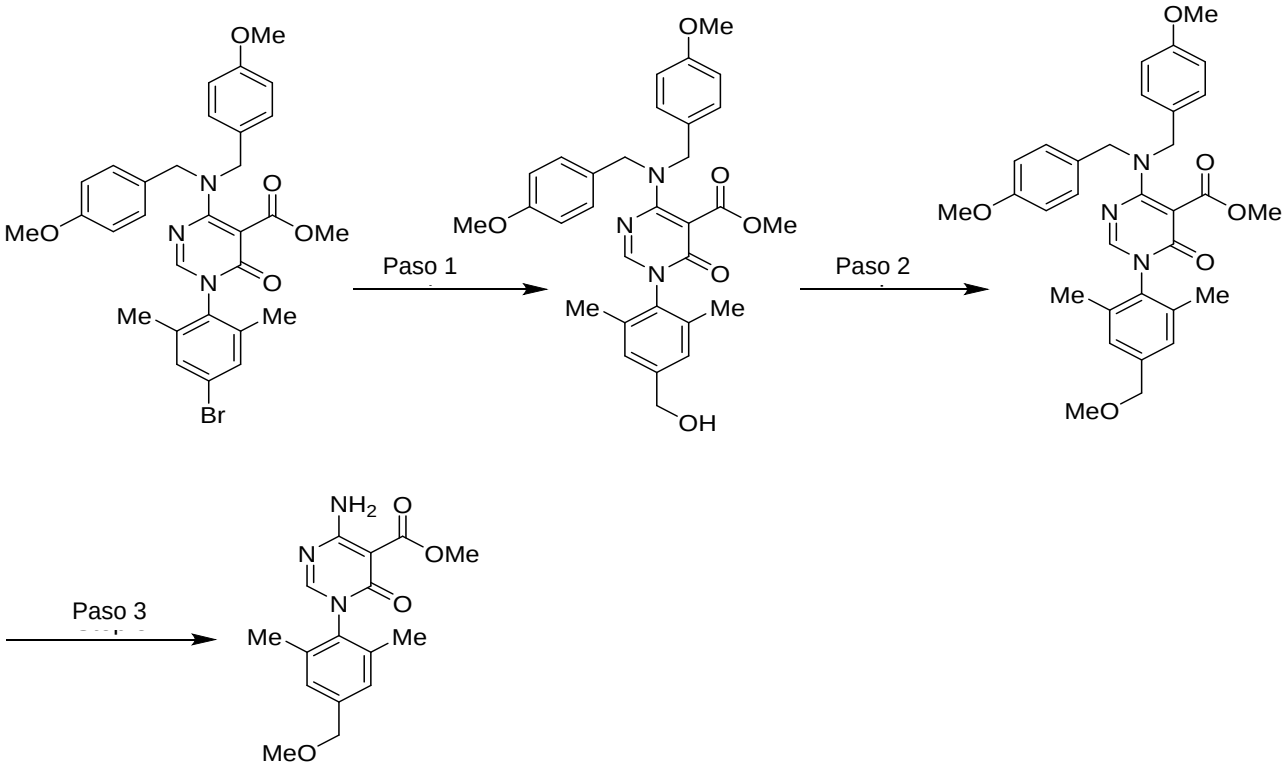
LCMS m/z = 613 $[M+H]^+$.

Intermedio B21. Síntesis de ácido 4-(4-amino-5-((5-(((tert-butoxicarbonil)(etil)amino)metil)piridin-3-il)carbamoil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3,5-diclorobenzoico.



A una solución de ((5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo (310 mg, 0,506 mmol) y ácido oxálico (319 mg, 3,54 mmol) en DMF (2 mL) se añadió $Pd(OAc)_2$ (11,37 mg, 0,051 mmol), Xantphos (29,29 mg, 0,051 mol), Ac_2O (155 mg, 1,52 mmol) y DIPEA (196 mg, 1,52 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-24 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (120 mg, 41 %). LCMS m/z = 577 $[M+H]^+$.

Intermedio B22. 4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(hidroximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B18 Paso 3, 750 mg, 1,27 mmol) y tributilestannilmetanol (1,22 g, 3,80 mmol) en dioxano (7 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (146 mg, 0,127 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,30 g, 2,39 mmol, 94 %). LCMS m/z = 544 $[M+H]^+$.

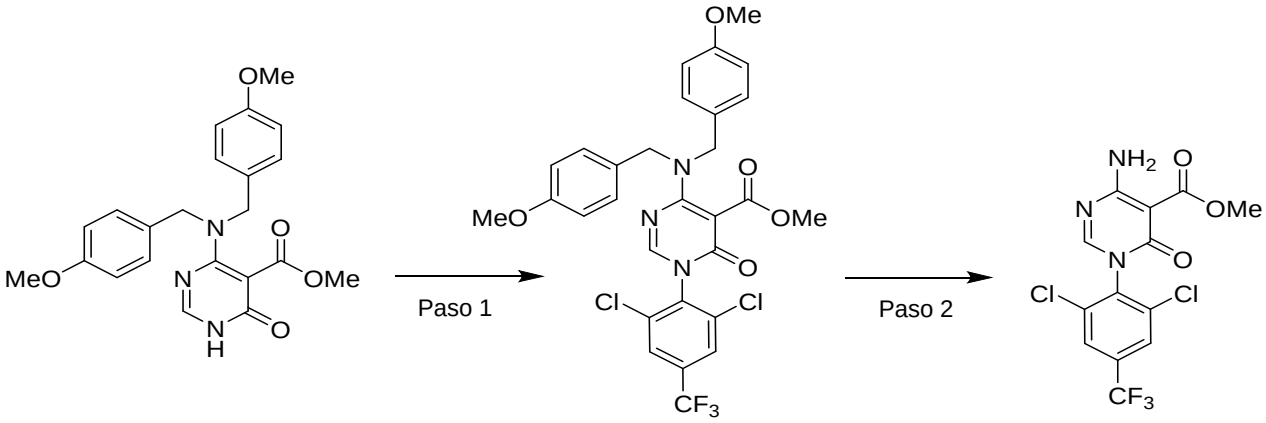
Paso 2. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(hidroximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (200 mg, 0,368 mmol) en THF (5 mL) se añadió NaOH (22,1 mg, 0,552 mmol) y sulfato de dimetilo (381 mg, 3,02 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (35 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 35 mL). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (300 mg, 24 %). LCMS m/z = 558 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (200 mg, 0,359 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH del residuo se ajustó con NH_4OH 1 M a pH 6-7. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (110 mg, 97 %). LCMS m/z = 318 $[M+H]^+$.

Intermedio B23. 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

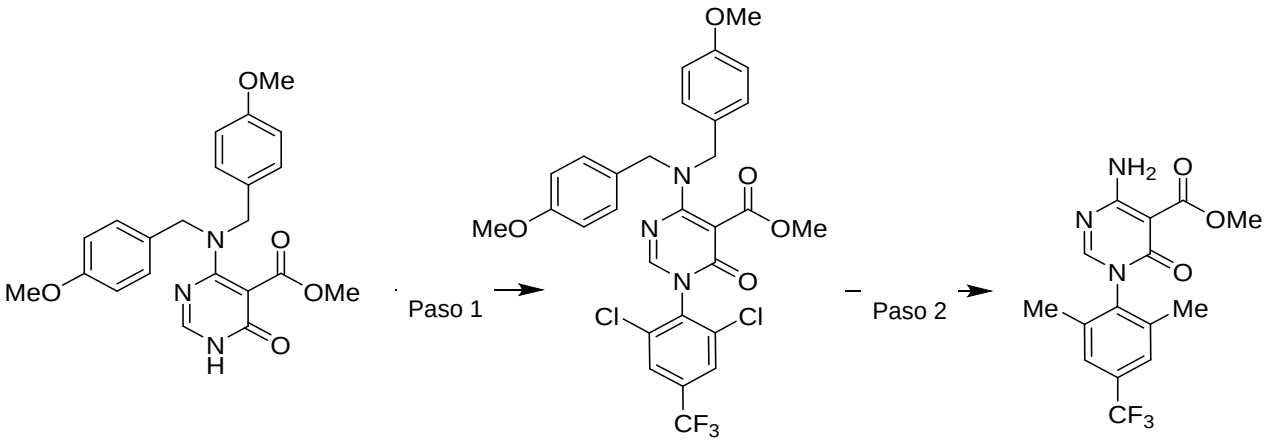
Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B1, 5 g, 12,21 mmol) y 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)benceno (3,19 g,

13,43 mmol) y K_2CO_3 (3,38 g, 24,42 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se añadió H_2O al filtrado. Luego, los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (7,50 g, crudo), que se usó sin purificación adicional. LCMS m/z = 623 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (7,50 g, 12,05 mmol) en TFA (20 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH del residuo se ajustó a pH 6-7 con NH_4OH 1 M y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,5 g, 76 %). LCMS m/z = 382 $[M+H]^+$.

Intermedio B24. 4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

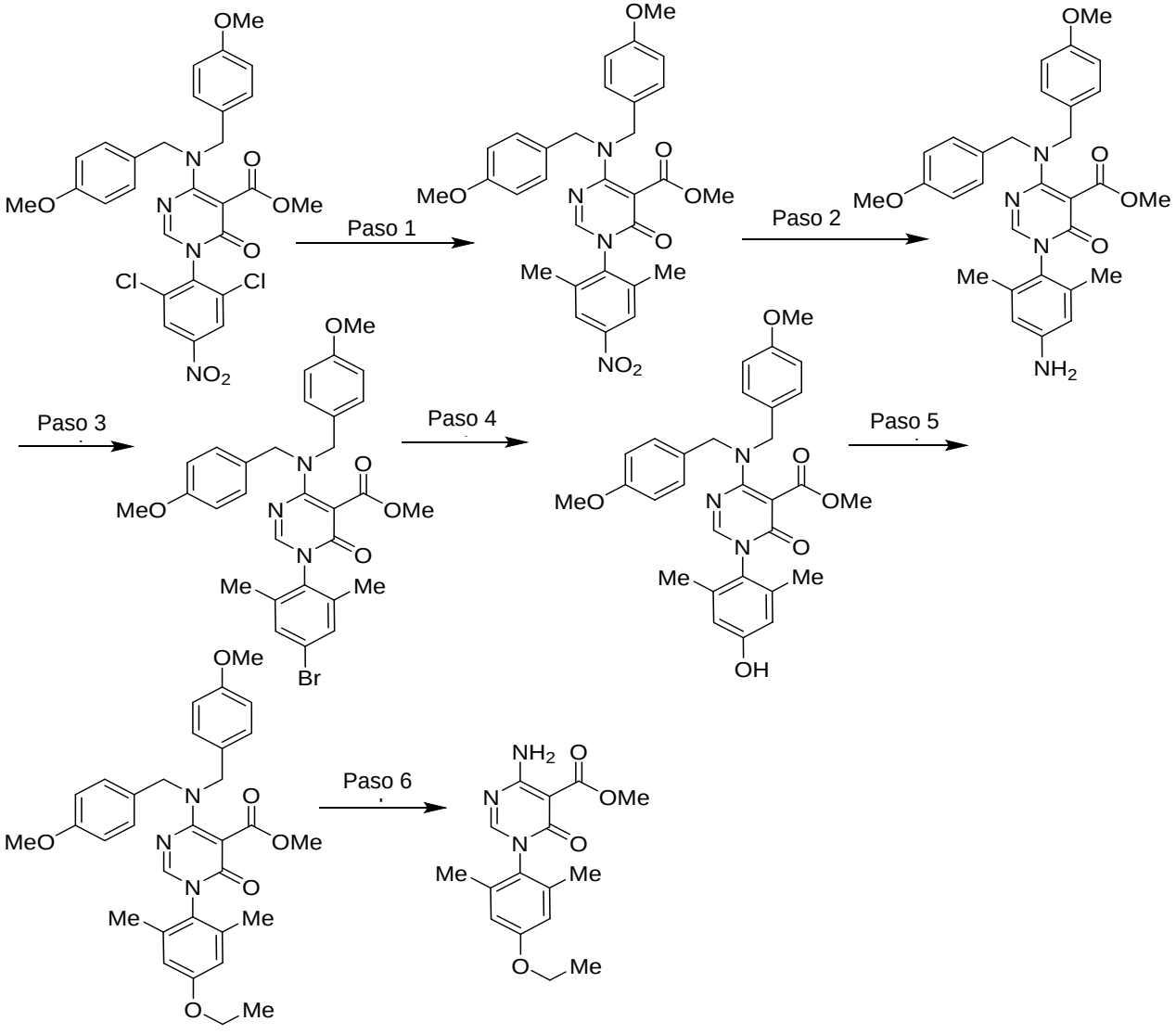
Una suspensión de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B1, 1,605 g, 4,0 mmol), K_2CO_3 (1,129 g, 8,0 mmol, 2,0 equiv) y 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)benceno (0,650 mL, 4,20 mmol) en DMA (8 mL) se calentó a 80 °C durante 22 h. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (75 mL) y se lavó tres veces con agua. La fase acuosa se retroextrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO4) y se concentraron mediante evaporación rotativa. La cromatografía flash (ISCO, 40 g de sílice, EtOAc/hex al 0-100 %) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo claro (1,690 g, 68 %). LCMS m/z = 622 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una suspensión de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 1,681 g, 2,70 mmol), K_3PO_4 (1,72 g, 8,10 mmol) y Xphos Pd G3 (240 mg, 0,270 mmol) en dioxano (9 mL) se añadió solución de trimetilboroxina (50 % en peso en THF, 1,80 mL, 6,75 mmol). La solución se purgó con N_2 durante 8 min y luego se calentó a 80 °C durante 16 h. Luego, la reacción se enfrió, se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc. La cromatografía flash (ISCO, 40 g de sílice, EtOAc/hex al 0-100 %) proporcionó un sólido amarillo claro. El intermedio 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo se disolvió en TFA (8 mL) y se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción se vertió en solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (3x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO4) y se concentraron mediante evaporación rotativa. La cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, EtOAc/hex al 0-100 %) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color durazno (779 mg, 85 % de rendimiento en 2 pasos). LCMS m/z = 342 $[M+H]^+$.

Intermedio B25. 4-amino-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Se añadió K_3PO_4 (4,60 g, 21,69 mmol) y XPHOS-PD-G2 (512 mg, 0,651 mmol) a una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6 Paso 1, 6,5 g, 10,84 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (5,45 g, 21,69 mmol) en dioxano (100 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (5 g, crudo). LCMS m/z = 559 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 1-(4-amino-2,6-dimetilfenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (4,7 g, 8,41 mmol) en THF (30 mL) y MeOH (30 mL) se añadió Pd/C (0,5 g, 8,41 mmol, 10 % de pureza) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h bajo H_2 (15 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (4,5 g, crudo). LCMS m/z = 529 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Se añadió $NaNO_2$ (1,64 g, 23,84 mmol) a una mezcla de 1-(4-amino-2,6-dimetilfenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 2, 4,2 g, 7,95 mmol), CuBr (1,37 g, 9,53 mmol), TBAB (15,37 g, 47,67 mmol) y CSA (5,54 g, 23,84 mmol) en MeCN (60 mL) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc (20 mL) y H_2O (15 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (3,6 g, 76,5 %). LCMS m/z = 592 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (B18 Paso 3, 710 mg, 1,20 mmol) en dioxano (7,5 mL) y H_2O (2,5 mL) se añadió K_3PO_4 (382 mg, 1,80 mmol), t-Bu Xphos (50,9 mg, 0,120 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (110 mg, 0,120 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-33 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (1,6 g, 84 %). LCMS m/z = 530 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

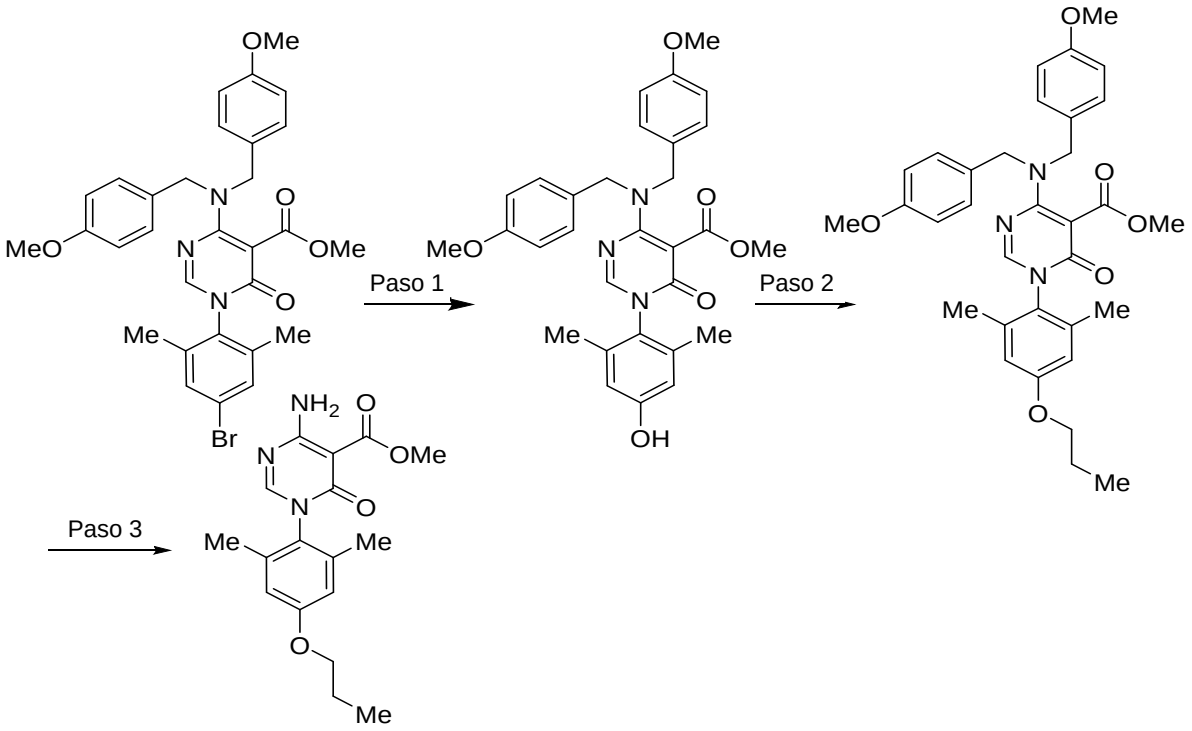
A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (1 g, 1,89 mmol) y yodoetano (353,4 mg, 2,27 mmol) en

DMF (5 mL) se añadió K_2CO_3 (522 mg, 3,78 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (1 g, crudo). LCMS m/z = 558 $[M+H]^+$.

Paso 6. Síntesis de 4-amino-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

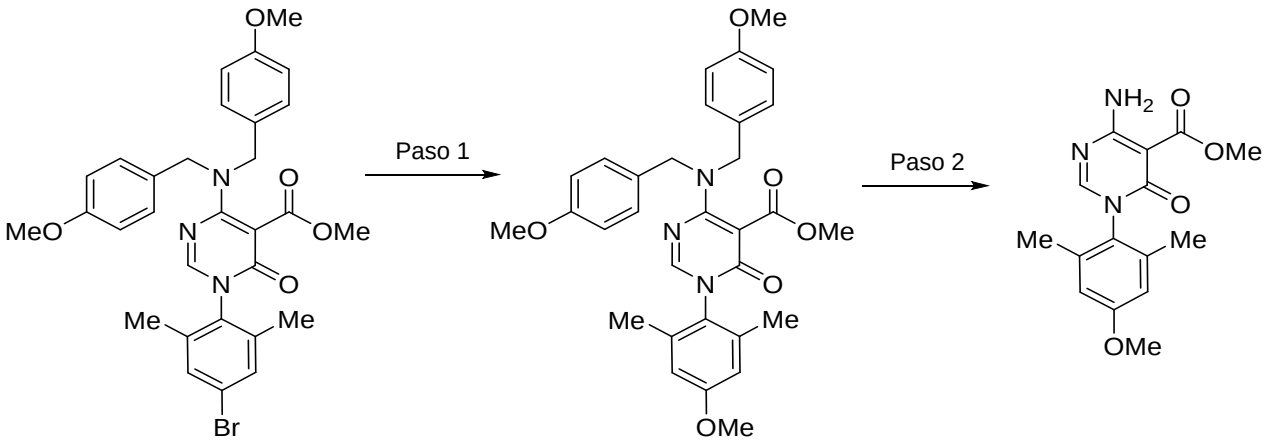
Una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (1 g, 1,79 mmol) en TFA (1 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo un flujo de N_2 y el residuo se diluyó con solución sat. aq. de $NaHCO_3$ (3 mL), se extrajo con EtOAc (3x 3 mL) y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (340 mg, 56 %). LCMS m/z = 318 $[M+H]^+$.

Intermedio B26. 4-amino-1-(2,6-dimetil-4-propoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



El compuesto del título se preparó en forma de un sólido blanco a partir de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B18, Paso 3) usando un procedimiento de 3 pasos análogo al descrito para el Intermedio B25 (Pasos 4, 5 y 6). LCMS m/z = 332 $[M+H]^+$.

Intermedio B27. 4-amino-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



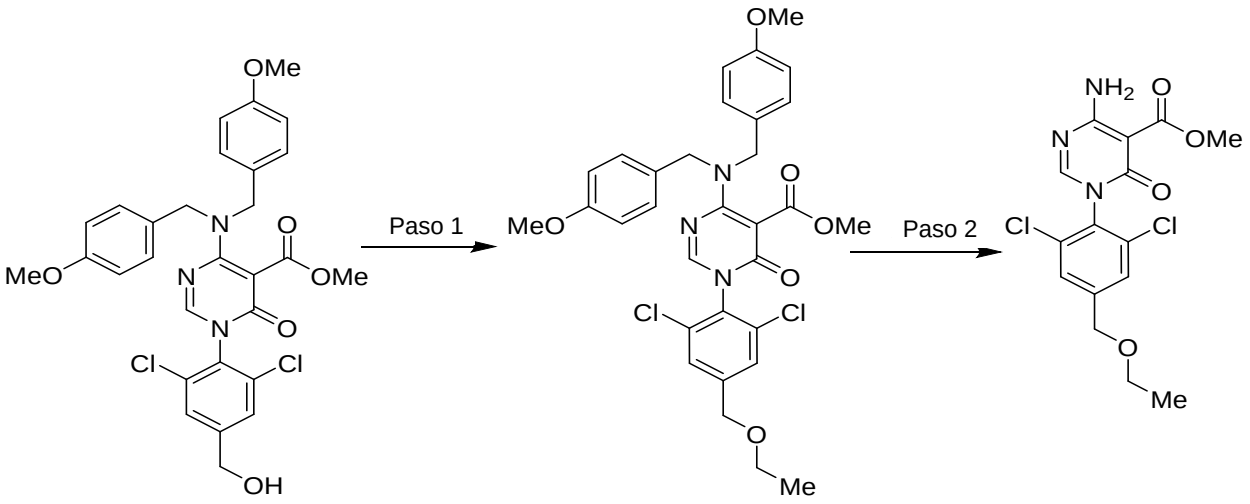
Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B18, Paso 3; 1,12 g, 1,89 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (173 mg, 0,189 mmol), t-Bu Xphos (80,3 mg, 0,189 mmol) y K_3PO_4 (602 mg, 2,84 mmol) en tolueno (8 mL) y MeOH (8 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (800 mg, 1,47 mmol, 77 %). LCMS m/z = 544 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-amino-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 1,20 g, 2,21 mmol) se disolvió en TFA (20 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH del residuo se ajustó a pH 6-7 con Na_2CO_3 1 M. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (560 mg, 83 %). LCMS m/z = 304 $[M+H]^+$.

Intermedio B28. 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(etoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



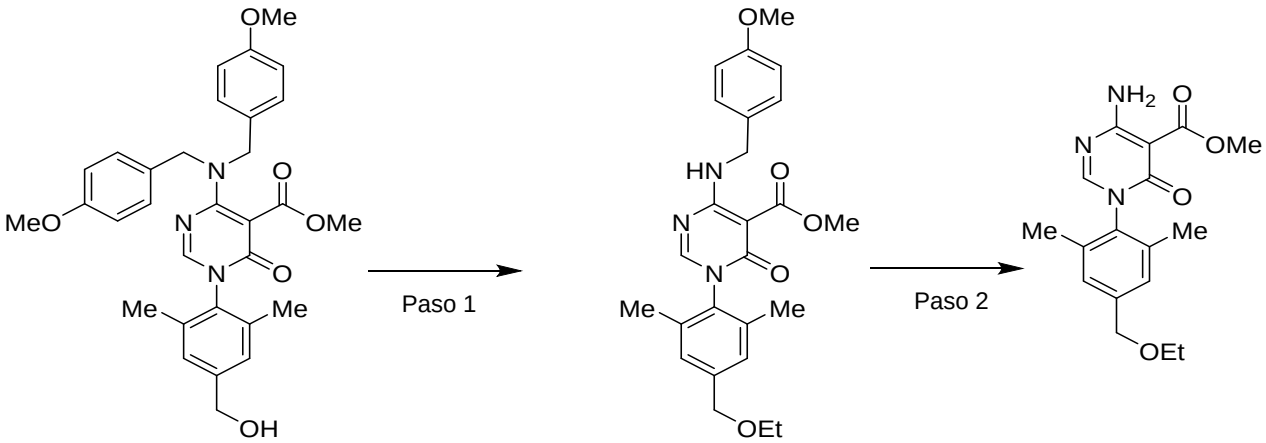
Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(etoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(hidroximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (1,20 g, 2,05 mmol) en DCM (6 mL) se añadió DIPEA (796 mg, 6,16 mmol) a pH 10 seguido de tetrafluoroborato de trietiloxonio (1,56 g, 8,21 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h, se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (10 mL) a 0 °C y se extrajo con DCM (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-25 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (430 mg, 34 %). LCMS m/z = 588 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(etoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(etoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (400 mg, 0,653 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH del residuo se ajustó a pH 8-9 con Na_2CO_3, se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (210 mg, 86 %).

Intermedio B29. 4-amino-1-(4-(etoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo



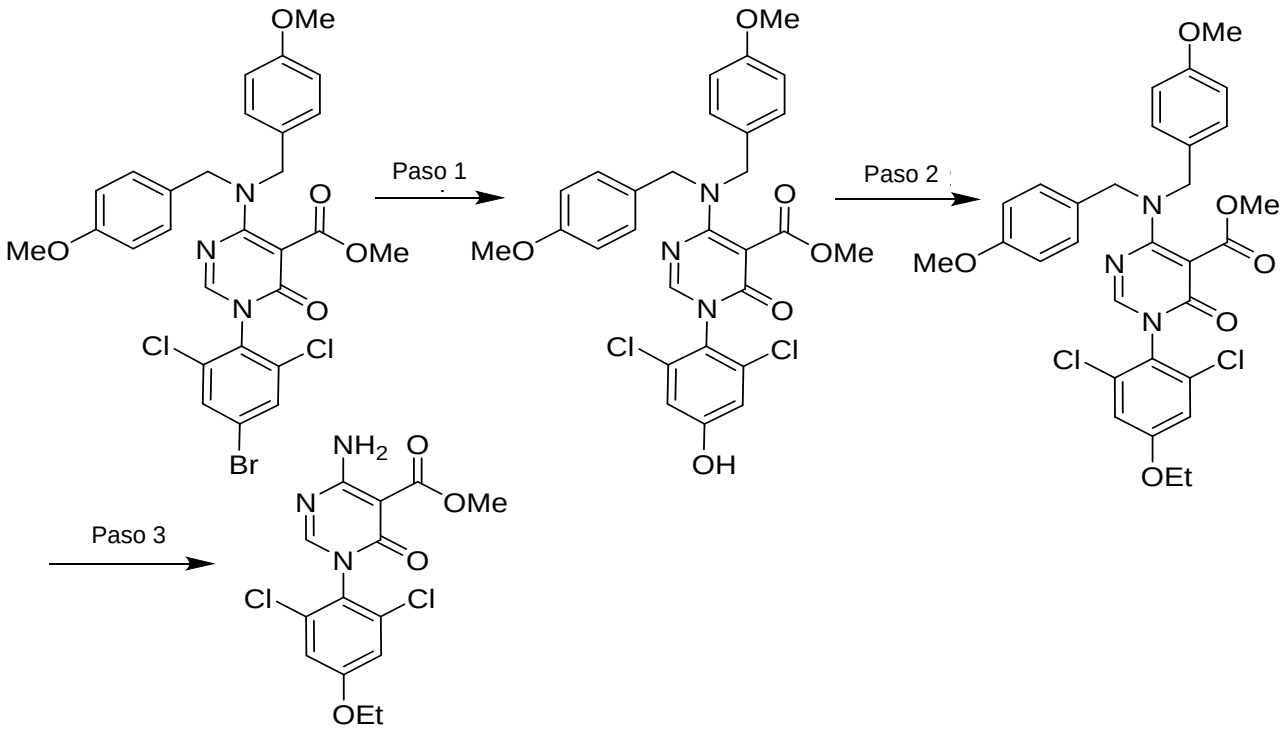
Paso 1. Síntesis de 1-(4-(etoximetil)-2,6-dimetilfenil)-4-((4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(hidroximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (B22, Paso 1, 1,00 g, 1,84 mmol) en DCM (5 mL) se añadió DIPEA (476 mg, 3,68 mmol) y trietiloxonio;tetrafluoroborato (1,40 g, 7,36 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) a 0 °C y se extrajo con DCM (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC-25 (MeCN al 30-60 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (170 mg, 20,5 %). LCMS m/z = 452 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-amino-1-(4-(etoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

1-(4-(etoximetil)-2,6-dimetilfenil)-4-((4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 170 mg, 0,377 mol) se disolvió en TFA (2 mL) y la mezcla se agitó 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (100 mg, 0,302 mmol, 80 %). LCMS m/z = 332 $[M+H]^+$.

Intermedio B30. 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

A una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6 Paso 3, 3,00 g, 4,74 mmol) en dioxano (30 mL) y H_2O (10 mL) se añadió K_3PO_4 (1,51 g, 7,11 mmol), t-Bu Xphos (201 mg, 0,474 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (434 mg, 0,474 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (4 g,). LCMS m/z = 570 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

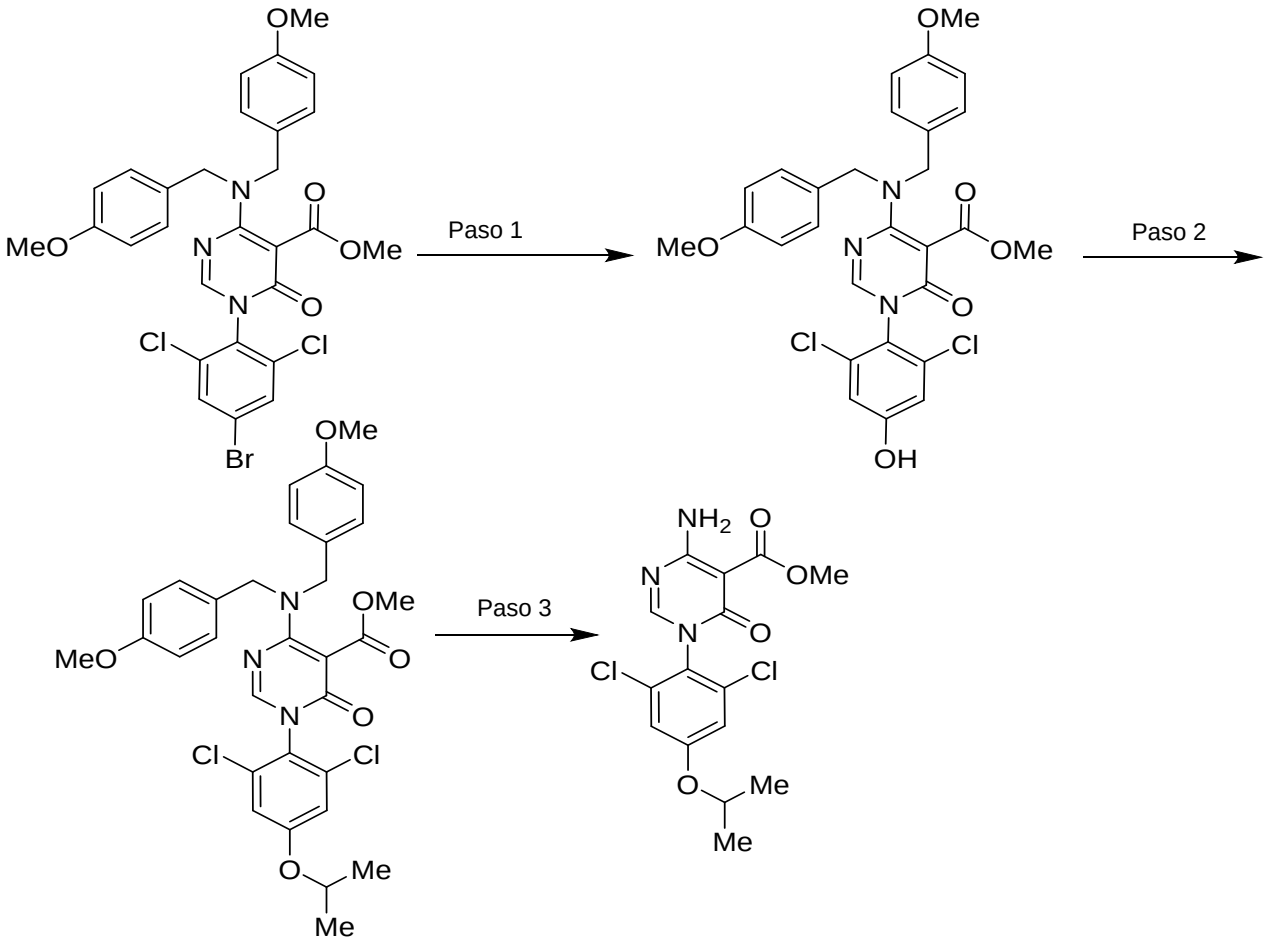
A una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (1,96 g, 3,44 mmol) y yodoetano (804 mg, 5,15 mmol) en DMF (15 mL) se añadió K_2CO_3 (950 mg, 6,87 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con H_2O (5,00 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,70 g, 83 %). LCMS m/z = 598 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (3,30 g, 5,51 mmol) en TFA (30 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) y se concentró a presión

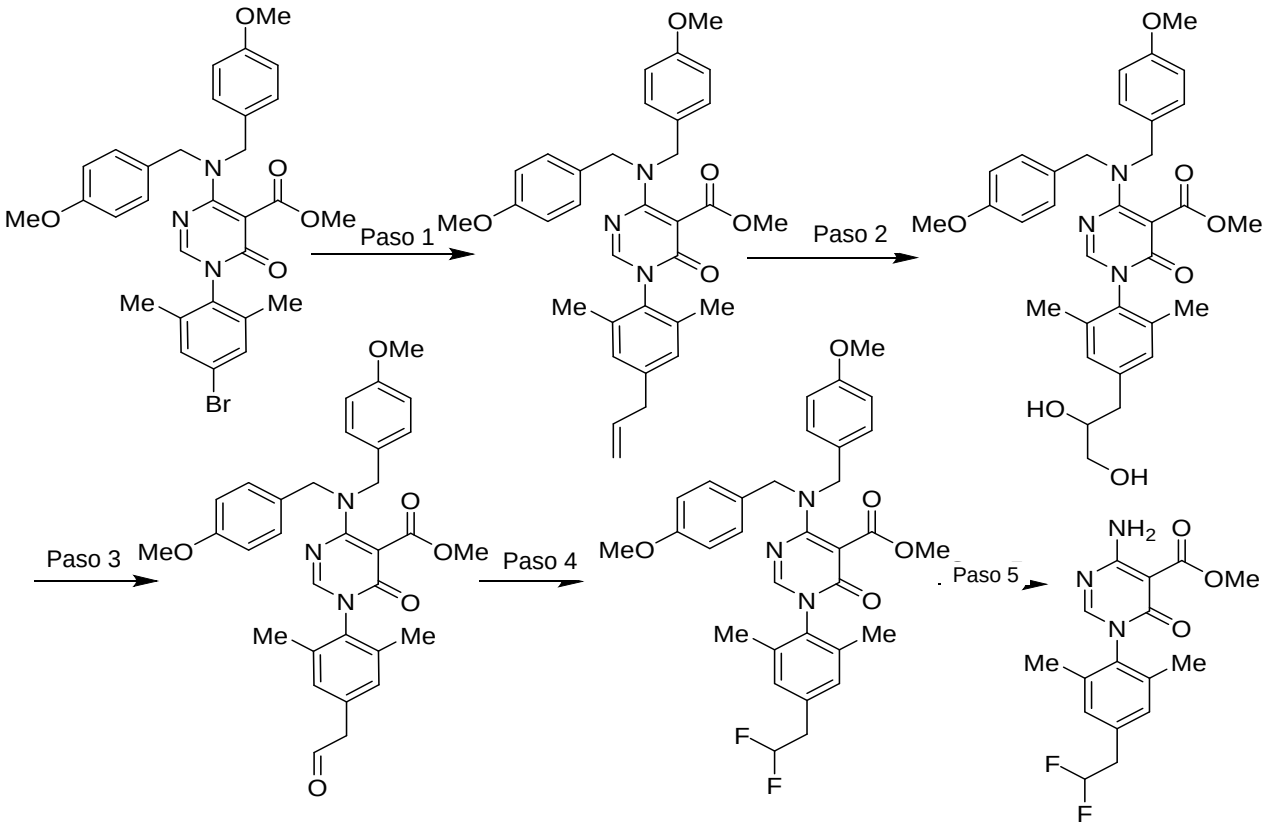
reducida y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL) Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,10 g, 56 % de rendimiento). LCMS m/z = 358 $[M+H]^+$.

Intermedio B31. 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-isopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



El compuesto del título se preparó en forma de un sólido marrón a partir de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6, Paso 3) usando un método de 3 pasos análogo al descrito para el Intermedio B30. LCMS m/z = 372 $[M+H]^+$.

Intermedio B32. 4-amino-1-(4-(2,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 1-(4-alil-2,6-dimetilfenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B18 Paso 3, 500 mg, 0,844 mmol) en dioxano (6 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (97,5 mg, 0,084 mol) y alil(tributil)estannano (1,08 g, 3,25 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de KF 4 M (10 mL) a 0 °C y la mezcla se extrajo con EtOAc (4x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (953 mg, crudo). LCMS m/z = 554 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(2,3-dihidroxipropil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

A una solución de 1-(4-alil-2,6-dimetilfenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (903 mg, 1,63 mmol) en acetona (8 mL) y H_2O (1,20 mL) se añadió $K_2OsO_4.2H_2O$ (60,1 mg, 0,163 mmol) y NMO (287 mg, 2,45 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (C18, 250 x 50 mm, 10 µm; MeCN/H_2O al 30-70 % (NH_4HCO_3)) para dar el compuesto del título en forma de un sólido gris (810 mg, 84,5 %). LCMS m/z = 588 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dimetil-4-(2-oxoetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(2,3-dihidroxipropil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (790 mg, 1,34 mmol) en MeOH (14 mL) se añadió $NaIO_4$ (575 mg, 2,69 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (810 mg, 84,5 %). LCMS m/z = 556 $[M+H]^+$.

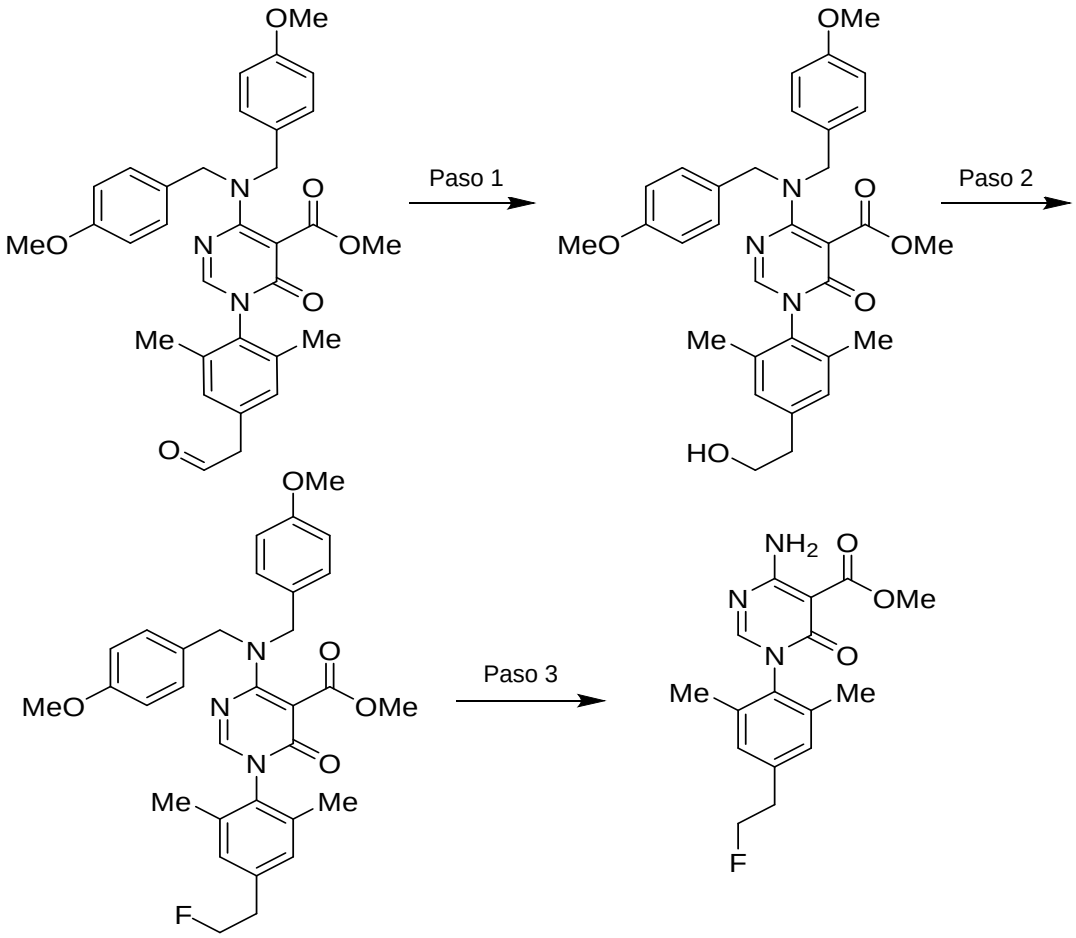
Paso 4. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(2,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dimetil-4-(2-oxoetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 3, 580 mg, 1,04 mmol) en DCM (10 mL) se añadió DAST (1,68 g, 10,44 mmol) a -78 °C bajo N_2 y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h bajo N_2 y luego a 25 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (450 mg, 74,6 %). LCMS m/z = 578 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de 4-amino-1-(4-(2,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(2,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (440 mg, 0,762 mmol) en TFA (3 mL) se agitó a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH del residuo se ajustó con $NaHCO_3$ a pH 8-9. La mezcla se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 15 mL). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (190 mg, 74 %). LCMS m/z = 338 $[M+H]^+$.

Intermedio B33. 4-amino-1-(4-(2-fluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(2-hidroxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dimetil-4-(2-oxoetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B32 Paso 3, 650 mg, 1,17 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió $NaBH_4$ (46,5 mg, 1,23 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se neutralizó mediante solución acuosa de HCl (1 M, 2 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (440 mg, 67 %). LCMS m/z = 558 $[M+H]^+$.

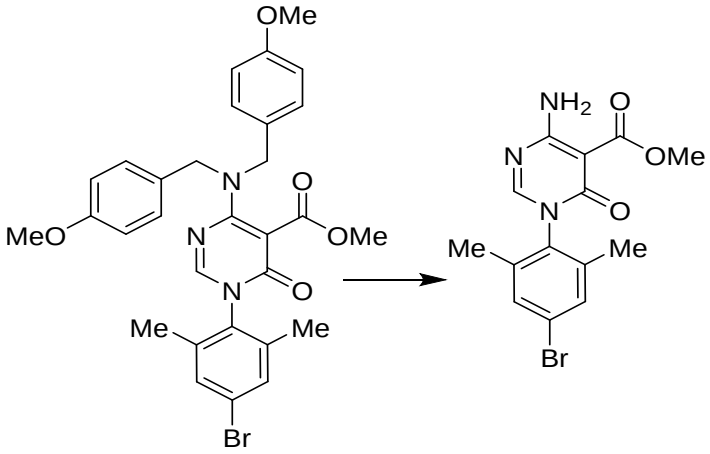
Paso 2. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(2-fluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(2-hidroxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 440 mg, 0,789 mmol) en DCM (4 mL) se añadió DAST (636 mg, 3,95 mmol) a -78°C durante 0,5 h y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (5 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (310 mg, 70 %). LCMS m/z = 560 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-amino-1-(4-(2-fluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

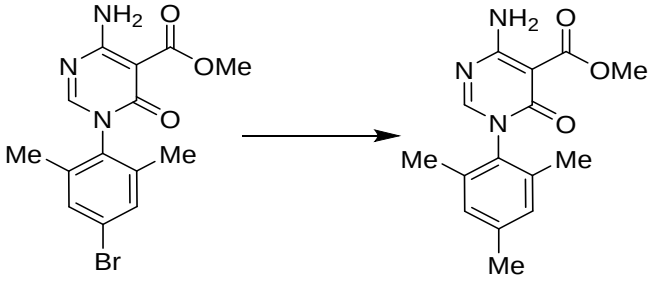
Una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(2-fluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 2, 310 mg, 0,554 mmol) en TFA (1 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (5 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (150 mg, 84 %). LCMS m/z = 320 $[M+H]^+$.

Intermedio B34. Síntesis de 4-amino-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo



Una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B18 Paso 3, 3,40 g, 5,74 mmol) en TFA (40 mL) se agitó a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se dividió entre DCM (40 mL) y Na_2CO_3 (15 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3x 40 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-5- %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2 g, crudo). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,90 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,05 (s, 6H).

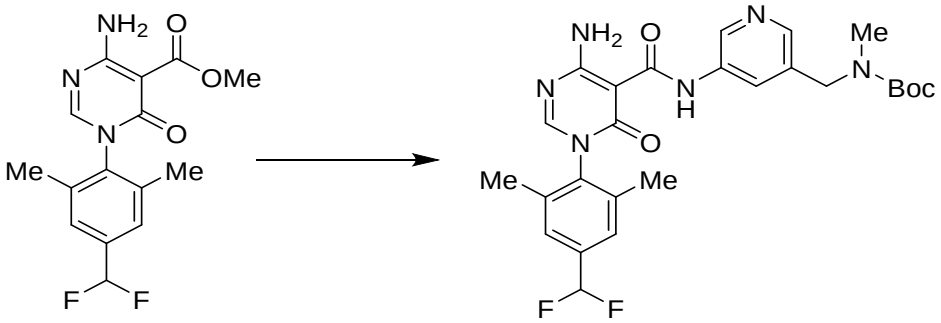
Intermedio B35. Síntesis de 4-amino-1-mesitil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



A la mezcla de 4-amino-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B34, 300 mg, 0,852 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (1,07 g,

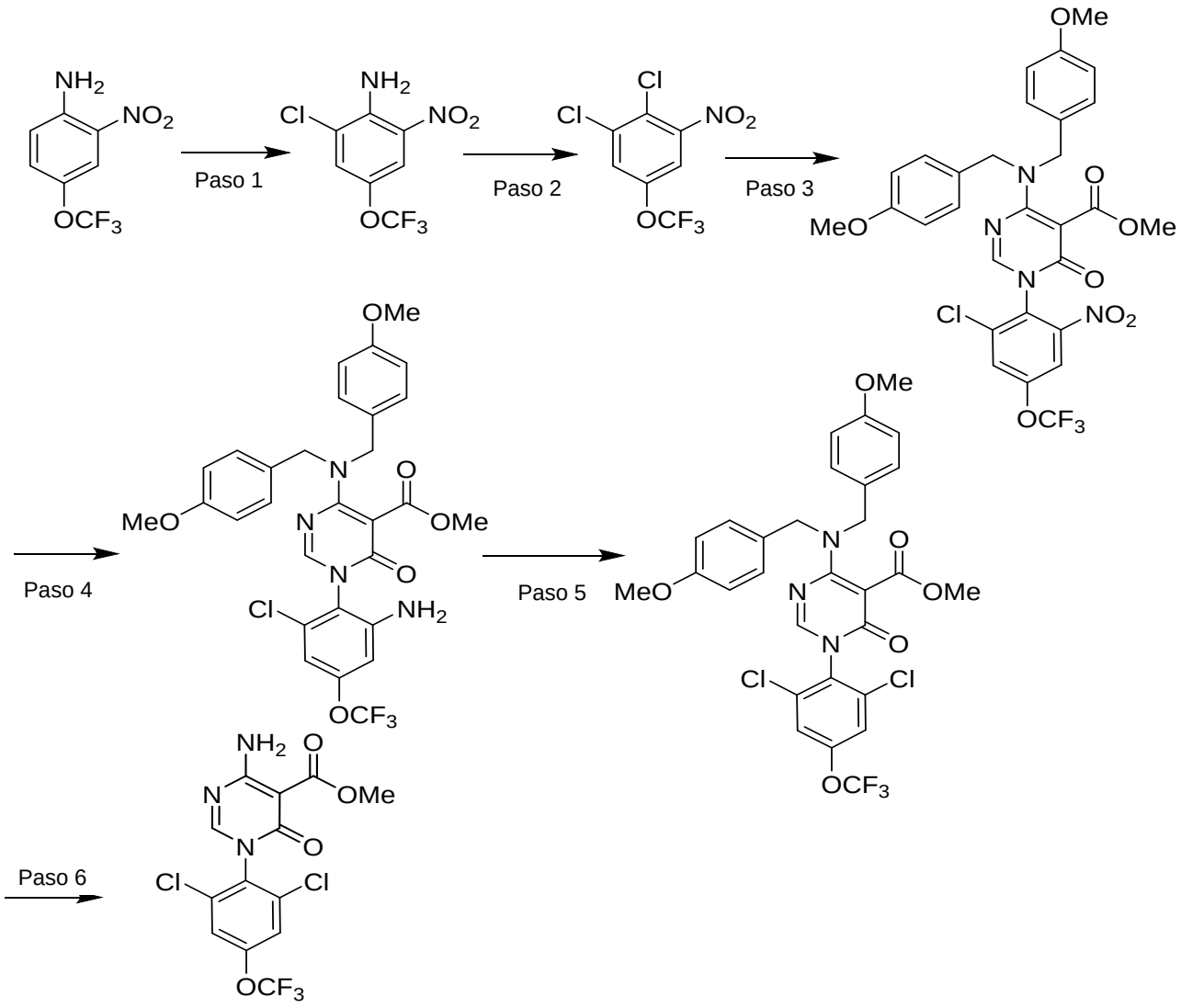
4,26 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió Xphos-Pd-G2 (67,02 mg, 0,085 µmol) y K_3PO_4 (271 mg, 1,28 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 1-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (350 mg, 71,5 %). LCMS m/z = 288 $[M+H]^+$.

Intermedio B36. Síntesis de ((5-(4-amino-1-(4-(difluorometil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)metil)(metil)carbamato de tert-butilo.



A una mezcla de 4-amino-1-(4-(difluorometil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B17, 50 mg, 0,155 mmol) y ((5-aminopiridin-3-il)metil)(metil)carbamato de tert-butilo (55,1 mg, 0,232 mmol) en tolueno (4 mL) se añadió $AlMe_3$ (2 M, 0,232 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante otros 5 min. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó con H_2O (1 mL) y TFA (1 mL) a 0°C y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (80 mg, 98 %). LCMS m/z = 529 $[M+H]^+$.

Intermedio B37. 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 2-cloro-6-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina

A una solución de 2-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina (8,4 g, 37,82 mmol) en AcOH (15 mL) se añadió cloruro de sulfurilo (7,66 g, 56,73 mmol, 5,67 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h y luego se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 25-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (7,4 g, 76 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,05-8,01 (m, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,51 (br s, 2 H).

Paso 2. Síntesis de 1,2-dicloro-3-nitro-5-(trifluorometoxi)benceno

A una mezcla de 2-cloro-6-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina (5 g, 19,49 mmol) en MeCN (30 mL) se añadió $CuCl_2$ (3,14 g, 23,4 mmol) a 25 °C seguido por nitrito de tert-butilo (3,01 g, 29,23 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc/PE 1:10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,1 g, 76 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,36-8,32 (m, 1 H), 8,30-8,27 (m, 1 H).

Paso 3. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-6-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

(Intermedio B1, 5 g, 12,21 mmol) y 1,2-dicloro-3-nitro-5-(trifluorometoxi)benceno (Paso 2, 3,71 g, 13,43 mmol) en DMF (15 mL) se añadió K_2CO_3 (3,38 g, 24,42 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-26 (MeCN al 50-80 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,9 g, 24 %). LCMS m/z = 649 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 1-(2-amino-6-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-6-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 3, 1,6 g, 2,47 mmol) en H_2O (10 mL) y EtOH (30 mL) se añadió Fe (1,38 g, 24,7 mmol) y NH_4Cl (1,32 g, 24,7 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (850 mg, 55 %). LCMS m/z = 619 $[M+H]^+$.

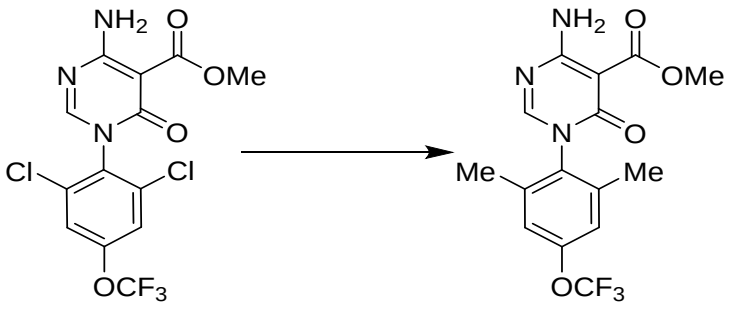
Paso 5. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

Se añadió nitrito de isopentilo (454 mg, 3,88 mmol) en MeCN (3 mL) gota a gota a una mezcla de 1-(2-amino-6-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (800 mg, 1,29 mmol), CuCl (256 mg, 2,58 mmol) y $CuCl_2$ (521 mg, 3,88 mmol) en MeCN (10 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h bajo N_2. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (800 mg, 97 % de rendimiento). LCMS m/z = 639 $[M+H]^+$.

Paso 6. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

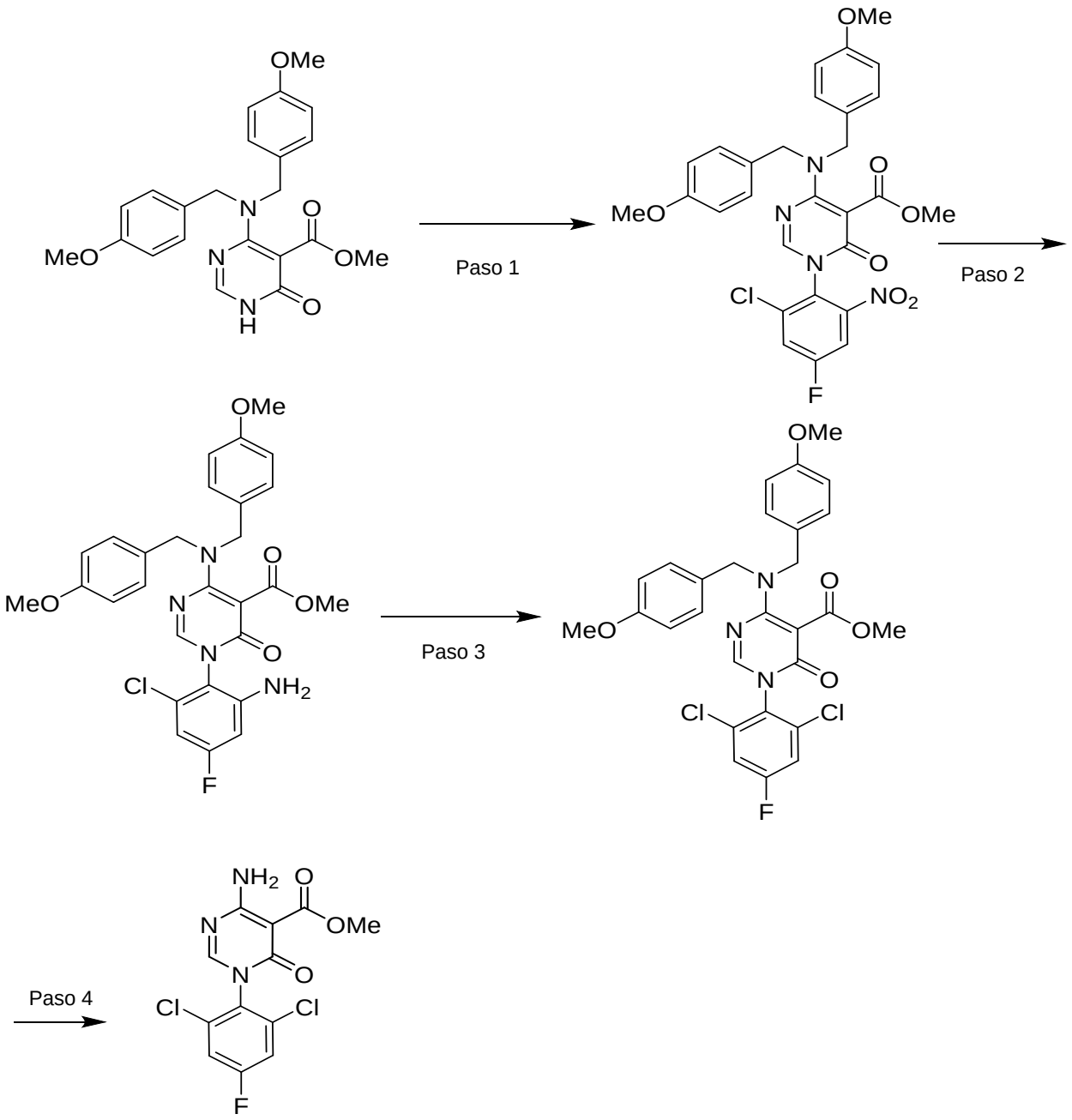
Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (600 mg, 0,94 mmol) en TFA (3 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH del residuo se ajustó a pH 6-7 con Na_2CO_3 1 M (10 mL) y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (330 mg, 88 %). LCMS m/z = 398 $[M+H]^+$.

Intermedio B38. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo



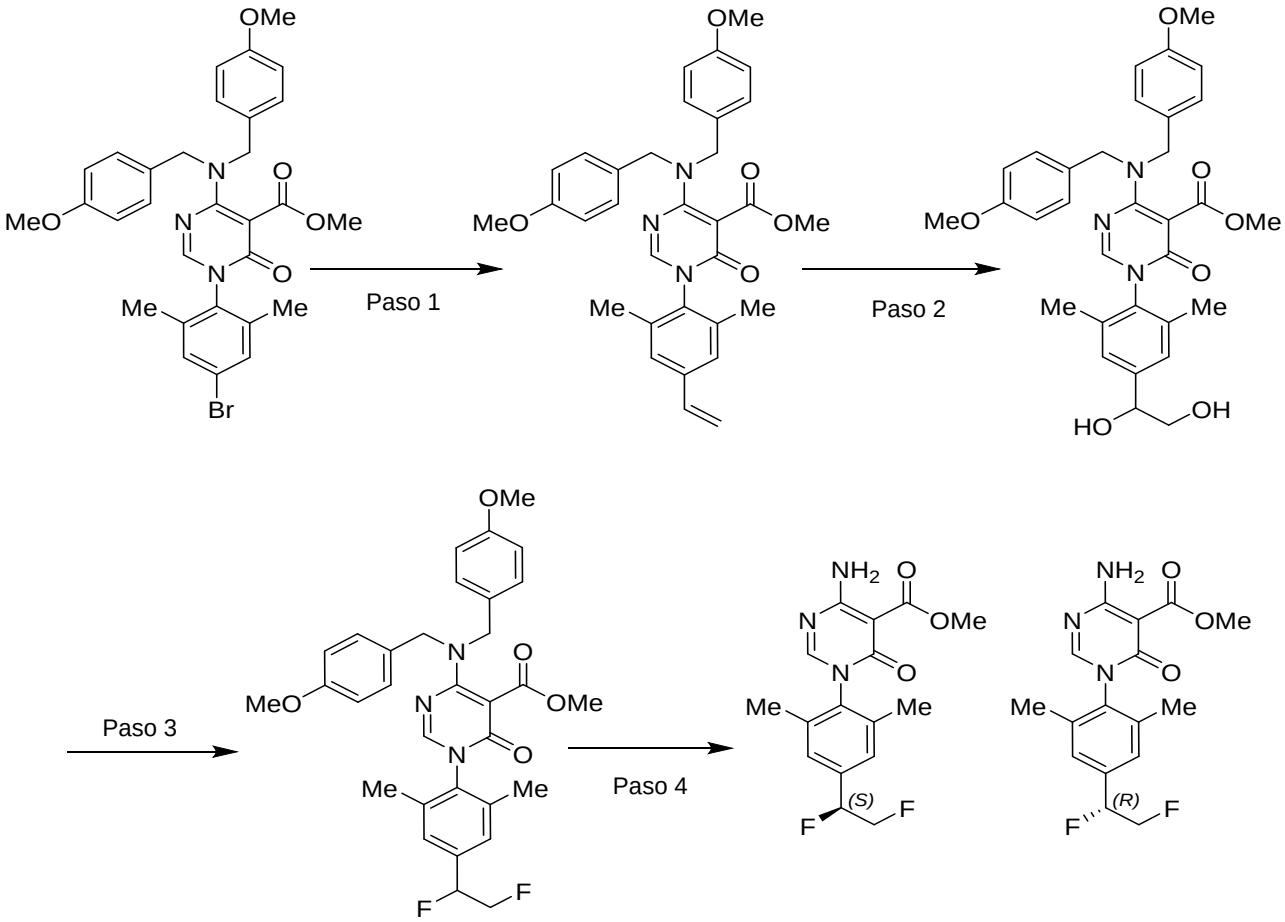
Una mezcla de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B37, 180 mg, 0,452 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (568 mg, 2,26 mmol) XPHOS-PD-G2 (35,6 mg, 0,045 mmol), K_3PO_4 (192 mg, 0,904 mmol) en dioxano (6 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc/PE al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (130 mg, 80 %). LCMS m/z = 358 $[M+H]^+$.

Intermedio B39. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B1) y 1,2-dicloro-5-fluoro-3-nitrobenceno usando un método análogo al descrito en los Pasos 3-6 para el Intermedio B37. LCMS m/z = 332 $[M+H]^+$.

Intermedio B40 y B41. (S)-4-amino-1-(4-(1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo y (R)-4-amino-1-(4-(1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dimetil-4-vinilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B18 Paso 3, 3 g, 5,06 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1,17 g, 7,60 mmol), K_2CO_3 (1,40 g, 10,13 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (370,5 mg, 0,51 mmol) en dioxano (30 mL) y H_2O (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (x3) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h bajo N_2. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,6 g, 95 %). LCMS m/z = 540 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(1,2-dihidroxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dimetil-4-vinilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (2,57 g, 4,76 mmol), 4-óxido de 4-metilmorfolina (837 mg, 7,14 mmol) y $K_2OsO_4.2H_2O$ (175 mg, 0,476 mmol) en acetona (30 mL) y H_2O (4 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (x3) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se dividió entre DCM (30 mL) y H_2O (30 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,15 g, 42 %). LCMS m/z = 574 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Se añadió DAST (843 mg, 5,23 mmol) a una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(1,2-dihidroxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 0,523 mmol) en DCM (20 mL) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h y luego se agitó a 25 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) a 0 °C y se extrajo con DCM (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (800 mg, 88 %). LCMS m/z = 578 $[M+H]^+$.

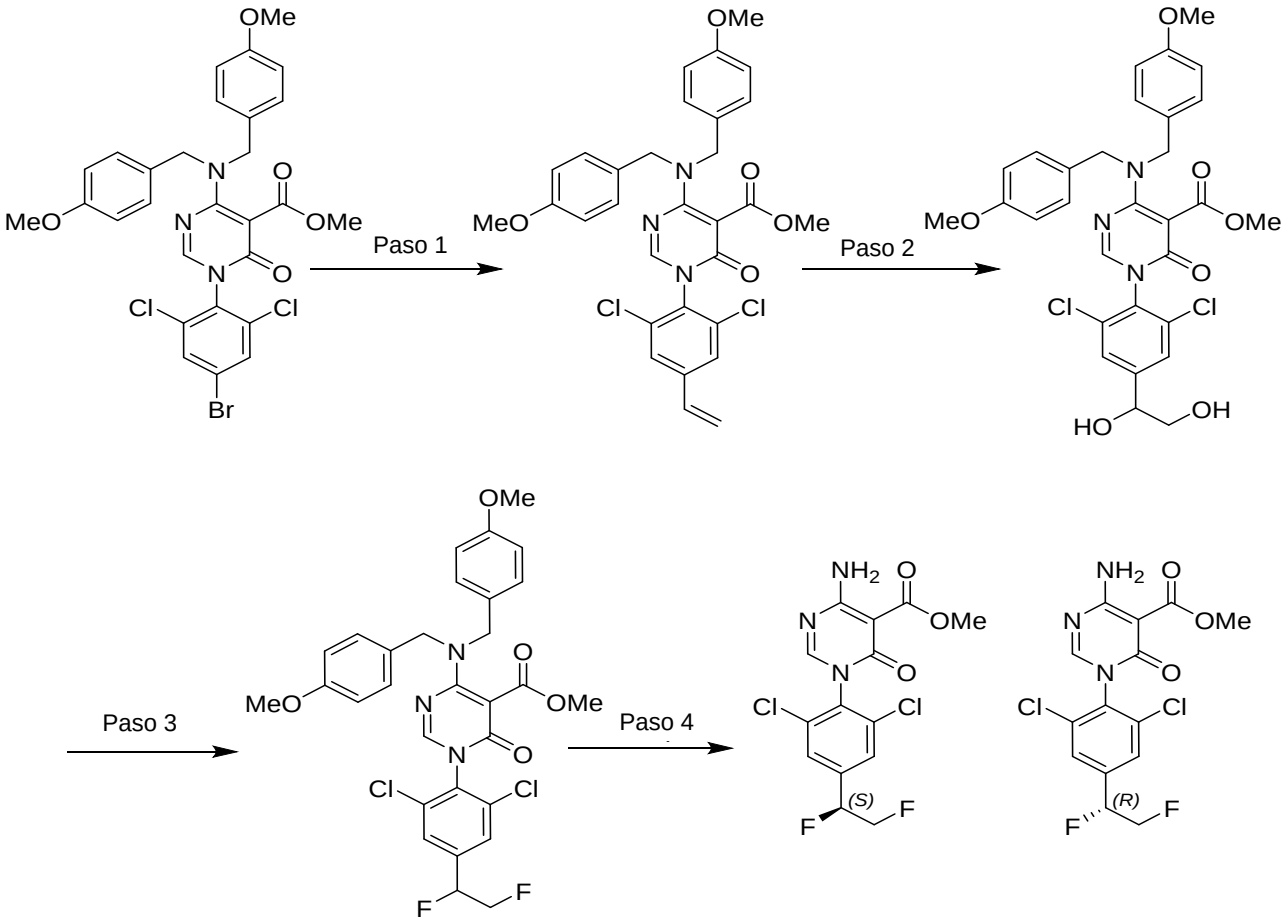
Paso 4. Síntesis de (S)-4-amino-1-(4-(1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo y (R)-4-amino-1-(4-(1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (700 mg, 1,21 mmol) en TFA (20 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se disolvió en THF (20 mL) y el pH se ajustó con NH_4OH a pH 9-11 a 0 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar 4-amino-1-(4-(1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo, que se separó mediante SFC quiral (DAICEL CHIRALCEL OJ (250 x 30 mm, 10 µm); 13 % (NH4OH/IPA al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Intermedio B40, Pico 1; (S)-4-amino-1-(4-(1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo o (R)-4-amino-1-(4-(1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (sólido amarillo, 100 mg). LCMS m/z = 338 $[M+H]^+$.

Intermedio B41, Pico 2; (S)-4-amino-1-(4-(1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo o (R)-4-amino-1-(4-(1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (sólido amarillo, 110 mg). LCMS m/z = 338 $[M+H]^+$.

Intermedio B42 y B43. (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(1,2-difluoroetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo y (R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(1,2-difluoroetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

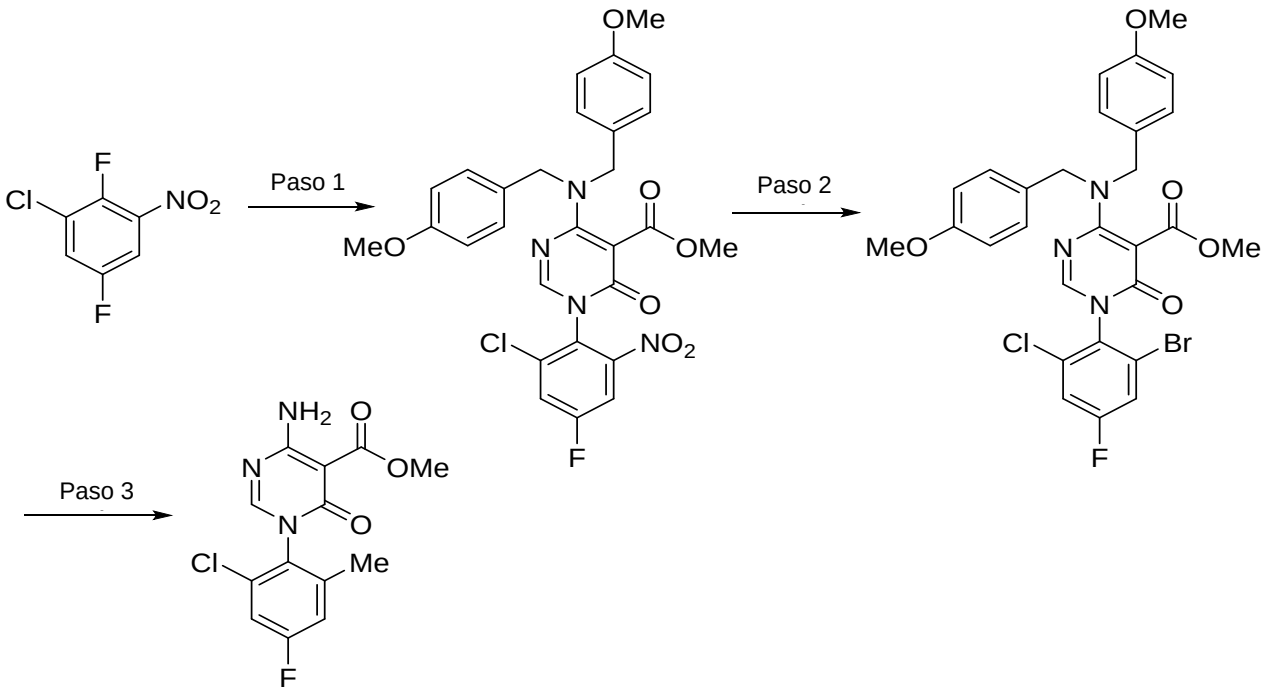


Los compuestos del título se prepararon a partir de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6 Paso 3) usando un procedimiento de 4 pasos análogo al descrito para los Intermedios B40 y B41. SFC quiral (DAICEL CHIRALCEL OJ (250 x 30 mm, 10 µm); 30 % (NH_4OH/IPA al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Intermedio B42, Pico 1; (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(1,2-difluoroetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo o (R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(1,2-difluoroetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (sólido blanco, 250 mg, 25,6 %). LCMS m/z = 378 $[M+H]^+$.

Intermedio B43, Pico 2; (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(1,2-difluoroetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo o (R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(1,2-difluoroetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (sólido blanco, 300 mg, 30,7 %). LCMS m/z = 378 $[M+H]^+$.

Intermedio B44. 4-amino-1-(2-cloro-4-fluoro-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Parte 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-fluoro-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

A una solución de 1-cloro-2,5-difluoro-3-nitrobenceno (539 mg, 2,75 mmol) en MeCN anhidro (8 mL) se añadió 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B1, 1,03 g, 2,50 mmol) y K_2CO_3 (701 mg, 5,00 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción se enfrió, se vertió en H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (4x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 40 g de sílice, MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (1,29 g, 89 %). LCMS m/z = 583 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-bromo-6-cloro-4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

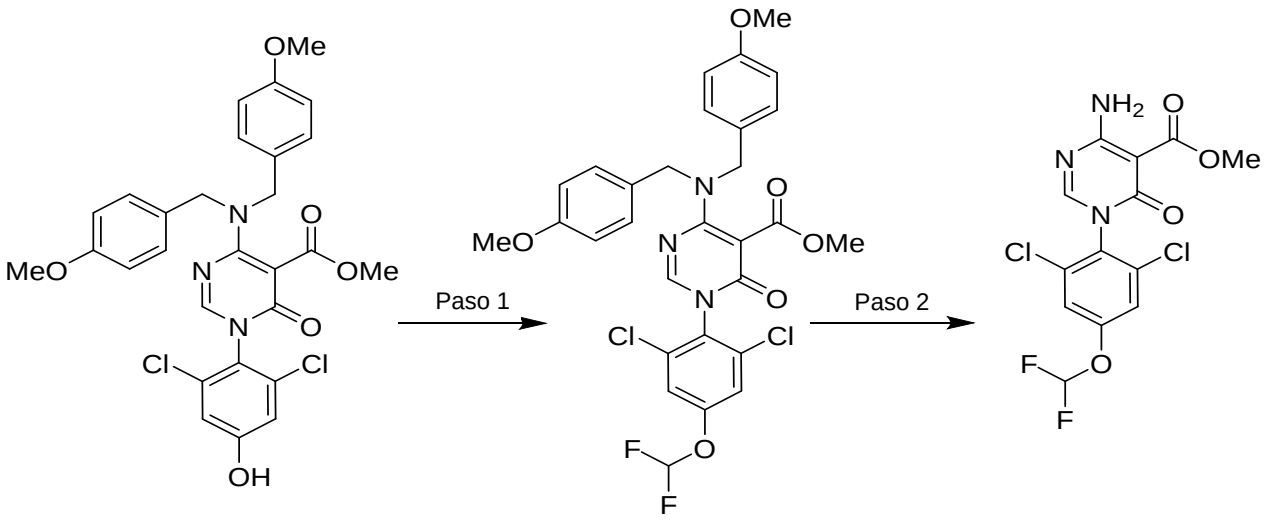
Una suspensión de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-fluoro-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 1,25 g, 2,15 mmol) y polvo de hierro (811 mg, 12,90 mmol) en MeOH (22 mL)/ácido acético glacial (2 mL) se calentó a 50 °C durante 4 h. La reacción se enfrió y el hierro residual se eliminó con un imán. La mezcla se vertió en H_2O (200 mL) y se agitó a rt durante 15 min para generar un precipitado. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con H_2O (200 mL) y se secó para proporcionar un polvo beige que se disolvió en MeCN (25 mL). Se añadió solución acuosa de HBr al 48 % (0,61 mL, 5,38 mmol) y la mezcla se enfrió en hielo antes de añadir nitrito de *tert*-butilo (0,31 mL, 5,16 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min y luego se añadió CuBr (383 mg, 2,58 mmol) a 0 °C y se dejó la mezcla de reacción en el baño de hielo para calentarse de forma gradual a rt. Se añadió otra porción de tBuONO (0,30 mL, 2,58 mmol) y se continuó la agitación durante 1,5 h. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc y MeOH. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad y el residuo se disolvió

en EtOAc (75 mL) y solución acuosa diluida de HCl (150 mL). El componente acuoso se extrajo con EtOAc (2x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 40 g de sílice, EtOAc/hex al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo claro (748 mg, 56 % de rendimiento en 2 pasos). LCMS m/z = 616 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-fluoro-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

A una suspensión de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-bromo-6-cloro-4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 2, 505 mg, 0,81 mmol), K_2CO_3 (224 mg, 1,62 mmol) y aducto de $Pd(dppf)Cl_2$ y DCM (40,2 mg, 0,041 mmol) en dioxano (3 mL) se añadió solución de trimetilboroxina (50 % en peso en THF, 0,30 mL, 1,05 mmol). La mezcla se purgó con N_2 durante 10 min y se calentó a 100 °C durante 90 min. La reacción se enfrió, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 40 g de sílice, EtOAc/hex al 0-70 %) para dar una espuma blancuzca. La espuma se disolvió en TFA (3,5 mL) y se calentó a 80 °C durante 1 h. Luego, la reacción se enfrió, se vertió en solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (3x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 12 g de sílice, EtOAc/hex al 10-80 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (155 mg, 61 % de rendimiento en 2 pasos). LCMS m/z = 312 $[M+H]^+$.

Intermedio B45. 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

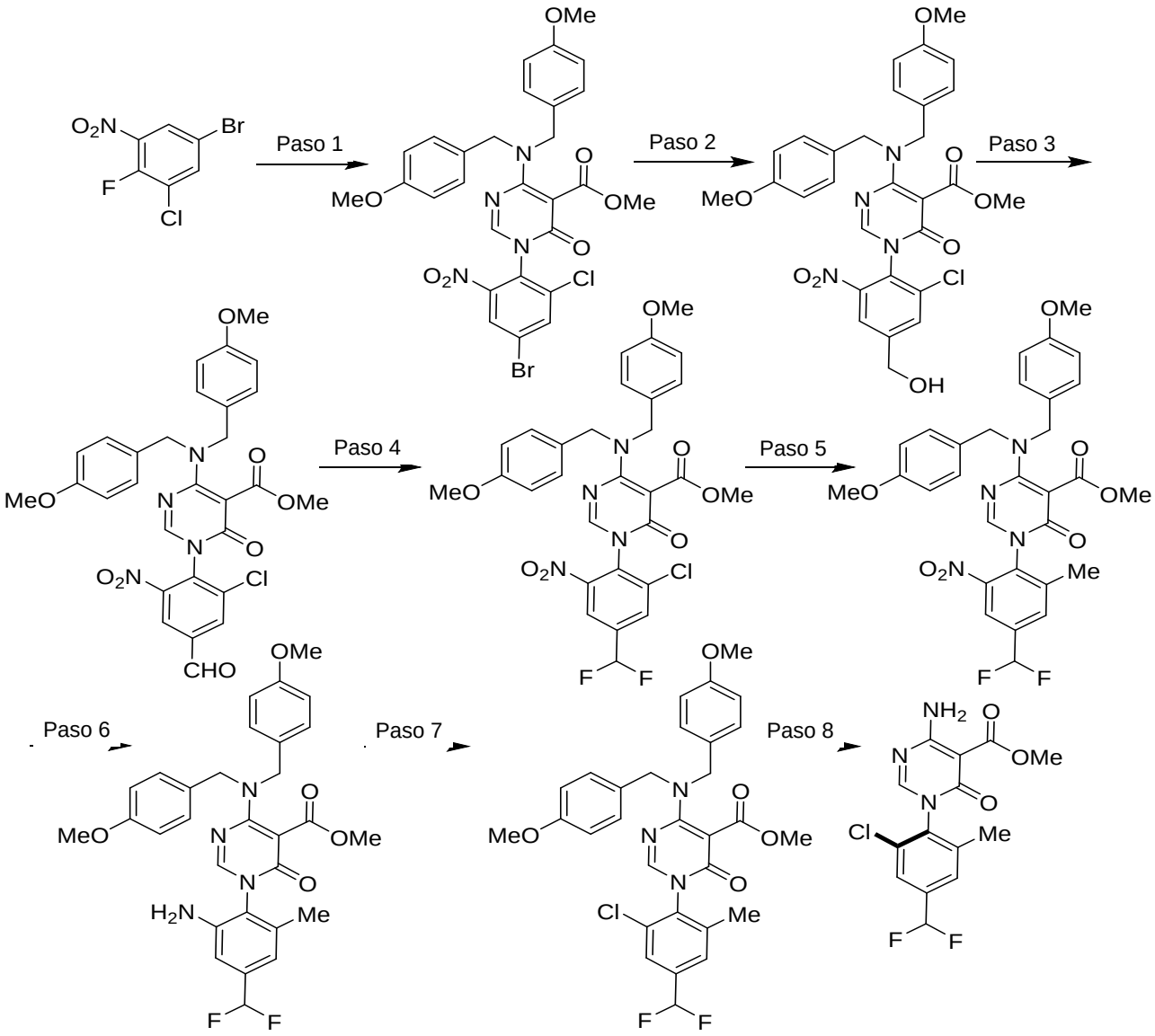
A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (1,39 g, 2,44 mmol) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio

(743 mg, 4,87 mmol) en DMF (15 mL) se añadió K_2CO_3 (370 mg, 2,68 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h bajo N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (657 mg, 43,5 %). LCMS m/z = 620 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (657 mg, 1,06 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH del residuo se ajustó con $NaHCO_3$ a pH 7-8. La mezcla se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 8 mL). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-33 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (381 mg, 94,7 %).

Intermedio B46. 4-amino-1-(2-cloro-4-(difluorometil)-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de (S)-metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2-cloro-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 5-bromo-1-cloro-2-fluoro-3-nitrobenceno (5 g, 19,65 mmol) y 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B1, 8,05 g, 19,65 mmol) en DMSO (15 mL) se añadió DIPEA (5,08 g, 39,3 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (12,5 g, 98 %). LCMS m/z = 645 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-(hidroximetil)-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2-cloro-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 12,5 g, 19,4 mmol) y tributilestannilmetanol

(12,47 g, 38,8 mmol) en dioxano (30 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,12 g, 0,97 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de KF (20 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (5,2 g, 45 %). LCMS m/z = 595 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-formil-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-(hidroximetil)-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 2, 5,2 g, 8,74 mmol) en DCM (2 mL) se añadió periodinano de Dess-Martin (5,56 g, 13,11 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,6 g, 69 %). LCMS m/z = 593 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-(difluorometil)-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-formil-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (3,6 g, 6,07 mmol) en DCM (3 mL) se añadió DAST (4,89 g, 30,36 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 mL) a 0 °C y se extrajo con DCM (3x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,64 g, 71 %). LCMS m/z = 615 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(difluorometil)-2-metil-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-(difluorometil)-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 4, 2,6 g, 4,23 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (2,12 g, 8,46 mmol) en dioxano (15 mL) se añadió XPHOS-PD-G2 (333 mg, 0,423 mmol) y K_3PO_4 (1,79 g, 8,46 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 15 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,2 g, 87 %). LCMS m/z = 595 $[M+H]^+$.

Paso 6. Síntesis de 1-(2-amino-4-(difluorometil)-6-metilfenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(difluorometil)-2-metil-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 5, 2,1 g, 3,53 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió Pd/C (2 g, 3,53 mmol, 10 % de pureza) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h bajo H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,36 g, 68 %). LCMS m/z = 564 $[M+H]^+$.

Paso 7. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-(difluorometil)-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

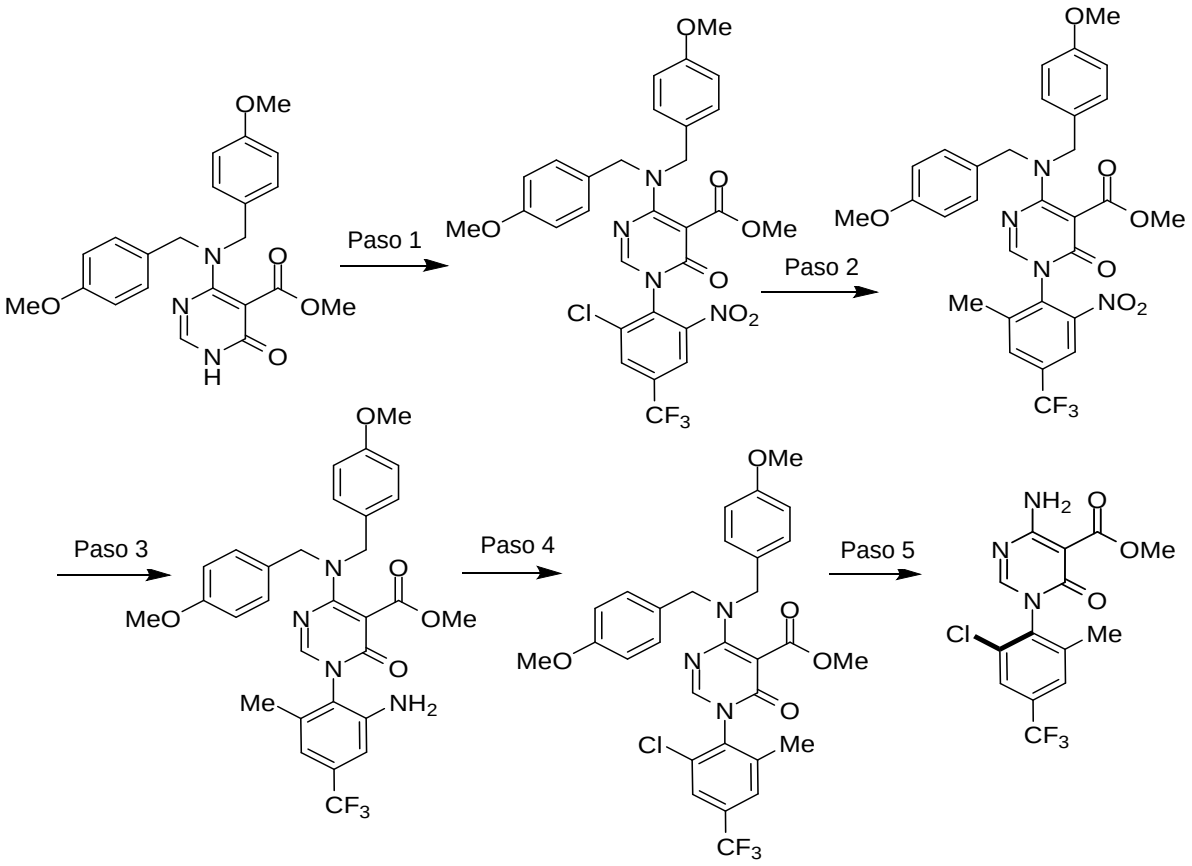
A una solución de 1-(2-amino-4-(difluorometil)-6-metilfenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 6, 1,36 g, 2,41 mmol) en MeCN (10 mL) se añadió CuCl (477 mg, 4,82 mmol), $CuCl_2$ (972 mg, 7,23 mmol) y nitrito de isopentilo (847 mg, 7,23 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (1 g, 71 %). LCMS m/z = 584 $[M+H]^+$.

Paso 8. Síntesis de 4-amino-1-(2-cloro-4-(difluorometil)-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de (S)-metilo.

Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-(difluorometil)-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 7, 1 g, 1,71 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar la mezcla racémica de 4-amino-1-(2-cloro-4-(difluorometil)-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo (170 mg, 29 %). La mezcla racémica se separó mediante SFC (DAICEL CHIRALPAK AS; 250 x 30 mm, 10 µm); MeOH al 23 % (NH_4OH al 0,1 %)) para dar:

Pico 1, **Intermedio B46**. 4-amino-1-(2-cloro-4-(difluorometil)-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de (S)-metilo (sólido blanco, 407 mg, 23 %). LCMS m/z = 344 $[M+H]^+$.

Intermedio B47. Síntesis de 4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-6-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Se añadió K_2CO_3 (5,67 g, 41,1 mmol) a la mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B1, 8,41 g, 20,53 mmol) y 1-cloro-2-fluoro-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (5 g, 20,53 mmol, 3,11 mL) en DMF (50 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con H_2O (200 mL), se filtró y se extrajo con EtOAc (3x 200 mL) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (12,8 g, 98 %). LCMS m/z = 633 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-6-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 7 g, 11,1 mmol) en dioxano (30 mL) se añadió 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (8,33 g, 33,2 mmol), XPHOS-PD-G2 (870 mg, 1,11 mmol) y K_3PO_4 (4,69 g, 22,1 mmol) y la mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 (3x) y se agitó a 80 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (5 g, 73 %). LCMS m/z = 613 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 1-(2-amino-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Se añadió Fe (7,29 g, 130 mmol) y NH_4Cl (6,99 g, 130 mmol) a una solución de 4-(bis(4-

metoxibencil)amino)-1-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 2, 8 g, 13,1 mmol) en THF (30 mL), EtOH (30 mL) y H_2O (10 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (4,5 g, 59 %). LCMS m/z = 583 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

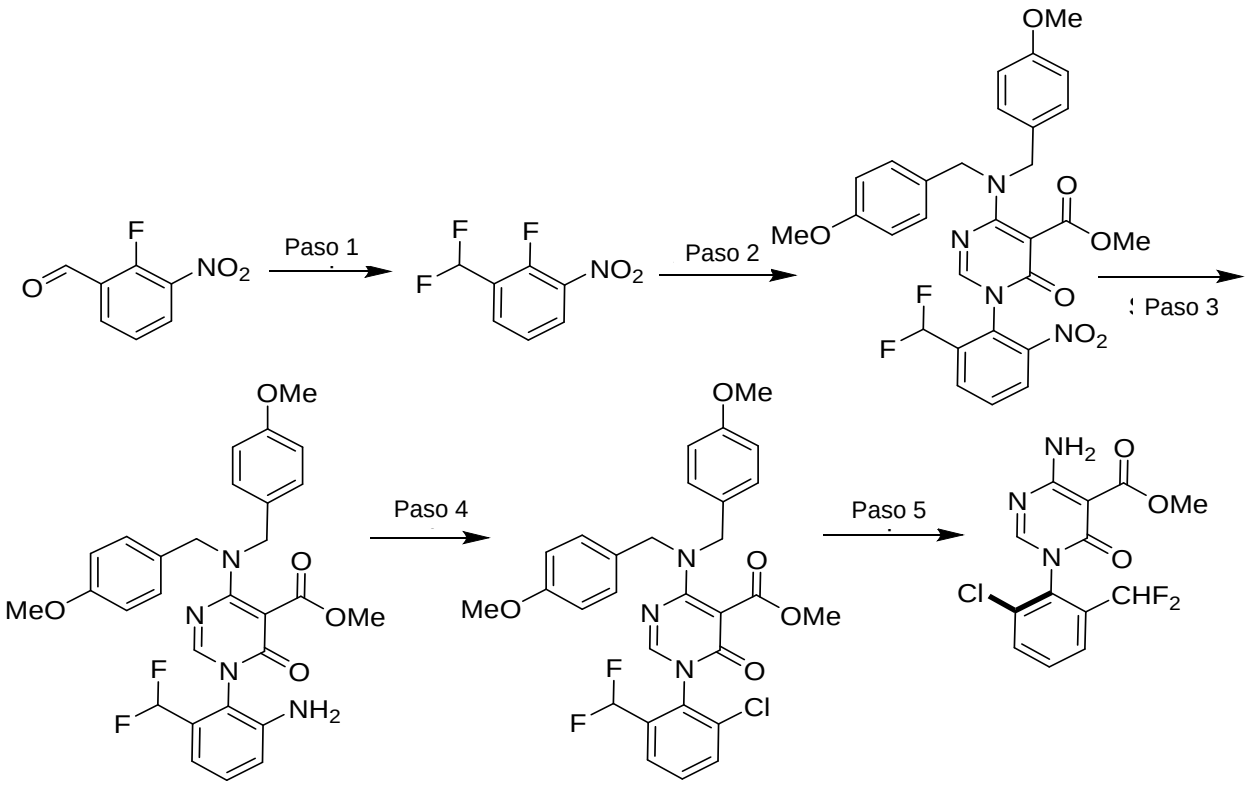
A una solución de 1-(2-amino-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 3, 4,3 g, 7,38 mmol) en MeCN (40 mL) se añadió CuCl (1,46 g, 14,8 mmol), $CuCl_2$ (2,98 g, 22,1 mmol) y nitrito de isopentilo (2,59 g, 22,1 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (4x 20 mL). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (3,5 g, 78 %). LCMS m/z = 602 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de 4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 4, 1,5 g, 2,49 mmol) en TFA (2 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) seguido de SFC quiral (DAICEL CHIRALCEL OD, 250 x 30 mm, 10 µm; IPA al 15 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 2, **Intermedio B47**. 4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (sólido blanco, 400 mg, 40 %). LCMS m/z = 362 $[M+H]^+$.

Intermedio B48. Síntesis de 4-amino-1-((S)-2-cloro-6-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 1-(difluorometil)-2-fluoro-3-nitrobenceno.

A la mezcla de 2-fluoro-3-nitrobenzaldehído (5 g, 29,6 mmol) en DCM (50 mL) se añadió DAST (14,30 g, 88,7 mmol) a -78 °C bajo N_2 y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h con agitación a 20 °C durante 0,5 h bajo N_2. La mezcla de reacción se dividió entre DCM (50 mL) y solución sat. aq. de $NaHCO_3$ (50 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na2SO4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-16 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (5 g, 88 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,24 (t, 1H), 7,97 (br t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,15-6,88 (m, 1H).

Paso 2. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-(difluorometil)-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B1, 3,32 g, 8,11 mmol) y 1-(difluorometil)-2-fluoro-3-nitrobenceno (Paso 1, 3,1 g, 16,2 mmol) en DMSO (40 mL) se añadió DIPEA (2,10 g, 16,2 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-33 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,7 g, 99 %). LCMS m/z = 581 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 1-(2-amino-6-(difluorometil)fenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-(difluorometil)-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 2, 4,7 g, 8,10 mmol) en MeOH (2 mL) y THF (2 mL) se añadió Pd/C (50 mg, 8,10 mmol, 10 % de pureza) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h bajo

H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (4,8 g, crudo). LCMS m/z = 551 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-6-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

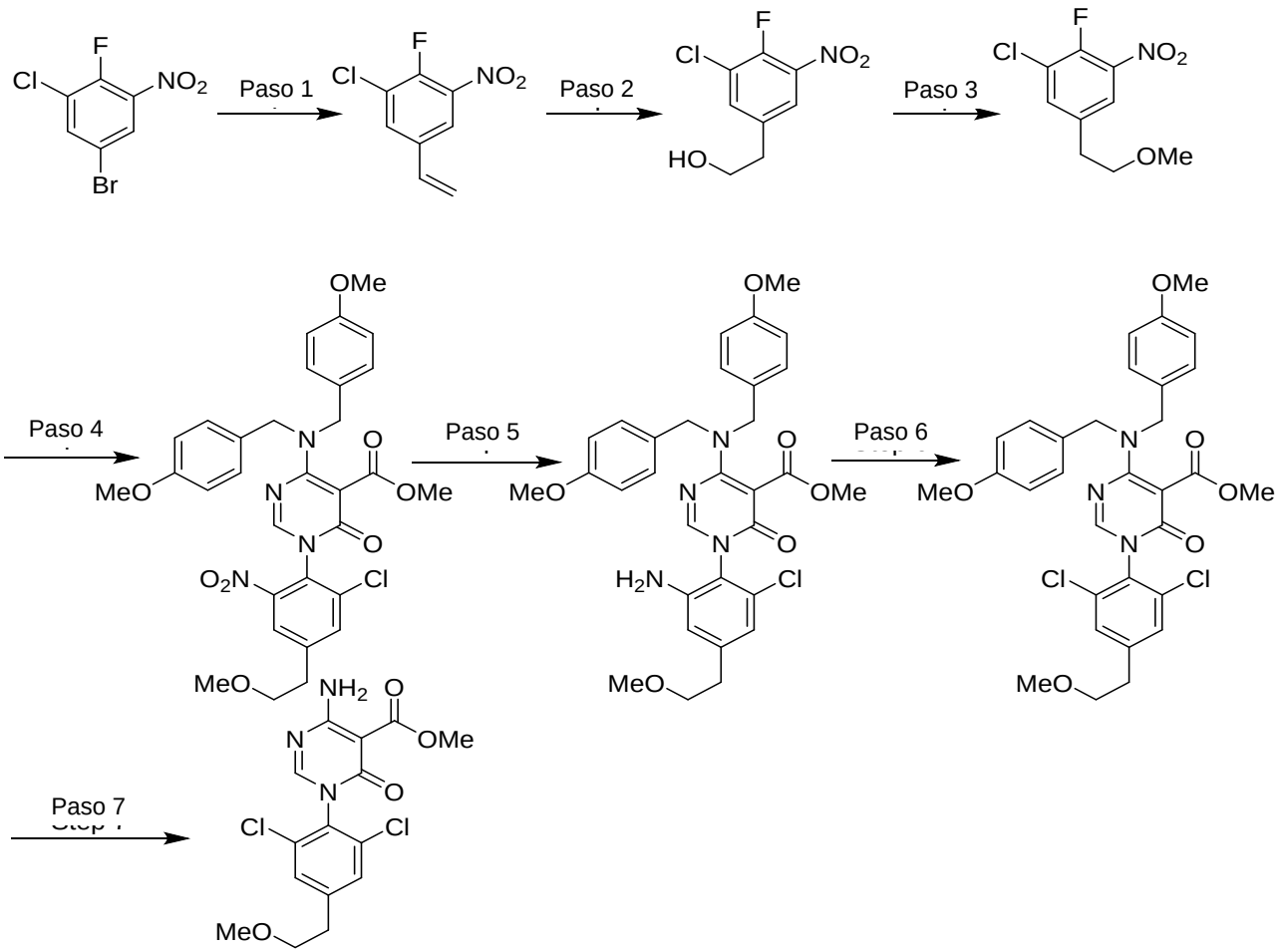
A una solución de 1-(2-amino-6-(difluorometil)fenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 3, 4,8 g, 8,72 mmol) en MeCN (30 mL) se añadió CuCl (1,73 g, 17,44 mmol), $CuCl_2$ (3,52 g, 26,2 mmol) y una solución de nitrito de isopentilo (3,06 g, 26,2 mmol) en MeCN (5 mL) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,13 g, 63 %). LCMS m/z = 570 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de 4-amino-1-((S)-2-cloro-6-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-6-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 4, 3,13 g, 5,49 mmol) en TFA (30 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-100 %) para dar la mezcla racémica de 4-amino-1-(2-cloro-6-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo (1,76 g, 97 %). El material de mezcla racémica se separó mediante SFC (DAICEL CHIRALPAK AD, 250 x 30 mm, 10 µm); IPA al 30 % (NH_4OH al 0,1 %)) para dar:

Intermedio B48, Pico 1; 4-amino-1-((S)-2-cloro-6-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (sólido blanco, 445 mg, 44 %). LCMS m/z = 330 $[M+H]^+$.

Intermedio B49. 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(2-metoxietil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 1-cloro-2-fluoro-3-nitro-5-vinilbenceno.

A la mezcla de 5-bromo-1-cloro-2-fluoro-3-nitrobenceno (8 g, 31,4 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (7,26 g, 47,2 mmol) en dioxano (80 mL) y H_2O (10 mL) se añadió K_2CO_3 (8,69 g, 62,8 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (2,30 g, 3,14 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-16 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (4,2 g, 66 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,87 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,41 (d, 1H).

Paso 2. Síntesis de 2-(3-cloro-4-fluoro-5-nitrofenil)etan-1-ol.

A la mezcla de 1-cloro-2-fluoro-3-nitro-5-vinilbenceno (Paso 2, 2,1 g, 10,42 mmol) en THF (20 mL) se añadió 9-BBN (0,5 M, 62,5 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h bajo N_2. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 10 mediante la adición de NaOH (1 M, 36,46 mL, 3,5 eq) a 0 °C. A esto se añadió H_2O_2 (10,87 g, 0,096 mmol, 9,21 mL, 30 % de pureza) bajo N2 y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla se añadió a solución sat. aq. de Na_2SO_3 (50 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (700 mg, 30 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,77 (dd, 1H,), 7,54 (dd, 1H), 3,85 (t, 2H), 2,83 (t, 2H).

Paso 3. Síntesis de 1-cloro-2-fluoro-5-(2-metoxietil)-3-nitrobenceno.

A una mezcla de 2-(3-cloro-4-fluoro-5-nitrofenil)etan-1-ol (1,3 g, 5,92 mmol) en $CHCl_3$ (15 mL) se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (3,5 g, 23,7 mmol) y se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (20 mL) y solución sat. aq. de $NaHCO_3$ (15 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE 0-33 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (700 mg, 50 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7,86 (dd, 1H), 7,63 (td, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,95-2,87 (m, 2H).

Paso 4. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-(2-metoxietil)-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A la mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B1, 1 g, 2,44 mmol) y 1-dicloro-2-fluoro-5-(2-metoxietil)-3-nitrobenceno (Paso 3, 570 mg, 2,44 mmol) en DMF (6 mL) se añadió K_2CO_3 (675 mg, 4,88 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc (20 mL) y H_2O (15 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-66 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,1 g, 1,77 mmol, 72,29 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LCMS m/z = 623 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de 1-(2-amino-6-cloro-4-(2-metoxietil)fenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Se añadió Fe (968 mg, 17,3 mmol) y NH_4Cl (927 mg, 17,3 mmol) a una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-(2-metoxietil)-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 4, 1,08 g, 1,73 mmol) en THF (8 mL), EtOH (8 mL) y H_2O (3 mL) y se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trató con DCM (10 mL), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,0 g, crudo). LCMS m/z = 593 $[M+H]^+$.

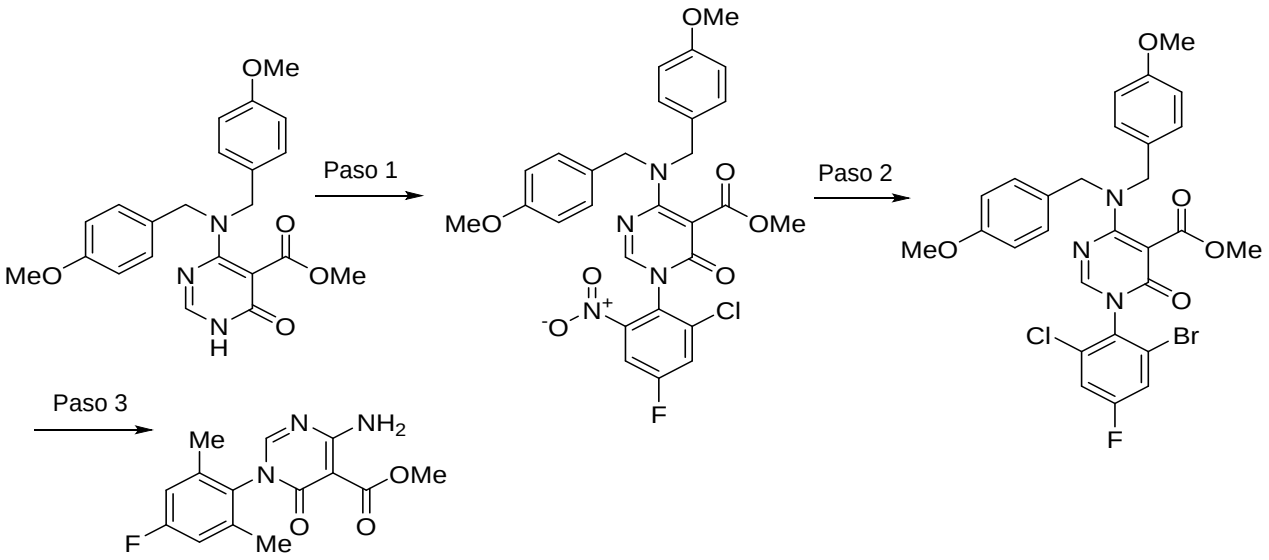
Paso 6. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(2-metoxietil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 1-(2-amino-6-cloro-4-(2-metoxietil)fenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 5, 950 mg, 1,60 mmol) en MeCN (15 mL) se añadió $CuCl_2$ (646 mg, 4,81 mmol), CuCl (317 mg, 3,20 mmol). A esto se añadió gota a gota una solución de nitrilo de isopentilo (563 mg, 4,81 mmol) en MeCN (2 mL) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (20 mL) y H_2O (15 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (700 mg, 71 %). LCMS m/z = 612 $[M+H]^+$.

Paso 7. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(2-metoxietil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dicloro-4-(2-metoxietil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (680 mg, 1,11 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc (20 mL) y solución sat. aq. de $NaHCO_3$ (15 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (350 mg, 84 %). LCMS m/z = 372 $[M+H]^+$.

Intermedio B50. 4-amino-1-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-fluoro-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 1-cloro-2,5-difluoro-3-nitrobenceno (1,156 g, 6,0 mmol) en MeCN anhidro (20 mL) se añadió 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B1, 2,71 g, 6,6 mmol) y K_2CO_3 (1,70 g, 12,0 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La reacción se vertió en 200 mL de agua y se extrajo con EtOAc (4x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron mediante evaporación rotativa. La cromatografía flash (ISCO, 40 g de sílice, EtOAc/hex al 0-80 %) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (3,286 g, 94 %). LCMS m/z = 583 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-bromo-6-cloro-4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una suspensión de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-4-fluoro-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 3,286 g, 5,65 mmol) y polvo de hierro (2,02 g, 33,9 mmol) en MeOH (33 mL)/ácido acético glacial (6 mL) se calentó a 50 °C durante la noche.

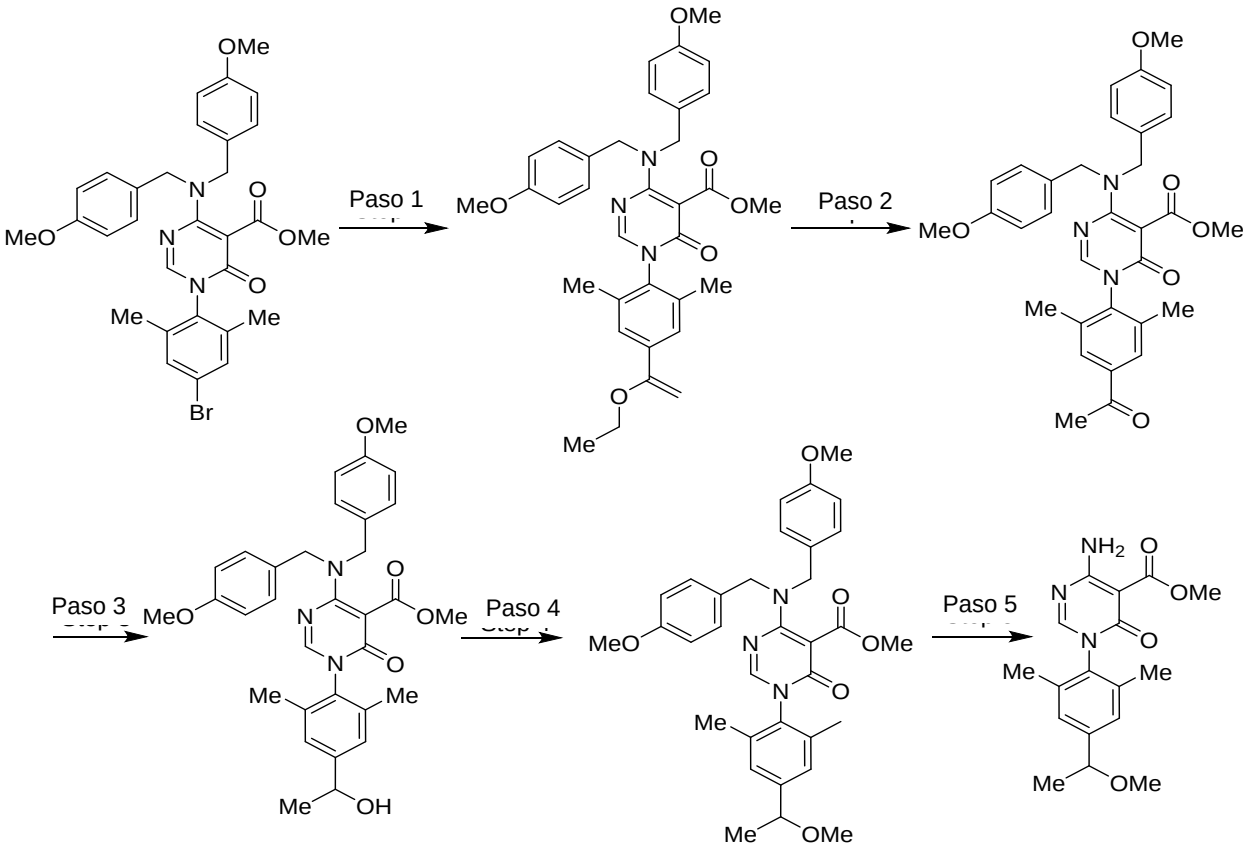
Luego la reacción se enfrió y el hierro residual se eliminó con un imán. La mezcla se vertió en 250 mL de agua y se agitó a temp ambiente durante 15 minutos para generar un precipitado. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con 150 mL de agua y se secó para proporcionar un polvo amarillo que se usó sin purificación LCMS m/z = 575 $[M+Na]^+$.

Una solución de 1-(2-amino-6-cloro-4-fluorofenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo crudo (5,65 mmol) en MeCN (55 mL) y solución acuosa de HBr al 48 % (1,60 mL, 14,1 mmol) se enfrió con hielo. Se añadió nitrito de sodio (494 mg, 6,78 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 75 minutos antes de añadir CuBr (979 mg, 6,78 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y se dejó en el baño de hielo para calentarse de forma gradual a RT. La mezcla se filtró para eliminar las sales de cobre, se lavó con EtOAc y MeOH. Los extractos orgánicos combinados se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo crudo se disolvió en EtOAc (150 mL) y solución acuosa diluida de HCl (200 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 40 g de sílice, EtOAc/hex al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo claro (1,641 g, 47 % de rendimiento en 2 pasos). El material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS m/z = 616 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-amino-1-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una suspensión de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-bromo-6-cloro-4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 2, 1,64 g, 2,65 mmol), K_3PO_4 (1,703 g, 7,95 mmol) y Xphos Pd G3 (223 mg, 0,265 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió solución de trimetilboroxina (50 % en peso en THF, 1,90 mL, 6,63 mmol) y la mezcla se purgó con N_2 durante 10 min y se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 40 g de sílice, EtOAc/hex al 0-100 %) para dar un aceite ámbar viscoso. El aceite se disolvió en TFA (6 mL) y se calentó a 80 °C durante 1 h, se enfrió, se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO3 y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo claro (767 mg, 79 % de rendimiento en 2 pasos). LCMS m/z = 292 $[M+H]^+$.

Intermedio B51. 4-amino-1-(4-(1-metoxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(1-etoxivinil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B18 Paso 3, 3,5 g, 5,91 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (3,20 g, 8,86 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (683 mg, 0,591 mmol) en dioxano (15 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de KF (30 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (3 g, crudo). LCMS m/z = 584 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 1-(4-acetil-2,6-dimetilfenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(1-etoxivinil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 3 g, 5,14 mmo) en THF (10 mL) se añadió solución acuosa de ácido cítrico (2 M, 50 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-66 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (10,2 g, crudo). LCMS m/z = 556 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(1-hidroxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una mezcla de 1-(4-acetil-2,6-dimetilfenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 2, 10 g, 9,00 mmol) en MeOH (100 mL) se añadió $NaBH_4$ (2,04 g, 54 mmol, 6 eq) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de HCl 1 M (10 mL) a 0 °C, se basificó con solución aq. de Na_2CO_3 y se extrajo con EtOAc (4x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-27 (MeCN al 50-80 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1 g, 20 %). LCMS m/z = 558 $[M+H]^+$.

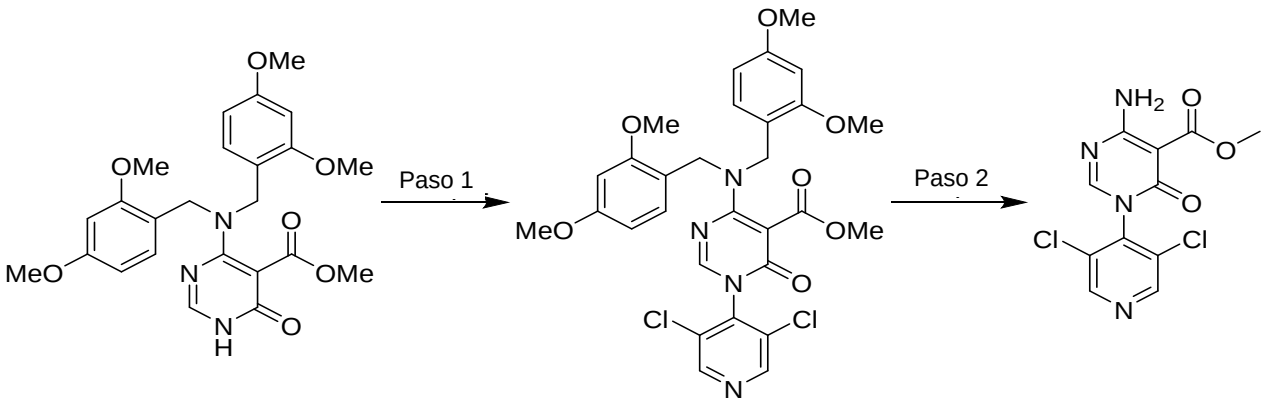
Paso 4. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(1-metoxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(1-hidroxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 3, 300 mg, 0,538 mmol) en THF (6 mL) se añadió NaOH (32,3 mg, 0,81 mmol) y sulfato de dimetilo (679 mg, 5,38 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-11 (MeCN al 35-65 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (150 mg, 49 %). LCMS m/z = 572 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de 4-amino-1-(4-(1-metoxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(1-metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 4, 140 mg, 0,245 mmol) en TFA (2,5 mL) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en THF y el pH se ajustó a pH 9-11 con solución acuosa de $NaHCO_3$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-11 (MeCN al 10-40 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg, 74 %). LCMS m/z = 332 $[M+H]^+$.

Intermedio B52. 4-amino-1-(3,5-dicloropiridin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



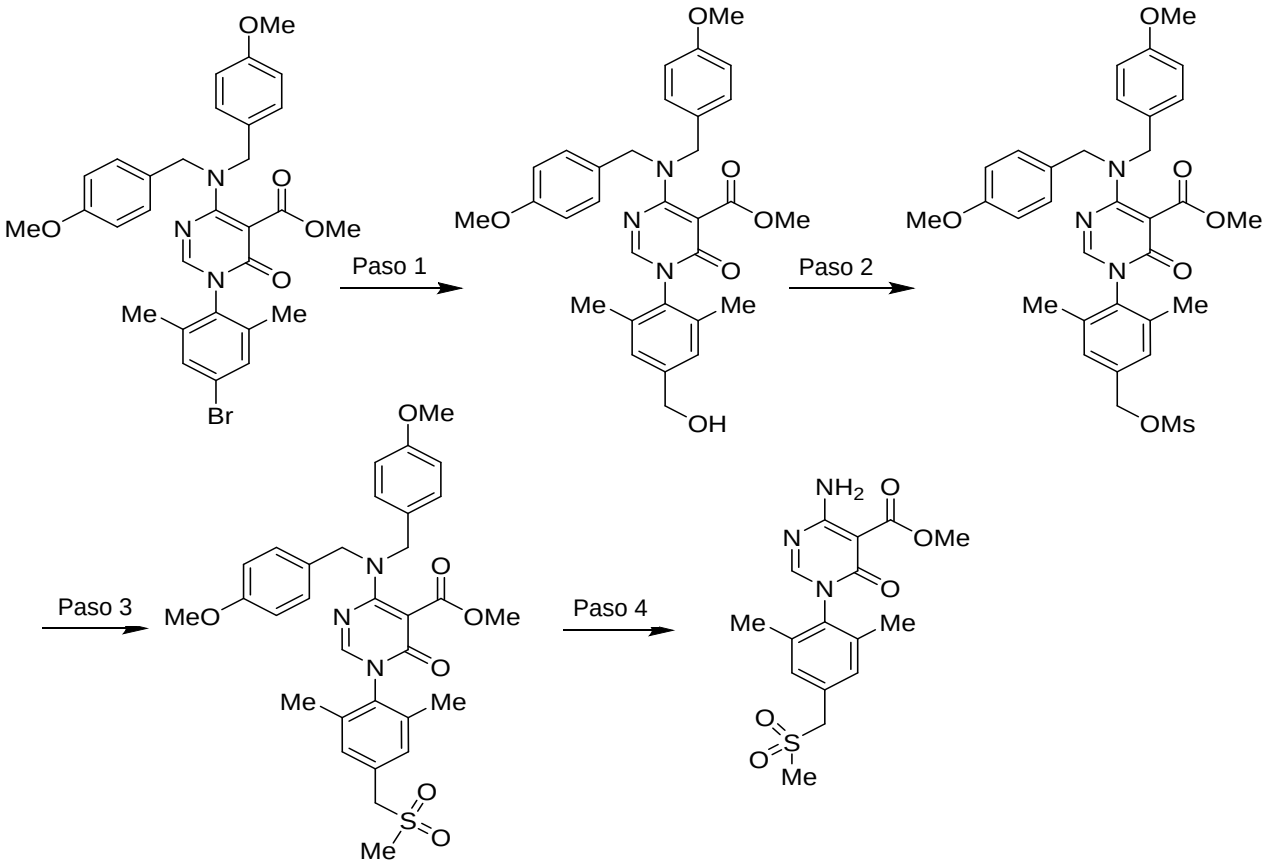
Paso 1. Síntesis de 4-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-1-(3,5-dicloropiridin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B2, 2 g, 4,26 mmol) y 3,5-dicloro-4-fluoropiridina (1,06 g, 6,39 mmol) en DMF (10 mL) se añadió K_2CO_3 (1,18 g, 8,52 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,3 g, 87 %). LCMS m/z = 615 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-amino-1-(3,5-dicloropiridin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una solución de 4-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-1-(3,5-dicloropiridin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 2,3 g, 3,74 mmol) en TFA (3 mL) y DCM (20 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (942 mg, 80 % de rendimiento). LCMS m/z = 315 $[M+H]^+$.

Intermedio B53. 4-amino-1-(2,6-dimetil-4-((metilsulfonil)metil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(hidroximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B18 Paso 3, 2,00 g, 3,38 mmol) en dioxano (100 mL) se añadió cataCXium® A Pd G2 (226 mg, 0,338 mmol) y tributilestannilmetanol (4,34 g, 13,5 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido negro (1,80 g, 98 %). LCMS m/z = 544 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dimetil-4-(((metilsulfonil)oxi)metil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una mezcla de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(4-(hidroximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 500 mg, 0,92 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TEA (186 mg, 1,84 mmol) y MsCl (220 mg, 1,92 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución sat. aq. de $NaHCO_3$ (2 mL) y H_2O (8 mL) y se extrajo con DCM (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (570 mg, crudo) que se usó sin purificación adicional.

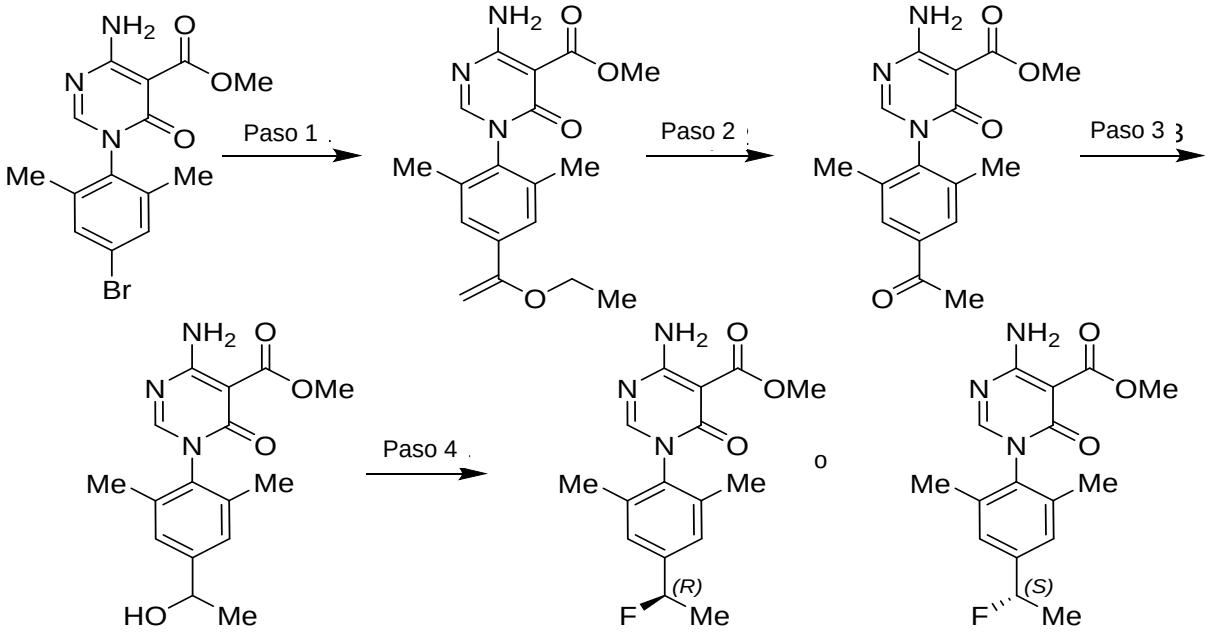
Paso 3. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dimetil-4-((metilsulfonil)metil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dimetil-4-(((metilsulfonil)oxi)metil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 2, 200 mg, 0,322 mmol) en DMF (1 mL) se añadió metansulfinato de sodio (131 mg, 1,29 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (190 mg, crudo). LCMS m/z = 606 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dimetil-4-((metilsulfonil)metil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2,6-dimetil-4-((metilsulfonil)metil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (180 mg, 0,297 mmol) en TFA (2 mL) se agitó a RT. La reacción de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con DCM (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc/MeOH al 10 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (90 mg, 83 %). LCMS m/z = 366 $[M+H]^+$.

Intermedio B54. (R)-4-amino-1-(4-(1-fluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo o (S)-4-amino-1-(4-(1-fluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-amino-1-(4-(1-etoxivinil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 4-amino-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B34, 3 g, 8,52 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (4,61 g, 12,8 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (984 mg, 0,85 mmol) en dioxano (80 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (x3) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de KF (30 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na2SO4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2 g, 68 %). LCMS m/z = 344 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 1-(4-acetil-2,6-dimetilfenil)4-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 4-amino-1-(4-(1-etoxivinil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 2 g, 5,82 mmol), ácido cítrico (2 M, 75 mL) en THF (15 mL) se desgasificó y la mezcla se agitó a 25 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,60 g, 98 %). LCMS m/z = 316 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-amino-1-(4-(1-hidroxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una mezcla de 1-(4-acetil-2,6-dimetilfenil)-4-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B54 Paso 2, 1,50 g, 4,76 mmol) en MeOH (40 mL) se añadió $NaBH_4$ (360 mg, 9,51 mmol) a 0 °C, y luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 min. La reacción se neutralizó con solución aq. de Na_2CO_3 (10 mL) hasta pH=10 y la mezcla se extrajo con EtOAc (4x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El

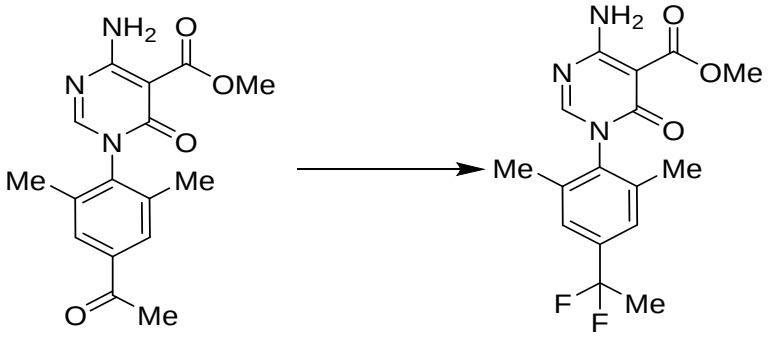
residuo se purificó mediante prep-HPLC (C18; 250 x 50 mm, 10 µm); MeCN/H_2O al 10-35 % (NH_4HCO_3)) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,00 g, 33 %). LCMS m/z = 318 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (R)-4-amino-1-(4-(1-fluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo o (S)-4-amino-1-(4-(1-fluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

A una solución de 4-amino-1-(4-(1-hidroxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 3, 410 mg, 1,29 mmol) en DCM (8 mL) se añadió DAST (479 mg, 2,97 mmol) a -78°C bajo N_2 y la mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h y 25 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución saturada de $NaHCO_3$ (30 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se separó mediante SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ, 250 x 30 mm, 10 µm); IPA al 20 % (NH_4OH al 0,1 %)) para dar:

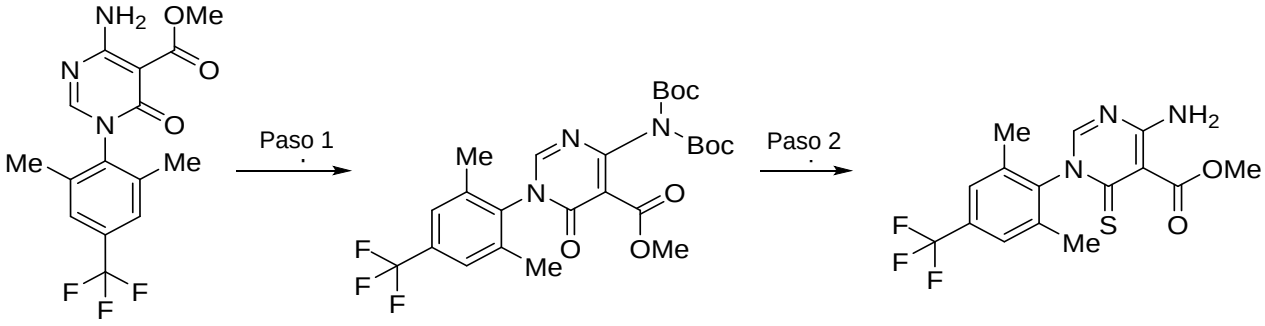
Pico 2, **Intermedio B54**: (R)-4-amino-1-(4-(1-fluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo o (S)-4-amino-1-(4-(1-fluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (sólido blanco, 190 mg, 46 %); LCMS m/z = 320 $[M+H]^+$.

Intermedio B55. Síntesis de 4-amino-1-(4-(1,1-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Una solución de 1-(4-acetil-2,6-dimetilfenil)-4-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B54, Paso 2; 120 mg, 0,38 mmol) en DAST (4 mL) se agitó a 45 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución sat aq de NH_4Cl (15 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC (EtOAc1 al 100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (80 mg, 62 %). LCMS m/z = 338 $[M+H]^+$.

Intermedio B56. 4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-6-tioxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



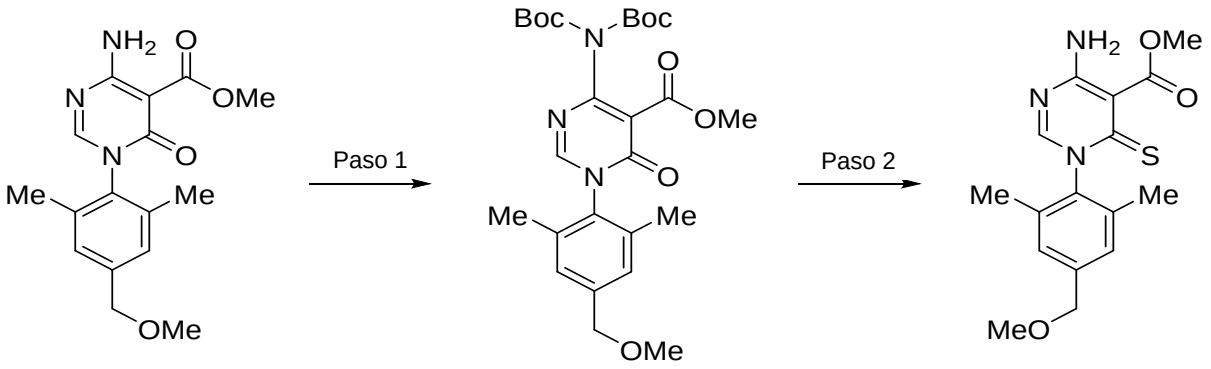
Paso 1. Síntesis de 4-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

A una suspensión de 4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B24, 607 mg, 1,76 mmol) en THF (9 mL) se añadió DMAP (21,4 mg, 0,176 mmol), trietilamina (0,50 mL, 3,52 mmol) y Boc_2O (1,085 g, 5,28 mmol) en secuencia a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 5 h. La reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró mediante evaporación rotativa. La cromatografía flash (ISCO 24 g de sílice, EtOAc/Hex al 0-80 %) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (755 mg, 79 %). LCMS m/z = 542 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-6-tioxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

Una suspensión de 4-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 412 mg, 0,76 mmol) y reactivo de Lawesson (308 mg, 0,76 mmol) en tolueno anhidro (3 mL) se calentó a 110 °C durante 24 h. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (40 mL) y se lavó con solución acuosa diluida de HCl, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO4) y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, EtOAc/Hex al 0-65 %) para dar una mezcla de intermedios protegidos con Boc en forma de una espuma amarilla (366 mg). La espuma amarilla (366 mg) se disolvió en DCM (4 mL) y TFA (1 mL) y se agitó a RT durante 2 h. La reacción se vertió en solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (3x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO4) y se concentraron mediante evaporación rotativa. La cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, EtOAc/hex al 0-100 %) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (63,5 mg, 23 % de rendimiento en 2 pasos). LCMS m/z = 358 $[M+H]^+$.

Intermedio B57. 4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-tioxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



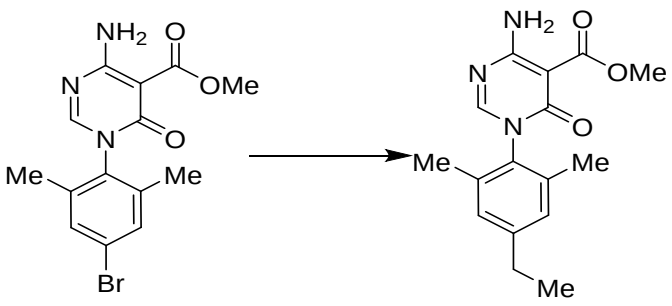
Paso 1. Síntesis de 4-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B22, 53,6 mg, 0,170 mmol) en THF (2 mL) se añadió, en secuencia a RT, DMAP (3,1 mg, 0,017 mmol), trietilamina (48 µL, 0,340 mmol) y Boc_2O (113 mg, 0,510 mmol) y la reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 4 g de sílice, EtOAc/Hex al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (77,8 mg, 88 %). LCMS m/z = 518 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-tioxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

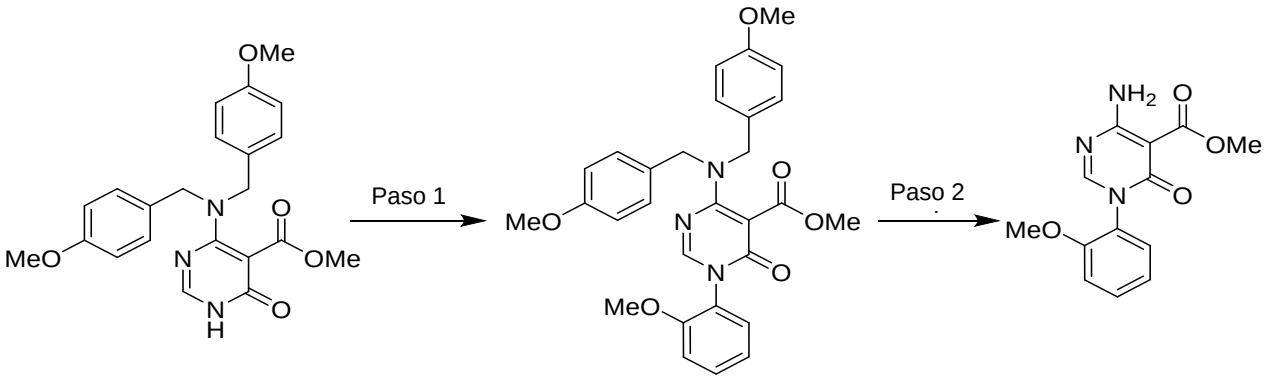
Una suspensión de 4-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 77,8 mg, 0,150 mmol) y reactivo de Lawesson (61,7 mg, 0,150 mmol) en tolueno anhidro (0,75 mL) se calentó a 110 °C durante 19 h. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con solución acuosa diluida de HCl, agua y salmuera (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 4 g de sílice, EtOAc/hex al 0-75 %) que proporcionó un aceite amarillo. El aceite amarillo se disolvió en DCM (2 mL) y TFA (0,5 mL) y se agitó a RT durante 2 h. La reacción se vertió en solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO4) y se concentraron mediante evaporación rotativa. La cromatografía flash (ISCO, 4 g de sílice, EtOAc/hex al 0-100 %) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (13,3 mg, 26 % de rendimiento en 2 pasos). LCMS m/z = 334 $[M+H]^+$.

Intermedio B58. Síntesis de 4-amino-1-(4-etil-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



El compuesto del título se preparó a partir de 4-amino-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B34) usando un método análogo al descrito para el Intermedio B35. LCMS m/z = 288 $[M+H]^+$.

Intermedio B59. 4-amino-1-(2-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



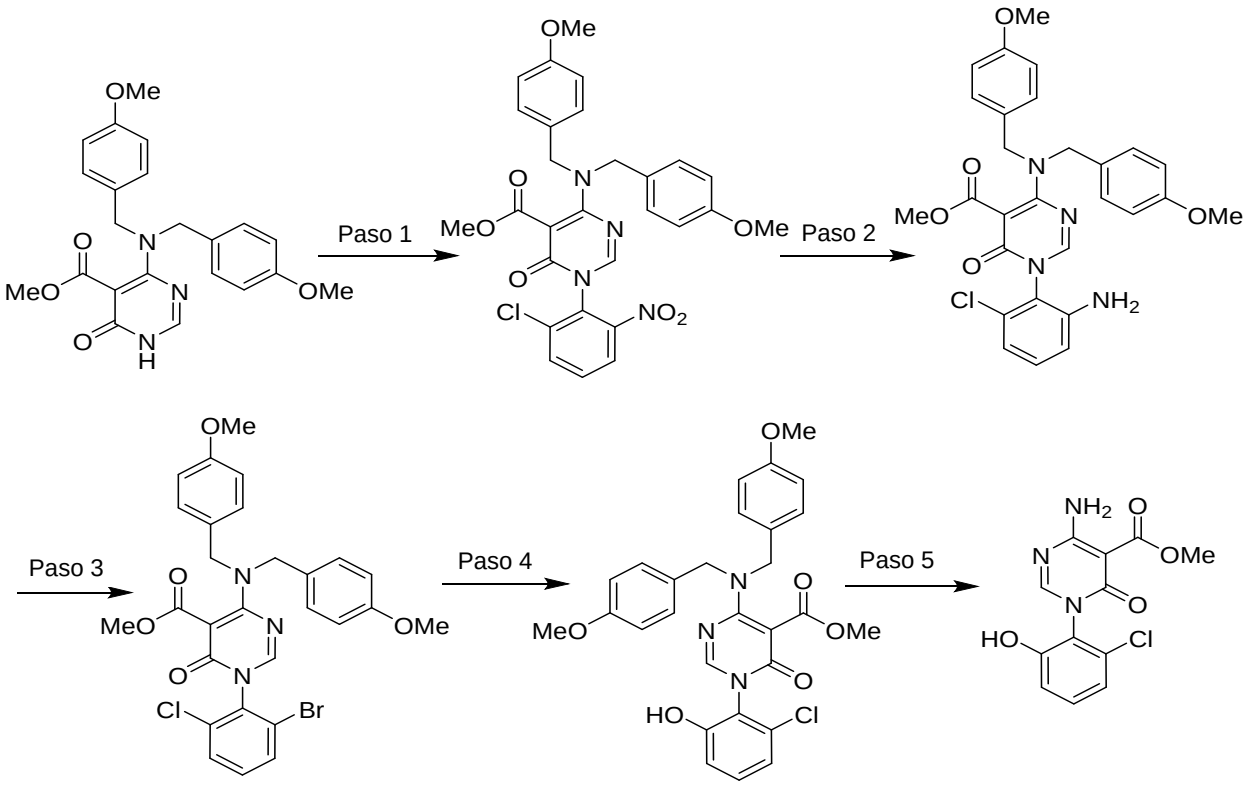
Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

A 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo **BP1491664_A1** (Intermedio B1, 400 mg, 0,977 mmol) y ácido (2-metoxifenil)borónico (445 mg, 2,93 mmol) en DMF (4,00 mL) se añadió piridina (232 mg, 2,93 mmol) y $Cu(OAc)_2$ (266 mg, 1,47 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h bajo O_2 (15 psi). La mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE/EtOAc al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (230 mg, crudo). LCMS m/z = 516 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-amino-1-(2-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 230 mg, 0,446 mmol) en TFA (3 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc (3 mL) y solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (5 mL) a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc al 100 %) para dar el compuesto del título (110 mg, 89 %) en forma de un sólido blancuzco. LCMS m/z = 276 $[M+H]^+$.

Intermedio B60. 4-amino-1-(2-cloro-6-hidroxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.



Paso 1. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó en forma de un aceite amarillo (2,3 g, 83 %) a partir de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B1) y 1-cloro-2-fluoro-3-nitro-benceno usando un método análogo al descrito para el Intermedio B4, Paso 1. LCMS m/z = 565 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 1-(2-amino-6-clorofenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

El compuesto del título se preparó en forma de un aceite amarillo (2,03 g, 93 %) a partir de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 1) usando un método análogo al descrito para el Intermedio B3, Paso 2. LCMS m/z = 535 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-bromo-6-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido amarillo (700 mg, 31 %) a partir de 1-(2-amino-6-clorofenil)-4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 2) usando un método análogo al descrito para el Intermedio B4, Paso 4. LCMS m/z = 600 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-6-hidroxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

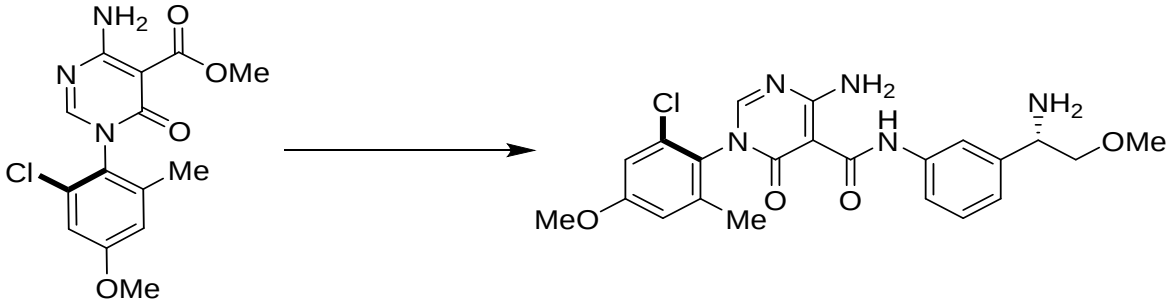
El compuesto del título se preparó en forma de un aceite amarillo (170 mg, 53 %) a partir de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-bromo-6-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 3) usando un método análogo al descrito para el Intermedio B25, Paso 4. LCMS m/z

= 536 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de 4-amino-1-(2-cloro-6-hidroxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo.

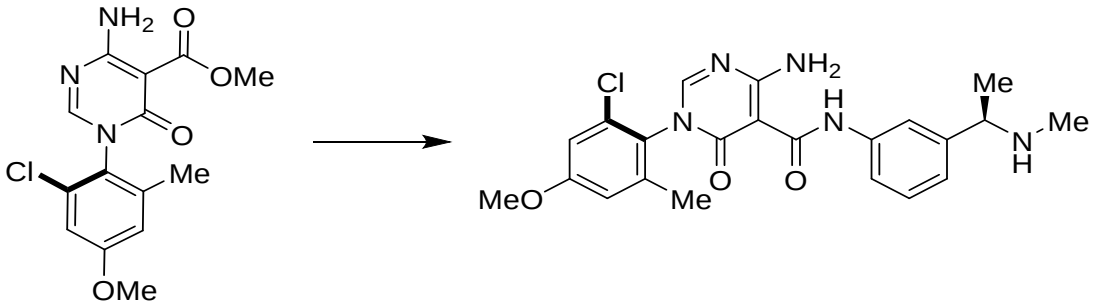
El compuesto del título se preparó en forma de un aceite (40m mg, 43 %) a partir de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-(2-cloro-6-hidroxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Paso 4) usando un método análogo al descrito para el Intermedio B7, Paso 2. LCMS m/z = 296 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1. Síntesis de (S)-4-amino-N-(3-(1-amino-2-metoxietil)fenil)-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenill)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Se añadió $AlMe_3$ (2 M en tolueno, 69,5 µL) a una mezcla de 4-amino-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B4, 15 mg, 0,046 mmol) y (S)-3-(1-amino-2-metoxietil)anilina (Intermedio A1, 10,78 mg, 0,065 mmol) en tolueno (3 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se trató con H_2O (0,2 mL) y TFA (0,2 mL) a 0 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-2 (MeCN al 10-45 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9,4 mg, 44 %). LCMS m/z = 458 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,80 (s, 1H), 10,07 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,55 (dd, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 2. Síntesis de (R)-4-amino-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-N-(3-(1-(metilamino)etil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

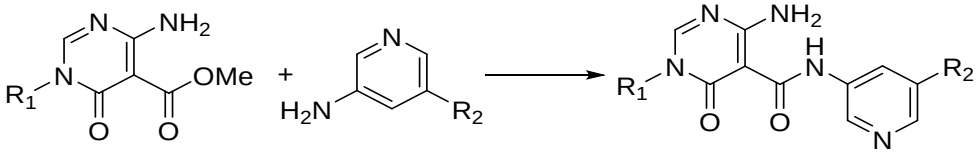


Se añadió $AlMe_3$ (2 M en tolueno, 46,3 µL) a una solución de 4-amino-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metil-fenil)-6-oxo-pirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B4, 10 mg, 0,031 mmol) y (R)-3-(1-(metilamino)etil)anilina (Intermedio A2, 6,96 mg, 0,0463 mmol) en tolueno (1 mL) y THF (0,5 mL) a

0 °C bajo N_2 y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa de NaOH al 10 % (5 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 5-45 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (8,1 mg, 53 %) en forma de un aceite amarillo. LCMS m/z = 442 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,96 (s, 1H), 9,67 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,63-7,63 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,74-3,65 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,29 (d, 3H).

Ejemplo 3-32.

Los compuestos del título se prepararon usando un método al descrito para el Ejemplo 1



Intermedio B Intermedio A Ejemplo

Ejemplo n.°	Nombre, Reactivos, HPLC, Datos
3	(R)-4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metilfenil)-N-(3-(1-(metilamino)etil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B3, Intermedio A2 HPLC-1 (MeCN al 10-44 %); sólido amarillo pálido (4,4 mg, 10 %); LCMS m/z = 413 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,91 (s, 1H), 9,68 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,33-8,31 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 2,19 (d, 6H, J), 1,29 (d, 3H).
4	(R)-4-amino-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-N-(5-(1-((metil-d3)amino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-N-(5-(1-((metil-d3)amino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B4, Intermedio A54 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (29,9 mg, 49 %); LCMS m/z = 446 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,98 (s, 1H), 9,98 (br d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,31-8,37 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,06 (br d, 1H), 3,94 (q, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,58 (d, 3H).
5	4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(5-((etilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B9, Intermedio A12 HPLC-1 (MeCN al 3-35 %); sólido blanco (2,5 mg, 9 %); LCMS m/z = 433 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,78 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 6,06

	(s, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,87 (q, 2H), 1,26 (t, 3H).
6	Trifluoroacetato de (R)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(3-fluoro-5-(1-(metilamino)etil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B9, Intermedio A67 HPLC-10 (MeCN al 20-50 %); sólido blanco (19,4 mg, 23 %); LCMS m/z = 450 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 12,02 (s, 1H), 9,53 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,82 (dt, 1H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,20 (q, 1H), 2,36 (t, 3H), 1,43 (d, 3H).
7	(S)-4-amino-N-(3-(1-amino-2-metoxietil)fenil)-1-((S)-2-cloro-6-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B48, Intermedio A1 HPLC-1 (MeCN al 1-45 %); sólido blanco (3,4 mg, 14 %); LCMS m/z = 464 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,57 (s, 1H), 10,12 (d, 1H), 7,84-7,69 (m, 3H), 7,69-7,57 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,86-6,45 (m, 1H), 6,10 (d, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,39 (s, 3H).
8	(R)-4-amino-N-(3-(1-aminoetil)fenil)-1-((S)-2-cloro-4-ciano-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B13, Intermedio A: (R)-3-(1-aminoetil)anilina HPLC-2 (8-40 %); sólido amarillo pálido (3,8 mg, 9 %); LCMS m/z = 406 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,78 (s, 1H), 9,71 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,11 (q, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,33 (d, 3H).
9	(R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-cianofenil)-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-cianofenil)-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B14, Intermedio A14 HPLC-2 (MeCN al 20-60 %); sólido blancuzco (19,4 mg, 58 %); LCMS m/z = 458 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,75 (s, 3H) 2,55 (s, 3H) 4,18-4,25 (m, 1H) 6,23-6,28 (m, 1H) 7,73 (s, 1H) 7,88 (s, 2H) 8,37 (s, 1H) 8,57 (s, 1H) 8,64 (d, 1H) 10,07 (d, 1H) 11,70 (s, 1H).
10	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil)-N-(5-((etilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B45, Intermedio A12 HPLC-2 (MeCN al 3-33 %); aceite incoloro (6,8 mg, 20 %); LCMS m/z = 499 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,76 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,79 (d, 1H),

	8,68 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,50 (t, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,58-2,56 (m, 2H), 1,04 (t, 3H).
11	4-amino-1-((S)-2-cloro-4-(difluorometil)-6-metilfenil)-N-(3-((etilamino)metil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B46, Intermedio A41 HPLC-1 (MeCN al 20-50 %); sólido blanco (20,9 mg, 47 %); LCMS m/z = 462 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,66 (s, 1H), 10,05 (br d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (br d, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,12 (br d, 1H), 6,80-6,51 (m, 1H), 6,07 (br d, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,84 (q, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,19 (t, 3H).
12	(R)-4-amino-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1-(2,4,6-triclorofenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1-(2,4,6-triclorofenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B15, Intermedio A14 HPLC-2 (MeCN al 5-35 %); sólido blanco (12 mg, 28 %); LCMS m/z = 468 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,63 (s, 1H), 9,99-9,98 (m, 1H), 8,60 (br d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (br s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 6,13 (br s, 1H), 3,73 (br d, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,39 (br d, 3H).
13	(S)-4-amino-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1-(2,4,6-triclorofenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1-(2,4,6-triclorofenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B15, Intermedio A15 HPLC-1 (10-30); sólido blanco (9,3 mg, 15 %); LCMS m/z = 468 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,43-1,47 (m, 1H) 1,51 (d, 3H) 2,21 (d, 1H) 2,28 (s, 1H) 2,35-2,43 (m, 3H) 2,44-2,48 (m, 1H) 2,78-3,23 (m, 6H) 3,82-3,91 (m, 1H) 6,16-6,39 (m, 1H) 7,13-7,17 (m, 1H) 7,25-7,28 (m, 1H) 7,34-7,41 (m, 1H) 7,47-7,53 (m, 1H) 7,58-7,63 (m, 1H) 7,71-7,78 (m, 1H) 8,24-8,36 (m, 2H) 8,67-8,72 (m, 1H) 9,98-10,14 (m, 1H) 11,74 (s, 1H) 11,85 (d, 1H) 11,96-12,01 (m, 1H).
14	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometil)fenil)-N-(5-((etilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B16, Intermedio A12 HPLC-2 (MeCN al 3-33 %); sólido naranja (8,1 mg, 24 %); LCMS m/z = 483 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,73 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 3H), 7,16 (t, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,58-2,56 (m, 2H), 1,04 (t, 3H).
15	4-amino-N-(5-(2-aminopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida

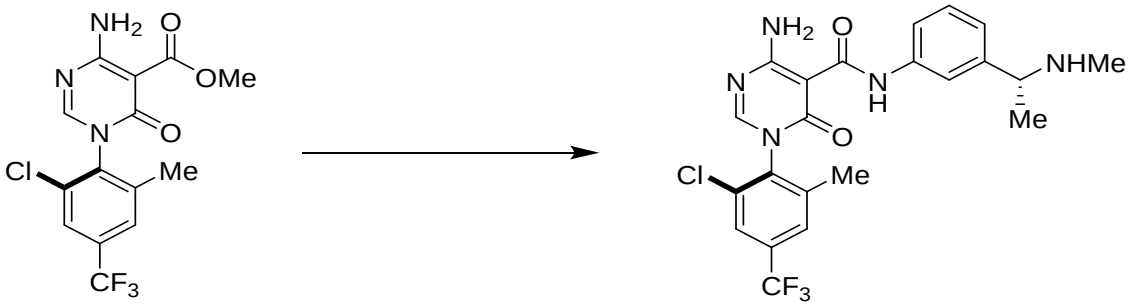
	Intermedio B19, Intermedio A52 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido amarillo (25,2 mg, 90 %); LCMS m/z = 476 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,78 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 6,57 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,66 (s, 6H).
16	(R)-4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-N-(5-(1-((metil-d3)amino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-N-(5-(1-((metil-d3)amino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B47, Intermedio A54 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (34,6 mg, 64 %); LCMS m/z = 484 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,84 (s, 1H), 10,06 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,03 (q, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,64 (d, 3H).
17	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((etilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A12 HPLC-2 (MeCN al 3-35 %); sólido blanco 2,1 mg, 5 %); LCMS m/z = 463 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,74 (s, 1H), 9,92 (d, 1H), 8,58 (d), 8,31 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,66-7,65 (m, 1H), 6,99-6,98 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,72 (q, 2H), 1,18 (t, 3H).
18	(S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A14 HPLC-11 (MeCN al 20-50 %); sólido blanco (8,8 mg, 31 %); LCMS m/z = 463 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,79 (s, 1H), 10,06 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,22 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,69 (q, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,38 (d, 3H).
19	(R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A15 HPLC-2 (MeCN al 5-40 %); sólido blanco (21,2 mg, 56 %); LCMS m/z = 463 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,90 (s, 1H), 10,00 (d, 1H), 8,67 (d, 1H),

	8,49 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,15 (d, 1H), 4,00 (q, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,61 (d, 3H).
20	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((isopropilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A25 HPLC-2 (MeCN al 5-35 %); sólido blanco (38,8 mg, 50 %); LCMS m/z = 477 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,83 (s, 1H), 10,00 (br d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,11 (br d, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,02 (td, 1H), 1,22 (d, 6H).
21	4-amino-N-(5-(1-aminociclopentil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A39 HPLC-3 (MeCN al 15-40 %); sólido amarillo (7,2 mg, 18 %); LCMS m/z = 489 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,78 (s, 1H), 10,08 (d, 1H), 8,79-8,71 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,08 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,09-1,91 (m, 8H).
22	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-N-(5-((etilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B23, Intermedio A12 HPLC-1 (MeCN al 5-45 %); sólido blanco (75 mg, 80 %); LCMS m/z = 503 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,67 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,45-8,34 (m, 3H), 7,85 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,84 (q, 2H), 1,22 (t, 3H).
23	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-N-(5-(((2-hidroxietil)amino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B23, Intermedio A71 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (35,3 mg, 39 %); LCMS m/z = 518 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,69 (s, 1H) 10,02 (br d, 1H) 8,57 (br s, 1H) 8,44 (br s, 1H) 8,35 (br s, 1H) 7,83 (s, 2H) 7,72 (s, 1H) 6,38 (br d, 1H) 4,07 (br s, 2H) 3,79 (br s, 2H) 2,99 (br s, 2H).
24	(R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B30, Intermedio A15 HPLC-1 (MeCN al 5-40 %); sólido blanco (22,7 mg, 38 %) LCMS m/z = 477 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,84 (s, 1H), 10,02 (d,

	1H,), 8,67 (d, 1H), 8,27 (dd, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,18 (d, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,85 (q, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,51-1,43 (m, 6H).
25	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-N-(5-(((2-metoxietil)amino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B30, Intermedio A73 HPLC-3 (MeCN al 5-45 %); sólido blanco (13,1 mg, 31 %); LCMS m/z = 507 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,48 (t, 3H), 2,82 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,53 (t, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 6,02 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 10,05 (d, 1H), 11,79 (s, 1H).
26	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-N-(5-(((2-hidroxietil)amino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B30, Intermedio A71 HPLC-1 (MeCN al 10-40 %); sólido blanco (28,3 mg, 46 %); LCMS m/z = 493 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,87 (s, 1H), 9,93 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,21 (d, 1H) 4,00 - 4,17 (m, 4H) 3,78 (s, 2H) 2,99 (s, 2H) 1,47 (t, 3H).
27	(R)-4-amino-N-(7-amino-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(7-amino-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B22, Intermedio A43 HPLC-1 (MeCN al 1-35 %); sólido blanco (10,8 mg, 38 %); LCMS m/z = 449 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,78 (s, 1H), 9,93 (br d, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,02 (br d, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,10-2,97 (m, 1H), 2,93-2,78 (m, 1H), 2,19 (d, 8H), 1,55 (s, 3H).
28	5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridazin-3-carboxamida Intermedio B30, Intermedio A59 HPLC-1 (MeCN al 20-50 %); sólido amarillo (2,9 mg, 4,8 %); LCMS m/z = 464 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,26 (s, 1H), 9,90 (d, 1H), 9,43 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,21-6,13 (m, 1H), 5,71 (d, 1H), 4,10 (q, 2H), 1,47 (t, 3H).
29	5-(4-amino-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridazin-3-carboxamida Intermedio B25, Intermedio A59 HPLC-3 (MeCN al 15-45 %); sólido blanco (5,4 mg, 9 %); LCMS m/z = 424 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1,32-1,36 (m, 3H), 2,04 (s, 6H), 4,06 (q,

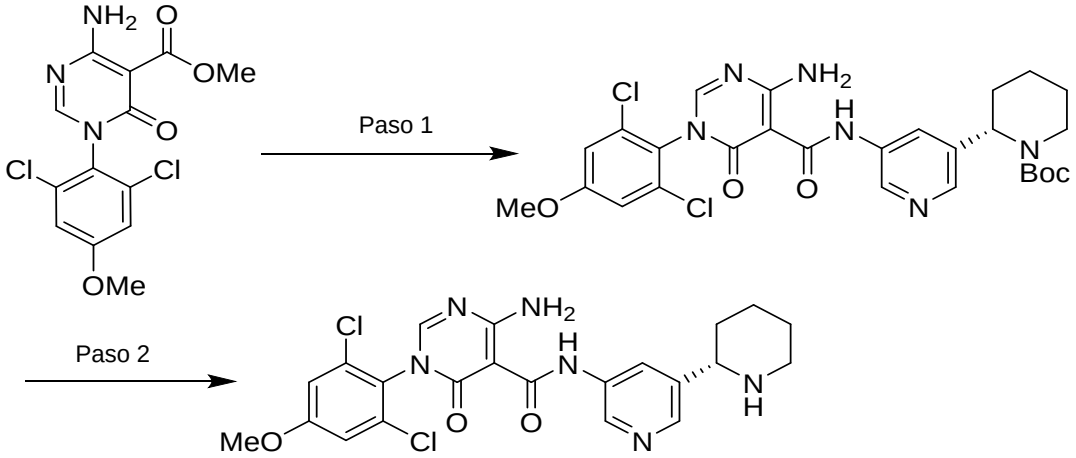
	2H), 6,81 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,66-8,76 (m, 2H), 9,31 (d, 1H), 9,39 (d, 1H), 12,51 (s, 1H).
30	5-(4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridazin-3-carboxamida Intermedio B22, Intermedio A59 HPLC-3 (MeCN al 20-45 %); sólido blanco (10,4 mg, 23 %); LCMS m/z = 424 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 2,09 (s, 6H), 3,33 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 9,31 (d, 1H), 9,41 (d, 1H), 12,47 (s, 1H).
31	(R)-4-amino-N-(5-(2-amino-1-metoxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(2-amino-1-metoxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A26 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (51,9 mg, 64 %); LCMS m/z = 493 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,83 (s, 1H), 9,93 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,47-8,43 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,24 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (s, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,59 (s, 3H).
32	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((1R,3aS,6aR)-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((1S,3aR,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A47 HPLC-1 (MeCN al 1-50 %); sólido blanco (33,3 mg, 71 %); LCMS m/z = 515 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,87 (s, 1H), 9,63 (d, 1H), 8,75-8,69 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,62 (d, 2H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,39 (q, 1H), 1,69-1,48 (m, 6H).

Ejemplo 33. Síntesis de 4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-N-(3-((R)-1-(metilamino)etil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Se añadió $AlMe_3$ (2 M en tolueno, 104 µL) a una solución de 4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B47, 25 mg, 0,069 mmol) y (R)-3-(1-(metilamino)etil)anilina (Intermedio A2, 20,77 mg, 0,138 mmol) en tolueno (2 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 40 °C durante 0,5 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución saturada de NaOH (5 mL) 0,2 M a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 10-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,2 mg, 9,7 %). LCMS m/z = 480 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,59 (s, 1H), 10,06 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,65-7,62(m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 3,83 (q, 1H), 2,27 (d, 6H), 1,50 (d, 3H).

Ejemplo 34. Síntesis de (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



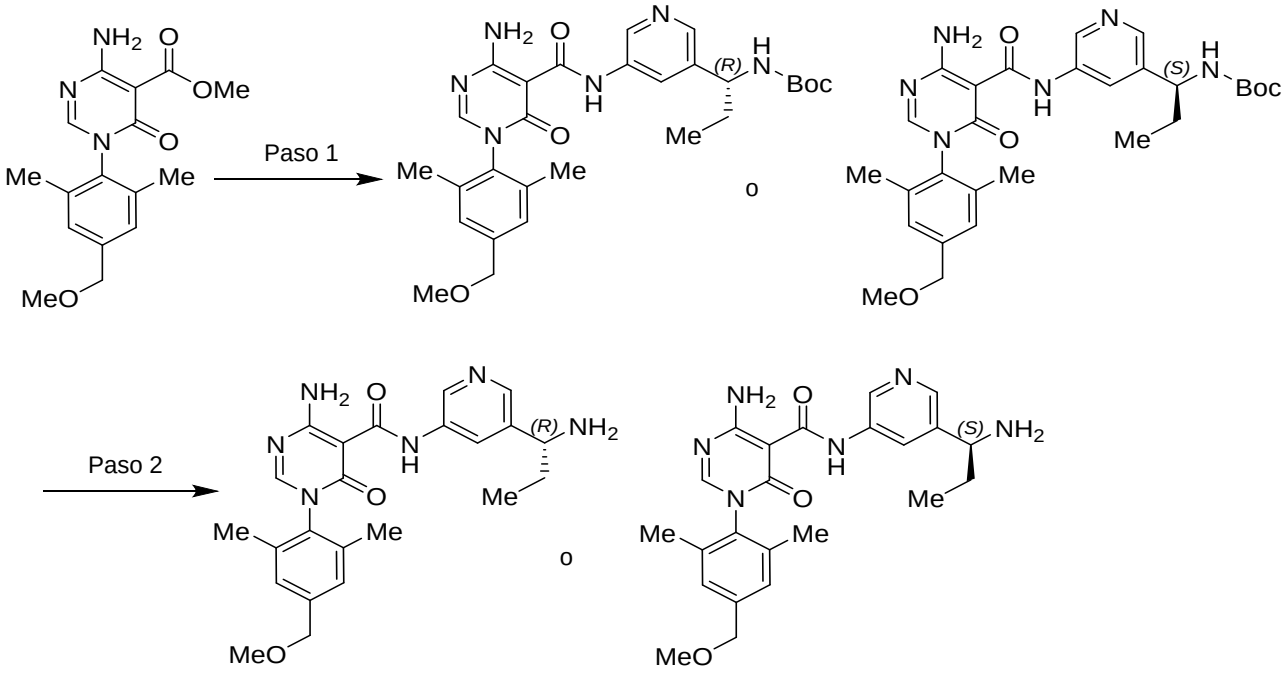
Paso 1. Síntesis de (S)-2-(5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

A una mezcla de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B10, 30 mg, 0,087 mmol) y (S)-2-(5-aminopiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Intermedio A5, 48,4 mg, 0,174 mmol) en tolueno (2 mL) se añadió $AlMe_3$ (2 M en tolueno, 130 µL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y luego a 100 °C durante 0,5 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución aq. de NaOH 1 N (4 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (4x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite negro (40 mg, crudo) que se usó sin purificación adicional. LCMS m/z = 589 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

(S)-2-(5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 1, 40 mg, 0,068 mmol) se disolvió en DCM (1 mL) y TFA (1 mL) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 1-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16,5 mg, 45 %). LCMS m/z = 489 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,78 (s, 1H), 10,03 (br d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,00 (br d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,19 (br d, 1H), 2,87-2,70 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 3H), 1,57-1,46 (m, 1H).

Ejemplo 35. Síntesis de (R)-4-amino-N-(5-(1-aminopropil)piridin-3-il)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminopropil)piridin-3-il)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de (R)-(1-(5-(4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo o (S)-(1-(5-(4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo

A una solución de 4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenill)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B22, 30 mg, 0,095 mmol) y (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo (Intermedio A8, 47,52 mg, 0,189 mmol) en tolueno (4 mL) se añadió $AlMe_3$ (2 M, 141 µL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de H_2O (0,20 mL) y TFA (0,20 mL) a 0°C y luego la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (40,00 mg, crudo). LCMS

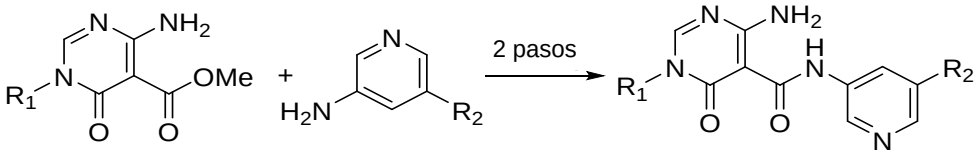
m/z = 537 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (R)-4-amino-N-(5-(1-aminopropil)piridin-3-il)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminopropil)piridin-3-il)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida

Una solución de (R)-(1-(5-(4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo o (S)-(1-(5-(4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)propil)carbamato de tert-butilo (Paso 1, 40 mg, 0,075 mmol) en TFA (0,50 mL) y DCM (1,50 mL) se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida bajo N_2 y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 20-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10 mg, 27 %). LCMS m/z = 537 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0,85 (t, 3 H) 1,74-1,89 (m, 2 H) 2,18 (d, 6 H) 3,45 (s, 3 H) 3,93 (t, 1 H) 4,46 (s, 2 H) 6,04-6,15 (m, 1 H) 7,21 (s, 2 H) 7,73 (s, 1 H) 8,23 (d, 2 H) 8,59 (s, 1 H) 9,84 (d, 1 H) 12,02 (s, 1 H).

Ejemplo 36-173

El compuesto del título se preparó a partir de la amina y éster apropiados usando un método de 2 pasos análogo al descrito para el Ejemplo 35.



Ejemplo n.°	Estructura, Reactivos, HPLC, Datos
36	(S)-4-amino-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-6-oxo-N-(3-(pirrolidin-2-il)fenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B4, Intermedio A61 HPLC-2 (MeCN al 5-35 %); sólido amarillo pálido (25,8 mg, 57 %); LCMS m/z = 454 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,80 (s, 1H), 10,00 (d, 1H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,37 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,36-3,04 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,15-1,91 (m, 3H).
37	(S)-4-amino-1-(2-cloro-4-fluoro-6-metilfenil)-6-oxo-N-(3-(pirrolidin-2-il)fenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B44, Intermedio A61 HPLC-1 (MeCN al 10-50 %); sólido naranja (8,6 mg, 42 %); LCMS m/z = 442 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,69 (s, 1H), 10,14 (br.s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67-7,53 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 5,96 (br.s, 1H), 4,40-4,00 (m, 1H), 3,30-3,17 (m, 1H), 3,15-2,97 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,38-1,18 (m, 1H).

38	4-amino-N-(3-(1-aminociclobutil)fenil)-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B4, Intermedio A70 HPLC-1 (MeCN al 20-60 %); sólido blanco (28,2 mg, 44 %); LCMS m/z = 455 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,76 (s, 1H), 9,91 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,82 (br s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,53 (s, 2H), 2,41 (br dd, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,12 (d, 1H), 1,83-1,68 (m, 1H).
39	(S)-4-amino-1-(2-cloro-4-fluoro-6-metilfenil)-6-oxo-N-(3-(pirrolidin-2-il)fenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B44, Intermedio A61 HPLC-1 (MeCN al 10-45 %); sólido amarillo pálido (21 mg, 52 %); LCMS m/z = 442 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,59 (s, 1H), 10,03 (br d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,04 (br d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,11 (br t, 1H), 3,16-3,09 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,94-1,64 (m, 3H).
40	(S)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-N-(5-(pirrolidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B9, Intermedio A13 HPLC-1 (MeCN al 10-44 %); sólido blanco (85,1 mg, 94 %); LCMS m/z = 445 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,77 (s, 1H), 9,95 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51-8,50 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37-8,29 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 6,61-6,19 (m, 1H), 4,49 (t, 1H), 3,42-3,19 (m, 2H), 2,37 (d, 1H), 2,25-2,00 (m, 3H).
41	(S)-4-amino-1-((S)-2-cloro-4-ciano-6-metilfenil)-6-oxo-N-(3-(piperidin-2-il)fenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-1-((S)-2-cloro-4-ciano-6-metilfenil)-6-oxo-N-(3-(piperidin-2-il)fenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B13, Intermedio A20 HPLC-2 (MeCN al 3-33 %); sólido blanco (4,6 mg, 25 %); LCMS m/z = 463 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,55 (s, 1H), 10,13 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,74 (dt, 1H,), 2,32 (s, 3H), 1,93-1,82 (m, 3H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,50 (dd, 1H).
42	(S)-4-amino-N-(3-(1-amino-2-metoxietil)fenil)-1-((S)-2-cloro-4-ciano-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B13, Intermedio A1 HPLC-1 (MeCN al 5-40 %); sólido blanco (3,9 mg, 18 %); LCMS m/z = 453

	$[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,54 (s, 1H), 10,09 (br d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 3,56-3,49 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,21 (d, 1H).
43	(S)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-cianofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-cianofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B14, Intermedio A16 HPLC-2 (MeCN al 5-35 %); sólido blanco (11,3 mg, 69 %); LCMS m/z = 444 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,65 (s, 1H), 9,71 (br d, 1H), 8,86 (br d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,54-8,40 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 4,06 (q, 1H), 1,29 (d, 3H).
44	(S)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-cianofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-cianofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B14, Intermedio A22 HPLC-1 (MeCN al 10-45 %); sólido blanco (6,4 mg, 46 %); LCMS m/z = 474 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_3): 8,85-8,82 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 4,52 (br dd, 1H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,45 (s, 3H).
45	(S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metilfenil)-6-oxo-N-(5-(pirrolidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B12, Intermedio A13 HPLC-2 (MeCN al 5-35 %); sólido blanco (19,4 mg, 86 %); LCMS m/z = 459 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,78 (s, 1H), 10,01 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,23-8,27 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 6,16 (d, 1H), 4,31 (t, 1H), 3,20-3,31 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,24-2,33 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 2H).
46	(S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B45, Intermedio A5 HPLC-1 (MeCN al 30-80 %); sólido blanco (18,1 mg, 56 %); LCMS m/z = 525 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,90 (s, 1H), 9,82 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 6,81-6,43 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,13 (q, 1H), 2,06-1,90 (m, 3H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H).
47	(R)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-

	(5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B45, Intermedio A22 HPLC-2 (MeCN al 5-35 %); sólido blanco (10,7 mg, 58 %); LCMS m/z = 515 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,76 (s, 1H), 9,66 (br d, 1H), 8,80-8,73 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,67-7,30 (m, 1H), 4,10 (br s, 1H), 3,41 (br s, 2H), 3,25 (s, 3H).
48	(S)-4-amino-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1-(2,4,6-triclorofenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B15, Intermedio A5 HPLC-1 (MeCN al 5-40 %); sólido blanco (43,9 mg, 95 %); LCMS m/z = 495 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,70 (s, 1H), 10,01 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (d, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,22 (d, 1H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,01-1,85 (m, 3H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,63-1,49 (m, 1H).
49	(R)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)-6-oxo-1-(2,4,6-triclorofenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)-6-oxo-1-(2,4,6-triclorofenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B15, Intermedio A22 HPLC-4 (MeCN al 1-40 %); sólido amarillo (9,2 mg, 26 %); LCMS m/z = 484 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,67 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,30-8,36 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 6,14 (d, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,48-3,57 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,38-3,40 (m, 3H).
50	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-6-oxo-1-(2,4,6-triclorofenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-6-oxo-1-(2,4,6-triclorofenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B15, Intermedio A16 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); aceite amarillo (16,4 mg, 50 %); LCMS m/z = 453 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,61 (s, 1 H), 9,97 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,10-8,17 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,14 (q, 1H), 1,38 (d, 3H).
51	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B11, Intermedio A16 HPLC-1 (MeCN al 10-40 %); sólido amarillo (18,1 mg, 40 %); LCMS m/z = 475 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0,82-0,86 (m, 2 H), 0,88 (d, 2H), 1,52 (d, 3H),

	3,79 (tt, 1H), 4,27 (dd, 1H), 6,12-6,37 (m, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,56 (s, 1H), 9,89 (d, 1H), 11,81 (s, 1H).
52	4-amino-N-(5-(aminometil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B11, Intermedio A50 HPLC-3 (MeCN al 15-45 %); sólido blanco (7 mg, 17 %); LCMS m/z = 461 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,84-11,72 (m, 1H), 9,96-9,78 (m, 1H), 8,56-8,44 (m, 1H), 8,32-8,20 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,52-6,16 (m, 1H), 4,16-3,84 (m, 2H), 3,76 (d,1H), 0,92-0,86 (m, 2H), 0,84 (s, 2H).
53	(R)-4-amino-N-(5-(azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B18, Intermedio A29 HPLC-4 (MeCN al 1-35 %); sólido blanco (12,8 mg, 42 %); LCMS m/z = 463 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,06 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 3,95-4,01 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,15 (d, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 2,15 (s, 6H), 2,01 (s, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,78 (s, 2H), 1,61-1,71 (m, 2H).
54	(S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometil)fenil)-6-oxo-N-(3-(pirrolidin-2-il)fenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B16, Intermedio A61 HPLC-1 (MeCN al 10-50 %); sólido blanco (3,4 mg, 16 %); LCMS m/z = 494 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,56 (s, 1H), 10,15 (d, 1H), 7,81-7,69 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (br d, 1H), 6,93-6,50 (m, 1H), 6,10 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,43-3,09 (m, 2H), 2,39-2,22 (m, 1H), 2,20-1,88 (m, 3H).
55	(S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometil)fenil)-6-oxo-N-(5-(pirrolidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B16, Intermedio A13 HPLC-1 (MeCN al 10-50 %); sólido blanco (3,4 mg, 20 %); LCMS m/z = 495 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,75 (s, 1H), 9,67 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,36-6,96 (m, 1H), 4,28 (t, 1H), 3,21-3,00 (m, 2H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 1H).
56	(S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometil)fenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B16, Intermedio A5 HPLC-1 (MeCN al 1-50 %); sólido blanco (21,2 mg, 84 %); LCMS m/z = 509

	$[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,66 (s, 1H), 10,07 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,40-8,32 (m, 3H), 7,71 (d, 3H), 6,84-6,54 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,79 (td, 1H), 2,07-1,61 (m, 6H), 1,60-1,46 (m, 1H).
57	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B16, Intermedio A17 HPLC-1 (MeCN al 3-33 %); sólido blanco (12,4 mg, 68 %); LCMS m/z = 469 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,74 (s, 1 H) 9,68 (br d, 1H) 8,83 (br d, 1H) 8,75 (d, 1H) 8,49 (s, 1 H) 8,27-8,34 (m, 1 H) 6,96-7,37 (m, 1 H) 4,11 (q, 1H) 1,31 (d, 3H).
58	(R)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B16, Intermedio A22 HPLC-2 (MeCN al 1-35 %); sólido amarillo (9,2 mg, 50 %); LCMS m/z = 499 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): 8,83 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,06-6,77 (m, 1H), 4,39 (t, 1H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,42 (s, 3H).
59	(R)-N-(5-(1,4-oxazepan-3-il)piridin-3-il)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-N-(5-(1,4-oxazepan-3-il)piridin-3-il)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B16, Intermedio A27 HPLC-3 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (25,1 mg, 91 %); LCMS m/z = 525 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,60 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,29-8,14 (m, 2H), 7,68-7,60 (m, 3H), 6,61 (t, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,88 (d, 2H), 3,76-3,76 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,13-1,87 (m, 2H).
60	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-N-(5-((etilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B19, Intermedio A24 HPLC-1 (MeCN al 15-45 %); sólido amarillo (14,7 mg, 44 %); LCMS m/z = 477 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10,05-9,94 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 5,97 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,60 (d, 2H), 1,05 (t, 3H).

61	(S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B19, Intermedio A5 HPLC-1 (MeCN al 10-40 %); sólido amarillo (4,2 mg, 30 %); LCMS m/z = 503 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,87 (s, 1H), 9,88 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 6,09 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 4H), 1,69-1,55 (m, 1H).
62	(R)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B19, Intermedio A22 HPLC-1 (MeCN al 10-40 %); sólido blanco (18,3 mg, 50 %); LCMS m/z = 493 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,80 (s, 1H), 9,83 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 6,40 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,73 (t, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,39 (s, 3H).
63	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-N-(5-(((2-hidroxietil)amino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B19, Intermedio A71 HPLC-1 (MeCN al 1-30 %); sólido amarillo (16,3 mg, 72 %); LCMS m/z = 493 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,79 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,94 (s, 2H).
64	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-N-(5-((isopropilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B19, Intermedio A25 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (28,3 mg, 67 %); LCMS m/z = 491 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,66 (s, 1H), 9,95 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 6,03 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,88 (td, 1H), 1,08 (d, 6H).
65	4-amino-N-(5-(1-aminociclobutil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B19, Intermedio A51 HPLC-1 (MeCN al 15-45 %); goma amarilla (11,2 mg, 30 %); LCMS m/z = 489 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,93 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,47 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,71 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,39 (s, 3H),

	2,66-2,59 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H).
66	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B19, Intermedio A17 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido amarillo (11,4 mg, 30 %); LCMS m/z = 463 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,67 (s, 1H), 9,94 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 6,02 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,15 (d, 1H), 3,40 (s, 3H), 1,43-1,38 (m, 3H).
67	(S)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B19, Intermedio A16 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido amarillo (11,4 mg, 31 %); LCMS m/z = 463 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,77 (s, 1H), 9,87 (d, 1H), 8,64-8,43 (m, 1H), 8,40-8,16 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,28 (s, 3H), 6,39-6,24 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,43-4,27 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).
68	(S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-N-(5-(2-metoxi-1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-N-(5-(2-metoxi-1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B19, Intermedio A23 HPLC-1 (MeCN al 15-55 %); sólido blanco (16,5 mg, 36 %); LCMS m/z = 507 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,82 (s, 1H), 10,02 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,41 (s, H), 8,33 - 8,38 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,98-4,16 (m, 1H), 3,70-3,79 (m, 2H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).
69	(R)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-etoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-etoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B19, Intermedio A10 HPLC-1 (MeCN al 20-60 %); sólido blanco (15,3 mg, 40 %); LCMS m/z = 507 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,80 (s, 1H), 9,94 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,36 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,34 (dd, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,57 (ddd, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,21 (t, 3H).
70	(R)-4-amino-N-(5-(1-amino-3,3-difluoropropil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-

	(metoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-3,3-difluoropropil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(metoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B19, Intermedio A44 HPLC-1 (MeCN al 5-35 %); sólido blanco (24,7 mg, 53 %); LCMS m/z = 513 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,83 (s, 1H), 10,04 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 6,18 (d, 1H), 5,93 (tt, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,26 (dd, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,27-2,18 (m, 2H).
71	(R)-4-amino-1-((S)-2-cloro-4-etoxi-6-metilfenil)-N-(3-(1-(metilamino)etil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B5, Intermedio A2 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (50,2 mg, 70 %); LCMS m/z = 456 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,83 (s, 1H), 10,04 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 4,06 (q, 2H), 3,82 (q, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,44 (t, 3H).
72	(S)-4-amino-N-(3-(1-amino-2-metoxietil)fenil)-1-((S)-2-cloro-4-etoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B5, Intermedio A1 HPLC-1 (MeCN al 5-40 %); sólido amarillo pálido (7,9 mg, 11 %); LCMS m/z = 472 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,79 (s, 1H), 10,01 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,06 (q, 2H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,45 (t, 3H).
73	(S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-N-(5-(pirrolidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A13 HPLC-1 (MeCN al 10-50 %); sólido blanco (3,6 mg, 13 %); LCMS m/z = 475 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,90 (s, 1H), 9,63 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 4,32 (t, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,22-2,99 (m, 2H), 2,32-2,17 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,89-1,66 (m, 2H).
74	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A17 HPLC-1 (MeCN al 5-35 %); aceite amarillo (14,1 mg, 57 %); LCMS m/z = 449 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,83 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,72 (d, 2H),

	8,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 4,09 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,29 (d, 3H).
75	(R)-N-(5-(1,4-oxazepan-3-il)piridin-3-il)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-N-(5-(1,4-oxazepan-3-il)piridin-3-il)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A27 HPLC-1 (MeCN al 5-40 %); sólido blanco (11,8 mg, 28 %); LCMS m/z = 505 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,71 (s, 1H), 9,95 (br d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 5,97 (br d, 1H), 3,95-3,84 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,14 (dt, 1H), 2,94 (ddd, 1H), 1,92-1,89 (m, 2H).
76	(S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(6-fluoro-5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(6-fluoro-5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A21 HPLC-2 (MeCN al 5-40 %); sólido blanco (30 mg, 65 %); LCMS m/z = 507 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,75 (s, 1H), 9,97 (br d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,30-8,27 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,14 (br d, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,27 (br d, 1H), 2,83 (td, 1H), 1,91 (br d, 2H, J = 10,4 Hz), 1,70-1,50 (m, 4H).
77	(S)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A22 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido amarillo (57,7 mg, 79 %); LCMS m/z = 479 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,83 (s, 1H), 9,63 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,37 (s, 2H), 4,08 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,38 (d, 2H), 3,24 (s, 3H).
78	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2R,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2R,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2S,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A35 HPLC-1 (MeCN al 15-55 %); sólido blanco (50,5 mg, 93 %); LCMS m/z = 489 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,80 (s, 1H), 9,99 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,39-

	8,25 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,15 (d, 1H), 4,40 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,61-3,46 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,82-1,61 (m, 1H), 1,29 (d, 3H).
79	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2R,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2S,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2R,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A38 HPLC-3 (MeCN al 30-65 %); sólido amarillo (8,8 mg, 17 %); LCMS m/z = 489 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,11 (s, 1H), 9,81 (d, 1H), 8,80-9,05 (m, 1H), 8,40-8,63 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 6,98-7,10 (m, 2H), 6,15 (d, 1H), 4,80-4,99 (m, 1H), 3,85-4,00 (m, 4H), 2,39-2,52 (m, 2H), 2,27-2,38 (m, 1H), 1,76-1,96 (m, 1H), 1,44 (d, 3H).
80	(R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-(2-metoxi-1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-(2-metoxi-1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A23 HPLC1-1 (MeCN al 05-36 %); sólido blanco (45,5 mg, 71 %); LCMS m/z = 493 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,79 (s, 1H), 10,06 (br d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,14 (t, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (dd, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).
81	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2R,6S)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2S,6R)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2R,6R)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2S,6S)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A33 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (33 mg, 98 %); LCMS m/z = 503 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,79 (s, 1H), 9,99 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,41-8,39 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,42-3,38 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 3H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,51-1,47 (m, 1H),

	1,27 (d, 3H).
82	(R)-4-amino-N-(5-(1-amino-3,3-difluoropropil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-3,3-difluoropropil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A44 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (22,1 mg, 39 %); LCMS m/z = 499 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,86 (s, 1H), 9,98 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,32-8,21 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,08-5,74 (m, 1H), 4,26 (t, 1H), 3,88 (d, 3H), 2,36-2,24 (m, 2H).
83	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2R,6R)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2S,6S)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2R,6S)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2S,6R)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A32 HPLC-1 (MeCN al 5-35 %); sólido blanco (18,6 mg, 39 %); LCMS m/z = 503 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,05 (d, 3H), 1,21-1,29 (m, 1H), 1,47-1,63 (m, 2H), 1,67 (d, 1H), 1,79 (d, 1H), 1,87-1,93 (m, 1H), 2,83-2,90 (m, 1H) 3,73-3,79 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,06 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 10,04 (d, 1H), 11,76 (s, 1H).
84	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2R,6R)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2S,6S)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2R,6S)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2S,6R)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A31 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (20,6 mg, 50 %); LCMS m/z = 503 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,79 (s, 1H), 10,01 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,39 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,10 (d, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,45-3,33 (m, 1H), 2,03-1,87 (m, 3H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 1H), 1,27 (d, 3H).
85	(R)-4-amino-N-(5-(1-amino-3,3-difluoropropil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-

	metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-3,3-difluoropropil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A44 HPLC-1 (MeCN al 10-40 %); sólido blanco (8,7 mg, 23 %); LCMS m/z = 499 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,86 (s, 1H), 10,01 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,06-6,03(m, 1H), 5,94-5,75 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 2H).
86	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-propoxifenil)-N-(5-((etilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B7, Intermedio A24 HPLC-3 (MeCN al 5-35 %); sólido blanco (23,7 mg, 48 %); LCMS m/z = 491 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,73 (s, 1H), 9,93 (br.d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (br.s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,07 (br.d, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,64 (q, 2H), 1,77 (sxt, 2H), 1,08 (br.t, 3H), 0,98 (t, 3H).
87	4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-N-(5-((2R,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-N-(5-((2S,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-N-(5-((2R,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-N-(5-((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B24, Intermedio A37 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido amarillo (21,9 mg, 65 %); LCMS m/z = 487 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,82 (s, 1H), 10,03 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 6,10 (d, 1H), 4,44 (t, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,52-1,45 (m, 1H), 1,24 (d, 3H).
88	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminopropil)piridin-3-il)-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminopropil)piridin-3-il)-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B24, Intermedio A8 HPLC-1 (MeCN al 5-35 %); sólido blanco (22,5 mg, 34 %); LCMS m/z = 461 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,90 (s, 1H), 10,00 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 3,94 (t, 1H), 2,29 (d, 6H), 1,85-1,75 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

89	(R)-4-amino-N-(5-(azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B24, Intermedio A29 HPLC-1 (MeCN al 10-50 %); aceite marrón (32,2 mg, 63 %); LCMS m/z = 501 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,89 (s, 1H), 10,01 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,41-8,27 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 6,14 (d, 1H), 4,12-3,96 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 1H), 3,05-2,89 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 2H).
90	4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-N-(5-((2R,6S)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-N-(5-((2S,6R)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-N-(5-((2R,6R)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-N-(5-((2S,6S)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B24, Intermedio A31 HPLC-1 (MeCN al 10-40 %); sólido rosa (38,3 mg, 91 %); LCMS m/z = 491 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,28 (d, 3H), 1,42-1,57 (m, 1H), 1,66-1,84 (m, 2H), 1,84-2,00 (m, 3H), 2,27 (s, 6H), 3,41 (d, 1H), 4,18 (t, 1H), 6,03 (d, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,26-8,47 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 9,99 (d, 1H), 11,85 (s, 1H).
91	(R)-4-amino-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B25, Intermedio A4 HPLC-4 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (72 mg, 66 %); LCMS m/z = 463 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,07 (s, 1H), 9,85 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,35 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,32 (d, 1H), 4,04 (q, 2H), 3,81 (dd, 1H), 3,18 (d, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,92 (d, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,42 (t, 3H).
92	4-amino-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2R,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2S,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2R,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B25, Intermedio A37

	HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (23 mg, 35 %); LCMS m/z = 463 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,07 (s, 1H), 9,87 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,01 (d, 1H), 4,59 (t, 1H), 4,05 (q, 3H), 3,69 (d, 1H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,13 (d, 6H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 1H), 1,43 (t, 3H), 1,30 (d, 3H).
93	4-amino-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2R,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2S,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2R,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B25, Intermedio A38 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (29,6 mg, 90 %); LCMS m/z = 463 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,30 (d, 3 H), 1,47 (t, 3 H), 1,53-1,67 (m, 1 H), 1,88-2,02 (m, 1 H), 2,17 (s, 6 H), 2,21 (d, 1 H), 2,32-2,45 (m, 1 H), 3,59-3,69 (m, 1 H), 4,09 (q, 2 H), 4,53 (t, 1 H), 6,02 (d, 1 H), 6,77 (s, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,31-8,38 (m, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 9,94 (d, 1 H), 12,07 (s, 1 H).
94	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminobutil)piridin-3-il)-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B25, Intermedio A7 HPLC-1 (MeCN al 20-60 %); sólido blanco (19,8 mg, 30 %); LCMS m/z = 451 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,07 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31-8,21 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,20 (d, 1H), 4,05 (q, 3H), 2,13 (d, 6H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,43 (t, 3H), 1,31-1,14 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).
95	(R)-4-amino-N-(5-(azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B25, Intermedio A29 HPLC-1 (MeCN al 20-60 %); sólido blanco (19 mg, 38 %); LCMS m/z = 477 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,97 (s, 1 H), 9,83 (d, 1H), 8,52 (s, 1 H), 8,12-8,30 (m, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 6,66 (s, 2 H), 5,83 (d, 1H), 3,96-4,07 (m, 2 H), 3,91-3,95 (m, 1 H), 2,98-3,14 (m, 1 H), 2,82-2,93 (m, 1 H), 2,06 (s, 6 H), 1,90-2,02 (m, 2 H), 1,78-1,90 (m, 2 H), 1,53-1,75 (m, 4 H), 1,36 (t, 3H).
96	4-amino-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2R,6S)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2S,6R)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-

	carboxamida o 4-amino-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2R,6R)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2S,6S)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B25, Intermedio A31 HPLC-1 (MeCN al 10-40 %); sólido blanco (51 mg, 85 %); LCMS m/z = 477 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,96 (s, 1H), 9,83 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,29 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 5,90 (d, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,98 (q, 2H), 3,38-3,22 (m, 1H), 2,05 (s, 6H), 1,92-1,77 (m, 3H), 1,72-1,56 (m, 2H), 1,41 (d, 1H), 1,36 (t, 3H), 1,18 (d, 3H).
97	(R)-4-amino-1-(4-(difluorometil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B17, Intermedio A4 HPLC-1 (MeCN al 15-45 %); sólido blanco (33,6 mg, 81 %); LCMS m/z = 469 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,90 (s, 1H), 9,89 (d, 1H), 8,63-8,41 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 6,84-6,49 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,21 (d, 1H), 2,86 (dt, 1H), 2,25 (d, 6H), 2,04-1,89 (m, 3H), 1,88-1,69 (m, 2H), 1,65-1,48 (m, 1H).
98	(R)-4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B22, Intermedio A4 HPLC-1 (MeCN al 15-55 %); sólido blanco (21,8 mg, 81 %); LCMS m/z = 463 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,02 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,21 (s, 2 H) 6,03 (s, 1 H) 4,46 (s, 2 H) 3,83-3,96 (m, 1 H) 3,45 (s, 3 H) 3,16 (d, 1 H) 2,73-2,87 (m, 1 H) 2,18 (d, 6 H) 1,88-2,02 (m, 3 H) 1,68-1,85 (m, 2 H) 1,49-1,60 (m, 1 H).
99	4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((metilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B22, Intermedio A6 HPLC-1 (MeCN al 5-35 %); sólido blanco (34,6 mg, 64 %); LCMS m/z = 423 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,07 (s, 1H), 9,82 (br s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 8,31 (br s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,49 (br s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,98 (br s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,50 (br s, 3H), 2,15 (s, 6H).
100	(R)-4-amino-N-(5-(azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B22, Intermedio A30

	HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (20,5 mg, 55 %); LCMS m/z = 477 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,92 (s, 1H), 9,85 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 5,88 (d, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,89 (t, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,03-3,01 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,10 (s, 6H),1,95-1,91 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,71-1,50 (m, 4H).
101	4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2R,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2S,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2R,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B22, Intermedio A38 HPLC-1 (MeCN al 10-40 %); sólido blanco (31,7 mg, 77 %); LCMS m/z = 463 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,31 (d, 3H), 1,63-1,79 (m, 1H), 2,02-2,15 (m, 1H), 2,19 (d, 6H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,35-2,46 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,67-3,82 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,64 (dd, 1H), 6,02 (d, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,23-8,41 (m, 2H), 8,63 (d, 1H), 9,89 (d, 1H), 12,03 (s, 1H).
102	4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2R,6S)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2S,6R)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2R,6R)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2S,6S)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B22, Intermedio A34 HPLC-3 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (33,9 mg, 61 %); LCMS m/z = 477 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,27 (d, 3H), 1,49 (d, 1H), 1,67-1,80 (m, 2H), 1,88-2,07 (m, 3H), 2,17 (s, 6H), 3,45 (s, 3H), 4,18 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,91 (d, 1H) 12,00 (s, 1H).
103	4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2R,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2S,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-

	dimetilfenil)-N-(5-((2R,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B22, Intermedio A37 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido amarillo (57,9 mg, 85 %); LCMS m/z = 463 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,30 (d, 3H), 1,64-1,78 (m, 1H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,17 (d, 6H), 2,24-2,33 (m, 1H), 2,34-2,44 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,72-3,82 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,64 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,86 (d, 1H), 12,01 (s, 1H).
104	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B25, Intermedio A16 HPLC-1 (MeCN al 5-35 %); sólido blanco (10,2 mg, 25 %); LCMS m/z = 423 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,99 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,08 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,97 (q, 2H), 2,05(d, 6H), 1,41-1,33 (m, 6H).
105	4-amino-1-(4-(difluorometil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((metilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B17, Intermedio A56 HPLC-1 (MeCN al 10-40 %); sólido blanco (60,9 mg, 92 %); LCMS m/z = 429 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,99 (s, 1H), 9,93 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,67 (t, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,25 (s, 6H).
106	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminobutil)piridin-3-il)-1-(4-(difluorometil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B17, Intermedio A7 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (28,2 mg, 41 %); LCMS m/z = 503 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,94 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,84-6,47 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,14-4,02 (m, 1H), 2,23 (d, 6H, J = 8,4 Hz), 1,94-1,74 (m, 2H), 1,26 (br s, 2H), 0,86 (t, 3H).
107	4-amino-1-(4-(difluorometil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2R,6S)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-(difluorometil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2S,6R)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-(difluorometil)-2,6-

	dimetilfenil)-N-(5-((2R,6R)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-(difluorometil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2S,6S)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B17, Intermedio A31 HPLC-1 (MeCN al 5-45 %); sólido blanco (44,6 mg, 98 %); LCMS m/z = 483 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,93 (s, 1H), 10,00 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,68 (t, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,18 (t, 1H), 3,40 (d, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,27-1,91 (m, 3H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,51-1,47 (m, 1H), 1,29 (d, 3H).
108	4-amino-1-(4-(difluorometil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2R,6S)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-(difluorometil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2S,6R)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-(difluorometil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2R,6R)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-(difluorometil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((2S,6S)-6-metilpiperidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B17, Intermedio A33 HPLC-1 (MeCN al 5-35 %); sólido blanco (20,9 mg, 92 %); LCMS m/z = 483 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,93 (s, 1H), 10,09-9,90 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,91-6,46 (m, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,42 (d, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,95 (d, 3H), 1,84-1,67 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 1H), 1,30 (d, 3H).
109	(S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-oxo-N-(5-(pirrolidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B37, Intermedio A13 HPLC-2 (MeCN al 10-40 %); sólido amarillo (10,1 mg, 60 %); LCMS m/z = 529 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,64 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 4,28 (t, 1H), 3,25-3,23 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H).
110	(R)-4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B38, Intermedio A4 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (21,2 mg, 66 %); LCMS m/z = 503 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,26 (s, 1 H), 1,48-1,58 (m, 1 H), 1,70-1,79

	(m, 2 H), 1,85-1,96 (m, 2 H), 2,21 (d, 6 H), 2,81 (dd, 1 H), 3,20 (br.d, 1 H), 3,78 (dd, 1 H), 5,97 (br.d, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 8,29-8,35 (m, 2 H), 8,63 (d, 1 H), 9,97 (d, 1 H), 11,83-11,93 (m, 1 H).
111	4-amino-1-(4-((R)-1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-((R)-piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-((S)-1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-((R)-piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B40, Intermedio A4 HPLC-3 (MeCN al 10-40 %); sólido blanco (22,8 mg, 50 %); LCMS m/z = 483 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,47-1,64 (m, 1H), 1,77 (q, 2H), 1,87-2,02 (m, 3H), 2,23 (d, 6H), 2,71-2,92 (m, 1H), 3,19 (d, 1H), 3,71-3,96 (m, 1H), 4,49-4,88 (m, 2H), 5,58-5,87 (m, 1H), 5,99 (d, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,29-8,38 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,95 (br d, 1H), 11,92 (s, 1H).
112	4-amino-N-(5-((R)-azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-((S)-1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((R)-azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-((R)-1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((S)-azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-((S)-1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((S)-azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-((R)-1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B40, Intermedio A29 HPLC-1 (MeCN al 10-50 %); sólido blanco (28,9 mg, 44 %); LCMS m/z = 497 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,57-1,82 (m, 4H), 1,88 (d, 2H), 2,01 (br d, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,85-3,21 (m, 2H), 3,98 (s, 1H), 4,48-4,82 (m, 2H), 5,61-5,79 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 8,26-8,35 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 9,94 (br s, 1H), 11,92 (br s, 1H).
113	4-amino-1-(4-((R)-1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-((R)-piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-((S)-1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-((R)-piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B41, Intermedio A4 Sólido blanco (42 mg, 84 %); LCMS m/z = 483 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,94 (s, 1H), 9,93 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,20 (d, 1H), 5,82-5,61 (m, 1H), 4,77-4,63 (m, 2H), 3,84 (dd, 1H), 3,19 (d, 1H), 2,81 (t, 1H), 2,22 (d, 6H), 2,00-1,84 (m, 3H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 1H).
114	4-amino-N-(5-((R)-1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-((S)-1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((R)-1-

	aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-((R)-1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((S)-1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-((S)-1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((S)-1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-((R)-1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B41, Intermedio A16 HPLC-3 (MeCN al 5-30 %); sólido blanco (11,1 mg, 31 %); LCMS m/z = 443 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,98 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,33 (br s, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,88-5,61 (m, 1H), 4,82-4,74 (m, 1H), 4,73-4,68 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,30 (d, 1H), 2,23 (d, 6H), 1,53 (d, 3H).
115	4-amino-N-(5-((R)-azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-((S)-1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((R)-azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-((R)-1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((S)-azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-((S)-1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((S)-azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-((R)-1,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B41, Intermedio A29 HPLC-1 (MeCN al 20-50 %); sólido blanco (22,1 mg, 41 %); LCMS m/z = 497 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,92 (s, 1H), 9,98 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,04 (d, 1H), 5,87-5,59 (m, 1H), 4,81-4,52 (m, 2H), 3,98 (dd, 1H), 3,15 (td, 1H), 3,04 - 2,85 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,11-1,55 (m, 8H).
116	(R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(1,2-difluoroetil)fenil)-N-(5-((metilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(1,2-difluoroetil)fenil)-N-(5-((metilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B42, Intermedio A56 HPLC-1 MeCN al 1-50 %; sólido blanco (40,8 mg, 88 %); LCMS m/z = 483 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,72 (s, 1H), 9,98 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 6,38-6,38 (m, 1H), 5,82-5,61 (m, 1H), 4,83-4,55 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).
117	(R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(1,2-difluoroetil)fenil)-N-(5-((metilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(1,2-difluoroetil)fenil)-N-(5-((metilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida

	Intermedio B43, Intermedio A56 HPLC-1 (MeCN al 5-35 %); sólido blanco (27,8 mg, 61 %); LCMS m/z = 483 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,72 (s, 1H), 10,05 (br d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,34 (br d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 6,16 (br d, 1H), 5,84-5,63 (m, 1H), 4,85-4,71 (m, 1H), 4,71-4,58 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).
118	(S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-N-(5-(pirrolidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B23, Intermedio A13 HPLC-1 (MeCN al 1-50 %); sólido blanco (22,1 mg, 50 %); LCMS m/z = 514 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1,53-1,66 (m, 1H), 1,74-1,88 (m, 2H), 2,13-2,24 (m, 1H), 2,94-3,00 (m, 1H), 3,03-3,08 (m, 1H), 4,17 (br.t, 2H), 8,04 (t, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,26 (br. s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,85 (br.d, 1H), 9,50-9,85 (m, 1H), 11,55-11,93 (m, 1H).
119	(S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B23, Intermedio A5 HPLC-1 (MeCN al 1-50 %); sólido blanco (14 mg, 31 %); LCMS m/z = 527 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1,37-1,50 (m, 3 H), 1,60 (d, 1H), 1,70-1,85 (m, 2 H), 2,64-2,75 (m, 1 H), 3,09 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 9,69 (d, 1H), 11,71 (s, 1H).
120	4-amino-N-(5-(aminometil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B23, Intermedio A50 HPLC-1 (MeCN al 1-30 %); sólido blanco (10,8 mg, 15 %); LCMS m/z = 473 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,65 (s, 1H), 10,11 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,95 (s, 2H).
121	(R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-N-(5-(2-metoxi-1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-N-(5-(2-metoxi-1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B23, Intermedio A23 HPLC-1 (MeCN al 25-55 %); sólido blanco (36,3 mg, 56 %); LCMS m/z = 531 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2,62 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,76 (dd, 1H), 3,96 (br dd, 1H), 4,28 (br dd, 1H), 6,26 (br d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 8,41 (br s, 1H) 8,60 (s, 1H), 8,67 (br s, 1H), 10,03 (br d, 1H), 11,76 (s, 1H).
122	(R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-N-(5-(2-metoxi-1-

	(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-N-(5-(2-metoxi-1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B23, Intermedio A22 HPLC-3 (MeCN al 5-35 %); sólido blanco (24,4 mg, 53 %); LCMS m/z = 517 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,64 (s, 1 H), 10,13 (br s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,22 (br s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 6,24 (br d, 1H), 4,26 (br d, 1H), 3,51-3,60 (m, 1H), 3,45-3,45 (m, 1H), 3,45 (br d, 1H), 3,41 (s, 3H).
123	(S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(dimetilamino)fenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B8, Intermedio A5 HPLC-1 (MeCN al 1-70 %); sólido amarillo (23,4 mg, 85 %); LCMS m/z = 502 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,90 (s, 1H), 9,96 (br d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,39 (br d, 2H), 7,75 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,12 (br s, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,14 (br d, 1H), 3,03 (s, 6H), 2,78 (dt, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,89 (br t, 2H), 1,76 (br d, 1H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 1H).
124	(S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-isopropoxifenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B31, Intermedio A5 HPLC-2 (MeCN al 5-40 %); sólido blanco (34,1 mg, 75 %); LCMS m/z = 517 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,91 (s, 1H), 9,63 (d, 1H), 8,78-8,72 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 4,84 (td, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,79 (t, 1H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,65 (s, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,32 (d, 6H).
125	(R)-4-amino-1-(2,6-dimetil-4-propoxifenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B26, Intermedio A4 HPLC-1 (MeCN al 5-40 %); sólido amarillo (26 mg, 57 %); LCMS m/z = 477 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,06 (s, 1H), 9,94 (br.d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,24 (t, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 5,95 (br.d, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,72 (dd, 1H), 3,21 (br.d, 1H), 2,80 (td, 1H), 2,15 (s, 6H), 1,93 (br.d, 1H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,67 (br.d, 2H), 1,60-1,47 (m, 1H), 1,07 (t, 3H).
126	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dimetil-4-propoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dimetil-4-propoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B26, Intermedio A16 HPLC-1 (MeCN al 5-35 %); sólido blanco (18,5 mg, 76 %); LCMS m/z = 437

	$[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0,97 (t, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,64-1,82 (m, 2 H), 2,05 (d, 6H), 3,86 (t, 2H), 4,14 (d, 1H), 5,86-6,17 (m, 1H), 6,66 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,53 (s, 1H), 9,79 (d, 1H), 12,00 (s, 1H).
127	4-amino-1-(2,6-dimetil-4-propoxifenil)-N-(5-((metilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B26, Intermedio A56 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (39 mg, 62 %); LCMS m/z = 437 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,11 (s, 1H), 9,88 (br.d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39 (br.s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,12 (br.d, 1H), 3,97-3,87 (m, 4H), 2,48 (s,3H), 2,13 (s, 6H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,05 (br.t, 3H).
128	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminopropil)piridin-3-il)-1-(4-(difluorometil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminopropil)piridin-3-il)-1-(4-(difluorometil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B17, Intermedio A17 HPLC-1 (MeCN al 1-30 %); sólido blanco (23,7 mg, 47 %); LCMS m/z = 443 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0,66-0,86 (m, 3H), 1,64-1,93 (m, 2H), 2,14 (d, 6H), 3,91 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,57 (t, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,76 (d, 1H), 11,85 (s, 1H).
129	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminopropil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(etoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminopropil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-(etoximetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B28, Intermedio A8 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (11,3 mg, 30 %); LCMS m/z = 492 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0,83 (t, 3H), 1,29 (t, 3H), 1,76-1,92 (m, 2H), 3,61 (q, 2H), 3,94 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,70 (s, 1 H), 8,26 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,95 (d, 1H), 11,76 (s, 1 H).
130	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-(etoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-(etoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B29, Intermedio A16 HPLC-1 (MeCN al 10-30 %); sólido blanco (17,2 mg, 47 %); LCMS m/z = 437 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,94 (s, 1H), 9,73 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,50-8,14 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 4,42 (s, 3H), 4,42-4,16 (m, 1H), 3,52 (q, 2H), 2,09 (d, 6H), 1,43 (s, 3H), 1,20 (t, 3H).
131	(R)-4-amino-1-(4-(etoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-

	il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B29, Intermedio A4 HPLC-3 (MeCN al 1-30 %); sólido blanco (50,9 mg, 80 %); LCMS m/z = 477 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,28 (t, 3H), 1,46-1,59 (m, 1H), 1,63-1,80 (m, 2H), 1,83-1,98 (m, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,77 (td, 1H), 3,14 (d, 1H), 3,60 (q, 2H), 3,76-3,86 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,21 (d, 1H), 7,21 (s, 2 H), 7,71 (s, 1H), 8,32-8,40 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,90 (d, 1H), 12,02 (s, 1H).
132	(R)-4-amino-N-(5-(azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-(etoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-(etoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B29, Intermedio A30 HPLC-1 (MeCN al 15-45 %); sólido blanco (10,7 mg, 39 %); LCMS m/z = 490 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,93 (s, 1H), 9,84 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 5,98 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,91 (t, 1H), 3,52 (q, 2H), 3,14-2,96 (m, 1H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,75-1,47 (m, 4H), 1,21 (t, 3H).
133	(S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B30, Intermedio A5 HPLC-1 (MeCN al 5-45 %); sólido blanco (10,9 mg, 30 %); LCMS m/z = 503 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,80 (s, 1H), 10,00 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,37 (br.s, 1H), 8,31 (s,1H), 7,72 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,15 (d, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,19 (d, 2H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,03-1,87 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,46 (t, 3H).
134	(R)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B30, Intermedio A22 HPLC-1 (MeCN al 15-45 %); sólido blanco (10,7 mg, 39 %); LCMS m/z = 490 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,80 (s, 1H), 10,00 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,37 (br.s, 1H), 8,31 (s,1H), 7,72 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,15 (d, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,19 (d, 2H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,03-1,87 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,46 (t, 3H).
135	(R)-N-(5-(1,4-oxazepan-3-il)piridin-3-il)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-N-(5-(1,4-oxazepan-3-il)piridin-3-il)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida

	Intermedio B30, Intermedio A27 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (20,3 mg, 44 %); LCMS m/z = 519 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,81 (s, 1H), 10,00 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 4,12-4,03 (m, 3H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,22 (td, 1H), 3,04 (ddd, 1H), 2,12-1,94 (m, 2H), 1,46 (t, 3H).
136	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminopropil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminopropil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B30, Intermedio A8 HPLC-3 (MeCN al 15-35 %); sólido blanco (33,7 mg, 92 %); LCMS m/z = 477 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,78 (s, 1H), 9,86 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28-8,17 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,46 (d, 1H), 4,04 (q, 2H), 3,99-3,91 (m, 1H), 1,96-1,68 (m, 2H), 1,42 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 0,80 (t, 3H).
137	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B30, Intermedio A16 HPLC-1 (MeCN al 10-50 %); sólido blanco (21,9 mg, 65 %); LCMS m/z = 463 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,87 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 4,21 - 4,15 (m, 3H), 1,38-1,33 (m, 6H).
138	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-N-(5-(((etil-d5)amino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B30, Intermedio A53 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (32,1 mg, 88 %); LCMS m/z = 482 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,84 (s, 1H), 10,00 (br d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,43 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,07 (d, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,48 (t, 3H).
139	(R)-4-amino-N-(5-(amino(ciclopropil)metil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(amino(ciclopropil)metil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B30, Intermedio A9 HPLC-1 (MeCN al 15-45 %); sólido amarillo (36,4 mg, 50 %); LCMS m/z = 489 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,81 (s, 1H), 9,82 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,31 (br s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,53 (br s, 1H), 4,07 (q,

	2H), 3,41 (br d, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (br d, 1H), 0,68 (br s, 1H), 0,57-0,48 (m, 2H), 0,27 (br d, 1H).
140	(R)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-etoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-etoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B30, Intermedio A10 HPLC-1 (MeCN al 10-40 %); sólido blanco (32,4 mg, 97 %); LCMS m/z = 507 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,84 (s, 1H), 9,95 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,34 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,63-3,66 (m, 1H), 3,56 (dd, 3H), 1,48 (t, 3H), 1,21 (t, 3H).
141	(R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-N-(5-(2-metoxi-1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-N-(5-(2-metoxi-1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B30, Intermedio A23 HPLC-1 (MeCN al 25-65 %); sólido blanco (29,6 mg, 59 %); LCMS m/z = 507 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,28 (s, 1H), 10,13 (d, 1H), 8,92-9,16 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,52-8,79 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 6,36-6,46 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,31 (q, 2H), 4,12-4,22 (m, 1H), 3,98-4,06 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,69 (t, 1H).
142	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B30, Intermedio A17 HPLC-1 (MeCN al 10-40 %); sólido blanco (32,2 mg, 68 %); LCMS m/z = 464 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,81 (s, 1H), 9,96 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,32-8,26 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,23-6,15 (m, 1H), 4,27-4,12 (m, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,62 -3,44 (m, 3H), 1,50-1,46 (m, 6H).
143	(R)-4-amino-N-(5-(1-amino-3,3-difluoropropil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-3,3-difluoropropil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B30, Intermedio A45 HPLC-1 (MeCN al 10-40 %); sólido blanco (42,1 mg, 77 %); LCMS m/z = 513 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,86 (s, 1H), 10,02 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,09-5,76 (m, 2H), 4,25 (dd, 1H),

	4,11 (q, 2H), 2,31-2,17 (m, 2H), 1,48 (t, 3H).
144	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-(2,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-(2,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B32, Intermedio A16 HPLC-1 (MeCN al 10-40 %); sólido blanco (22,2 mg, 81 %); LCMS m/z = 443 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,90 (s, 1H), 9,84 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,29-8,06 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,08-5,71 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,07 (td, 2H), 2,10 (d, 6H), 1,38 (s, 3H).
145	(R)-4-amino-1-mesitil-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B35, Intermedio A4 HPLC-3 (MeCN al 15-40 %); sólido blanco (23,9 mg, 47 %); LCMS m/z = 433 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,06 (s, 1H), 9,89 (br.d, 1H), 8,59 (br.s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 5,98 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,93-2,77 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,17 (d, 6H), 2,09-1,92 (m, 3H), 1,91-1,71 (m, 2H), 1,68-1,49 (m, 1H).
146	(R)-4-amino-N-(5-(azepan-2-il)piridin-3-il)-1-mesitil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(azepan-2-il)piridin-3-il)-1-mesitil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B35, Intermedio A29 HPLC-1 (MeCN al 25-65 %); sólido blanco (31,3 mg, 63 %); LCMS m/z = 447 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,06 (s, 1H), 9,73 (br.d, 1H), 8,47 (br.s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (br.s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 5,95 (br.d, 1H), 4,08 (br.d, 1H), 3,10-2,89 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,15 (m,1H), 2,05 (d, 6H), 1,98-1,83 (m, 3H), 1,79-1,50 (m, 4H).
147	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-mesitil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-mesitil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B35, Intermedio A16 HPLC-1 (MeCN al 1-35 %); sólido blanco (37,9 mg, 70 %); LCMS m/z = 393 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,99 (s, 1H), 9,73 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,46-8,20 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,43-6,41 (m, 1H), 6,31-6,26 (m, 1H), 6,39-6,17 (m, 1H), 4,19 (d, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,04 (d, 6H), 1,43 (d, 3H).
148	(R)-4-amino-N-(5-(azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-etil-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(azepan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-

	etil-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B58, Intermedio A29 HPLC-1 (MeCN al 15-45 %); sólido rosa (38,3 mg, 100 %); LCMS m/z = 461 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,19 (t, 3H) 1,50-1,63 (m, 2H) 1,64-1,74 (m, 2H) 1,75-1,88 (m, 2H) 1,89-1,98 (m, 2H) 2,07 (s, 6H) 2,57 (q, 2H) 2,77-2,92 (m, 1H) 3,03 (d, 1H) 3,89 (t, 1H) 5,98 (d, 1H) 6,98 (s, 2H) 7,19 (s, 1H) 7,67 (s, 1H) 8,16-8,27 (m, 1H) 8,19-8,27 (m, 1H) 8,53 (d, 1H) 9,84 (d, 1H) 11,96 (s, 1H).
149	(S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-6-oxo-N-(5-(pirrolidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B39, Intermedio A13 HPLC-2 (MeCN al 5-35 %); sólido blanco (19,9 mg, 54 %); LCMS m/z = 463 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,73 (s, 1H), 9,92 (br d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 6,25 (br d, 1H), 4,64-4,52 (m, 1H), 3,51-3,25 (m, 2H), 2,41 (dt, 1H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 1H).
150	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminobut-3-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminobut-3-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B30, Intermedio A57B HPLC-1 (MeCN al 10-50 %); sólido blanco (11,8 mg, 27 %); LCMS m/z = 487 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,86 (s, 1H), 10,04 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,18-6,09 (m, 1H), 4,26 (t, 1H), 4,12 (q, 2H), 2,69-2,53 (m, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,50 (t, 3H).
151	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminobut-3-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminobut-3-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B30, Intermedio A57A HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (21,8 mg, 35 %); LCMS m/z = 487 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,84 (s, 1H), 10,06 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 4,23 (t, 1H), 4,11 (q, 2H), 2,66-2,52 (m, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,49 (t, 3H).
152	(R)-4-amino-1-(3,5-dicloropiridin-4-il)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B52, Intermedio A4 HPLC-2 (MeCN al 5-35 %); sólido blanco (46,6 mg, 43 %); LCMS m/z = 460 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,60 (s, 1H), 9,71 (d, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,88 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,02 (d, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 1,78 (d, 1H), 1,69 (d, 1H), 1,55 (d, 1H), 1,49-1,35

	(m, 2H), 1,34-1,22 (m, 1H).
153	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminopropil)piridin-3-il)-1-(3,5-dicloropiridin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminopropil)piridin-3-il)-1-(3,5-dicloropiridin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B52, Intermedio A60 HPLC-15 (MeCN al 20-40 %); sólido blanco (12,5 mg, 30 %); LCMS m/z = 434 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,59 (s, 1H), 9,72 (br d, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,88 (br d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 3,72 (t, 1H), 1,94 (br s, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H), 0,78 (t, 3H).
154	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(2-metoxietil)fenil)-N-(5-((etilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B49, Intermedio A24 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (28,3 mg, 76 %); LCMS m/z = 483 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,71 (s, 1H), 9,91 (br d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 5,98 (br d, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 2,79-2,70 (m, 2H), 1,12 (t, 3H).
155	(R)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-(2-fluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-(2-fluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B33, Intermedio A16 HPLC-7 (MeCN al 1-25 %); sólido blanco (18,5 mg, 40 %); LCMS m/z = 425 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,04-12,00 (m, 1H), 9,83 (br s, 1H), 8,56 (br s, 1H),8,36-8,31 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,31-7,30 (m, 1H), 6,36 (br d, 1H), 6,09-5,73(m, 2H), 4,77-4,63 (m, 2H), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,08-3,29 (m, 2H), 2,18 (d, 6H), 1,54-1,49 (m, 3H).
156	4-amino-1-(4-(2,2-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-((etilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B32, Intermedio A24 HPLC-1 (MeCN al 20-60 %); sólido amarillo (18,9 mg, 69 %); LCMS m/z = 457 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,99 (s, 1H), 9,91 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,13-5,82 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,15 (dt, 2H), 2,84 (q, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,18 (t, 3H).
157	4-amino-N-(5-(1-aminociclobutil)piridin-3-il)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B22, Intermedio A51 HPLC-7 (MeCN al 1-40 %); sólido blanco (23,6 mg, 57 %); LCMS m/z = 449 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,92 (s, 1H), 9,89 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,34

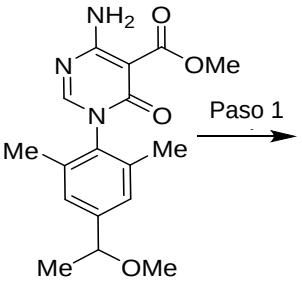
	(s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 5,88 (d, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,53-2,45 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H).
158	(R)-4-amino-1-(2,6-dimetil-4-((metilsulfonil)metil)fenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B53, Intermedio A4 HPLC-1 (MeCN al 15-40 %); sólido blanco (12 mg, 14 %); LCMS m/z = 511 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,95 (s, 1H), 9,61 (d, 1H), 8,57-8,50 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 5,90 (d, 1H), 4,24-4,16 (m, 2H), 4,05-3,94 (m, 1H), 3,26 (d, 1H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,05-1,85 (m, 4H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,62-1,44 (m, 1H).
159	(R)-4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-(5-oxopiperazin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-(5-oxopiperazin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B22, Intermedio A74 HPLC-1 (MeCN al 1-25 %); sólido blanco (14,2 mg, 52 %); LCMS m/z = 478 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,05 (s, 1H), 9,84 (br d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (br d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,10 (br d, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,06 (br t, 1H), 3,67 (br d, 2H), 3,37-3,39 (m, 5H), 2,10 (s, 6H).
160	(R)-4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-(5-oxopiperazin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-(5-oxopiperazin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B22, Intermedio A74 HPLC-1 (MeCN al 1-30 %); sólido blanco (16,1 mg, 59 %); LCMS m/z = 478 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,04 (s, 1H), 9,84 (br d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,32-8,25 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,09 (br s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,06 (t, 1H), 3,75-3,61 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 5H), 2,10 (s, 6H).
161	Trifluoroacetato de (R)-4-amino-1-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B50, Intermedio A4 HPLC-12 (MeCN al 10-40 %); sólido blanco (16,1 mg, 59 %); LCMS m/z = 437 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 12,23 (s, 1H), 9,50 (d, 1H), 9,01-8,85 (m, 2H), 8,75-8,64 (m, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 4,31 (t, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,05 (q, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,96 (d, 1H), 1,92-1,78 (m, 3H), 1,74-1,56 (m, 2H).

162	Trifluoroacetato de (R)-4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-6-tioxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B56, Intermedio A4 HPLC-12 (MeCN al 10-40 %); sólido blanco (18,9 mg, 34 %); LCMS m/z = 503 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 14,48 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 9,62 (s, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,51 (d, 1H), 3,23 – 2,99 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,13-1,83 (m, 5H), 1,67 (q, 1H).
163	Trifluoroacetato de (R)-4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-6-tioxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B57, Intermedio A4 HPLC-12 (MeCN al 10-40 %); sólido blanco (10,8 mg, 38 %); LCMS m/z = 479 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 12,81 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 (q, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,27 (t, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,02 (t, 1H), 1,99 (s, 6H), 1,93-1,73 (m, 4H), 1,69-1,52 (m, 2H).
164	4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metilfenil)-N-(3-metoxi-2-(2-(metilamino)etil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B3, Intermedio A64 HPLC-14 (MeCN al 33-53 %); sólido amarillo (31,4 mg, 57 %); LCMS m/z = 442 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): 11,69 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,16-3,10 (m, 2H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).
165	4-amino-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-N-(5-(((2-(metilsulfonil)etil)amino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B30, Intermedio A66 HPLC-12 (MeCN al 10-40 %); sólido blanco (41 mg, 51 %); LCMS m/z = 555 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 12,01 (s, 1H), 9,57 (d, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,86 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,29 (t, 1H), 7,35 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 3,53 (dd, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,36 (t, 3H).
166	(S)-4-amino-1-(2-metoxifenil)-N-(2-morfolino-3-(pirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-1-(2-metoxifenil)-N-(2-morfolino-3-(pirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B59, Intermedio A75 HPLC-16 (MeCN al 15-45 %); sólido amarillo (14,4 mg, 16 %); LCMS m/z = 491 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,21 (s, 1H), 10,03 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H),

	7,83 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,10-7,08 (m, 2H), 5,76 (d, 1H), 4,51 (t, 1H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (dd, 2H), 3,27-3,25 (m, 3H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,93 (d, 2H), 2,26-2,20 (m, 1H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 1H).
167	(S)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(2-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(2-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B9, Intermedio A76 HPLC-1 (MeCN al 5-35 %); sólido amarillo (7,1 mg, 31 %); LCMS m/z = 462 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,83 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 2H), 2,27 (s, 1H), 1,96-1,80 (m, 3H).
168	(S)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(2-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(2-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B9, Intermedio A77 HPLC-16 (MeCN al 30-60 %); sólido amarillo (3,4 mg, 16 %); LCMS m/z = 462 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,70 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,09-6,99 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,12-2,96 (m, 2H), 2,19- 2,11 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 3H).
169	(R)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B9, Intermedio A81 SFC quiral (Rilas Technologies, Regis Whelk O-1 (S,S) 250 x 21 mm, EtOH al 30 % + dietilamina al 0,25 % en CO_2) HPLC-1 (MeCN al 1-50 %); sólido blanco (15 mg); LCMS m/z = 474 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 11,92 (s, 1H), 9,74 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,05 (t, 1H), 4,27 (t, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,87 (q, 1H), 2,11 (dq, 1H), 1,85 – 1,66 (m, 2H), 1,47-1,36 (m, 1H).
170	Trifluoroacetato de 4-amino-N-(3-(aminometil)-2-(difluorometoxi)fenil)-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B9, Intermedio A84 HPLC-12 (MeCN al 10-50 %); sólido blanco (3,4 mg, 5 %); LCMS m/z = 470 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 11,95 (s, 1H), 9,62 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,16 (s, 3H), 7,77 (d, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,28

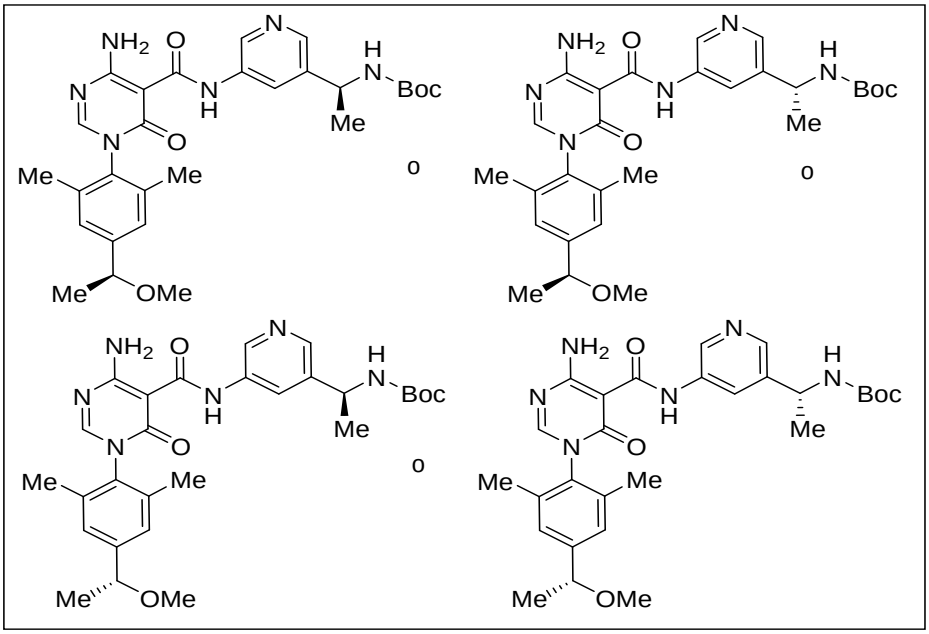
	(d, 1H), 7,01 (t, 1H), 4,05 (q, 2H).
171	4-amino-N-(3-(aminometil)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B9, Intermedio A78 HPLC-1 (MeCN al 10-40 %); sólido blanco (6,6 mg, 36 %); LCMS m/z = 472 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,61 (br d, 1H), 9,62 (br s, 1H), 8,67 (br s, 1H), 8,53-8,31 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 3,90 (d, 2H).
172	(R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-N-(6-(piperidin-2-il)piridazin-4-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-N-(6-(piperidin-2-il)piridazin-4-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B10, Intermedio A79 HPLC-2 (MeCN al 5-35 %); sólido marrón (13,7 mg, 51 %); LCMS m/z = 490 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,07 (s, 1H), 9,89 (d, 1H), 9,17 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,28 (d, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,31 (d, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,03 (d, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,66 (d, 1H), 1,63-1,55 (m, 2H).
173	(S)-4-amino-1-(2-dicloro-6-hidroxifenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida Intermedio B60, Intermedio A5 HPLC-1 (MeCN al 1-40 %); aceite amarillo (8,7 mg, 45 %); LCMS m/z = 441 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12,09-12,04 (m, 1H), 9,53 (br d, 1H), 8,72-8,68 (m, 1H), 8,54 (br d, 1H), 8,28-8,26 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 3,80 (br d, 2H), 3,13 (br d, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,62 (br s, 1H), 1,49 (br d, 3H).

Ejemplo 174 y 175. Síntesis de 4-amino-N-(5-((R)-1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-((R)-1-metoxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((S)-1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-((R)-1-metoxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((R)-1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-((S)-1-metoxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((S)-1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-((S)-1-metoxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

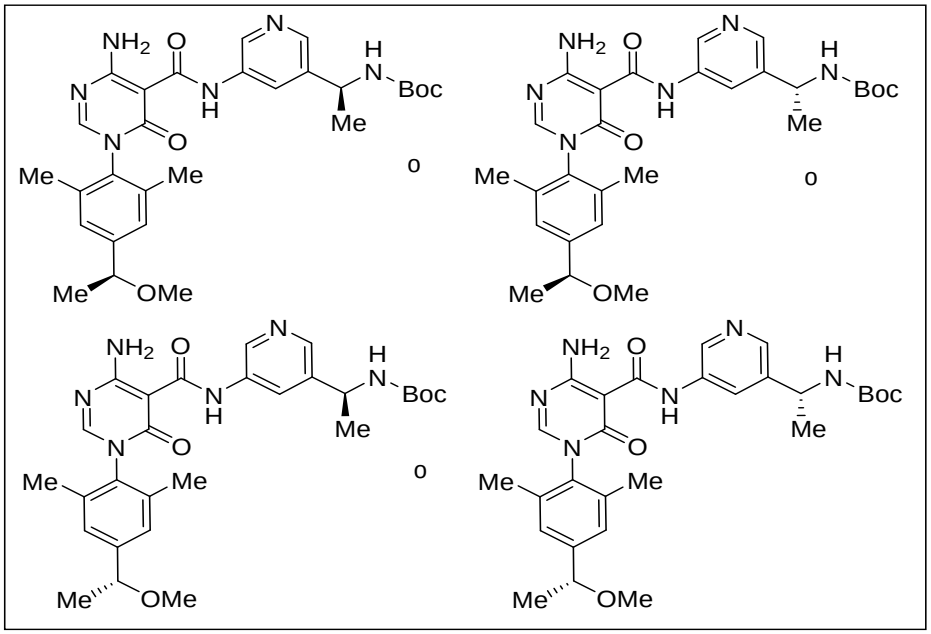


BP1491872_A8

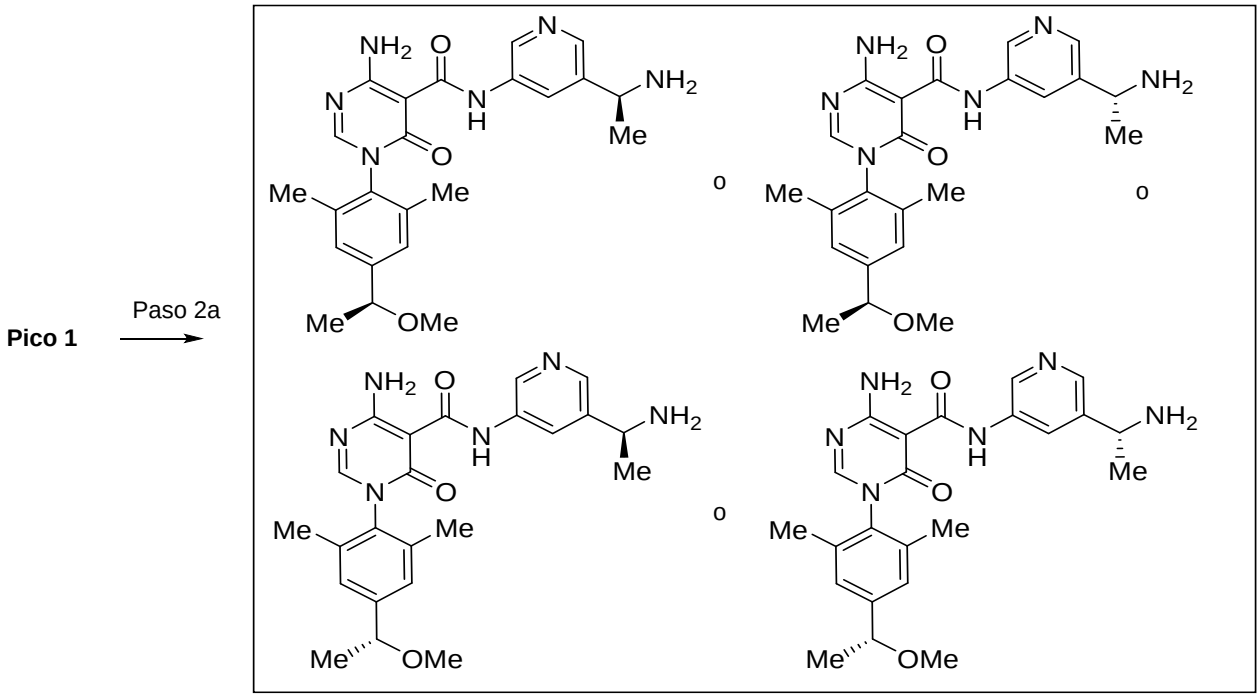
Paso 1

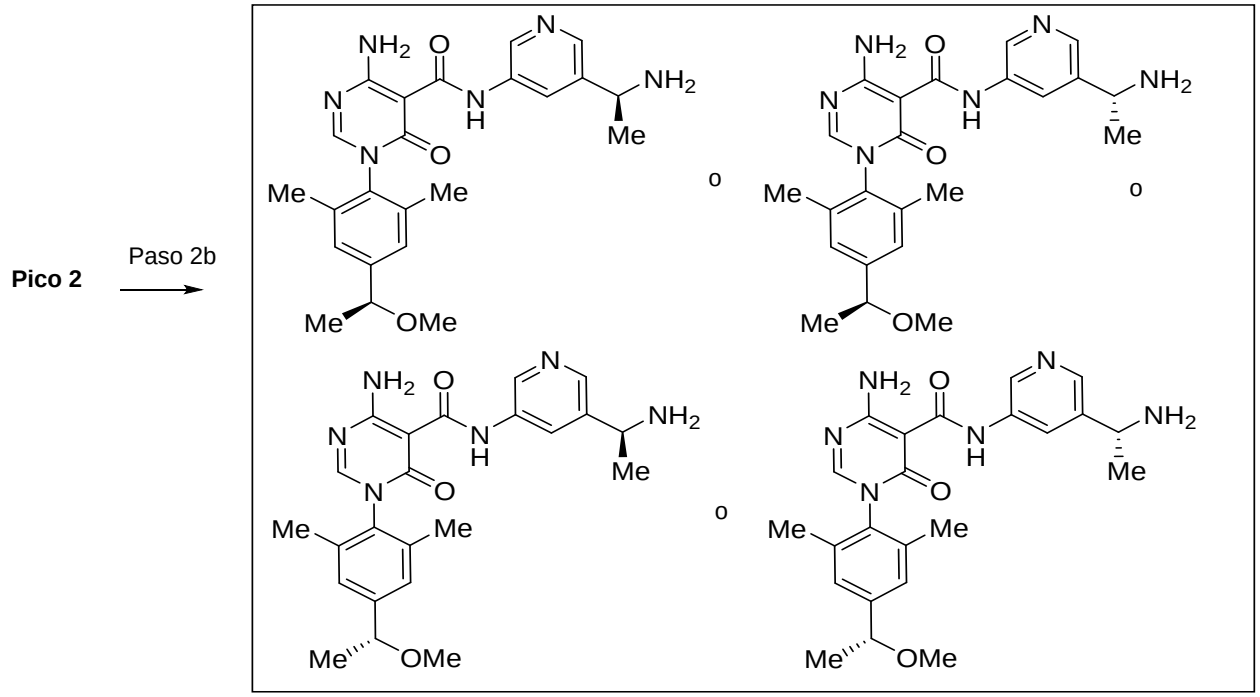


Pico 1



Pico 2





Paso 1. A una mezcla de 4-amino-1-(4-(1-metoximetil)-2,6-dimetilfenill)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B51, 50 mg, 0,151 mmol) y (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo (Intermedio A16, 53,7 mg, 0,226 mmol) en tolueno (3 mL) se añadió $AlMe_3$ (2 M en tolueno, 0,226 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se diluyó con NaOH 1 M (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 10 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc/PE al 50 %) seguido de prep-SFC

(DAICEL CHIRALPAK IE, 250 x 30 mm, 10 µm); 40 % [Heptano-(IPA:MeCN 4:1)] en CO_2) para dar el Pico 1 en forma de un sólido blanco (10 mg, 12 %) y el Pico 2 en forma de un sólido blanco (10 mg, 12 %) que fueron independientemente llevados al siguiente paso.

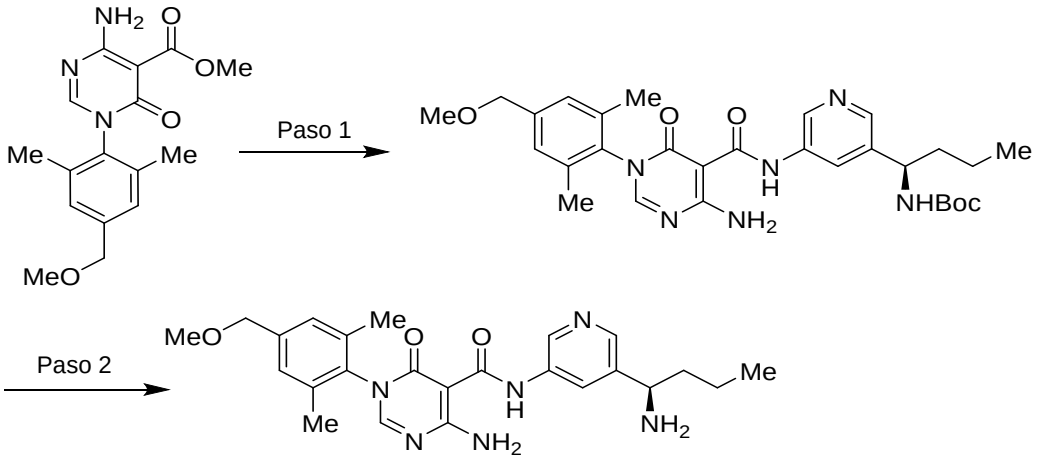
Paso 2a. Síntesis de 4-amino-N-(5-((R)-1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-((R)-1-metoxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((S)-1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-((R)-1-metoxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((R)-1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-((S)-1-metoxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((S)-1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-((S)-1-metoxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

El compuesto del Pico 1 (Parte 1, Pico 1, 10 mg, 18,64 µmol) en DCM (2 mL) y TFA (2 mL) se agitó a 25 °C durante 0,5 h y la mezcla de reacción se concentró bajo N_2 y a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 1-50 %) para dar el Ejemplo 174. Sólido blanco (4,2 mg, 46 %). LCMS m/z = 437 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,46 (d, 3H), 1,53 (br d, 3H), 2,19 (d, 6H), 3,31 (s, 3H), 4,31 (q, 2H), 6,26 (br d, 1H), 7,18 (br d, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,33 (br d, 3H), 8,58 (s, 1H), 9,85 (br s, 1H), 12,03 (s, 1H).

Paso 2b. Síntesis de 4-amino-N-(5-((R)-1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-((R)-1-metoxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((S)-1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-((R)-1-metoxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((R)-1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-((S)-1-metoxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-(5-((S)-1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-((S)-1-metoxietil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida

El compuesto del Pico 2 (Parte 1, Pico 2) se desprotegió de manera análoga a la descrita para el Pico 1 para dar el Ejemplo 175. Sólido blanco (4,2 mg, 46 %). LCMS m/z = 437 $[M+H]^+$; $]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,37 (d, 3 H) 1,46 (br d, 3 H) 2,10 (d, 6 H) 3,21 (s, 3 H) 4,13-4,33 (m, 2 H) 6,19 (br s, 1 H) 7,08 (s, 2 H) 7,65 (s, 1 H) 8,26 (br d, 2 H) 8,47 (s, 1 H) 9,74 (br s, 1 H) 11,93 (s, 1 H).

Ejemplo 176. Síntesis de (R)-4-amino-N-(5-(1-aminobutil)piridin-3-il)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de (R)-(1-(5-(4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-

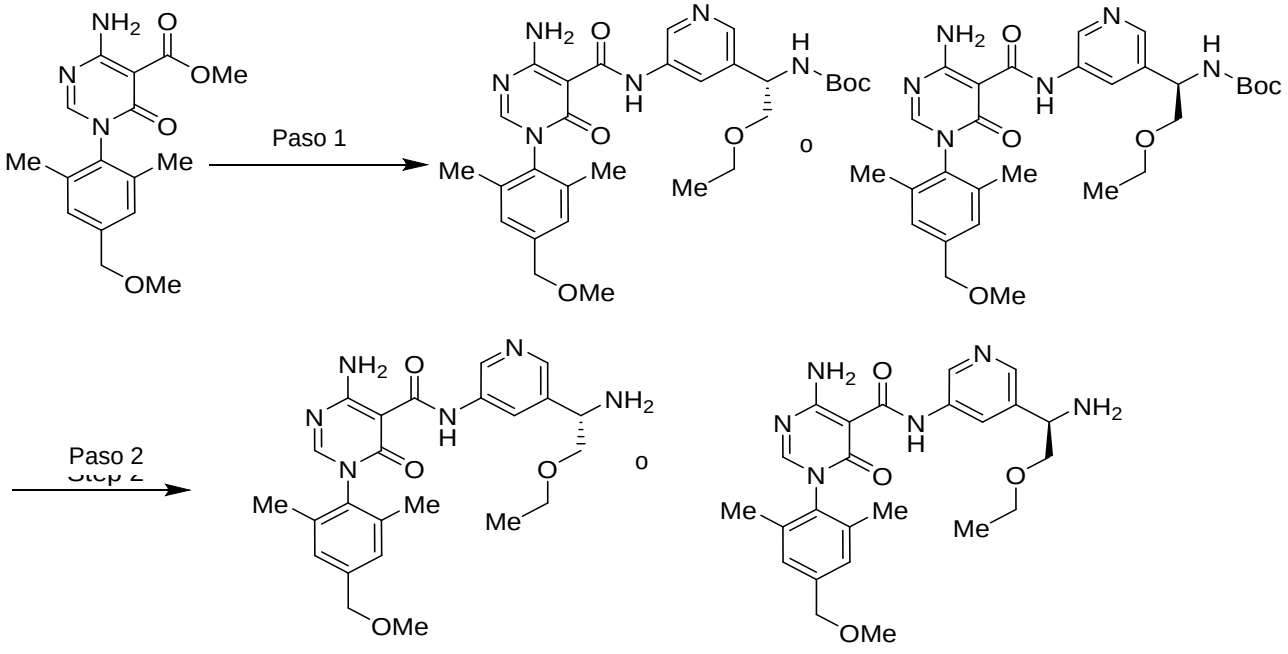
dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)butil)carbamato de tert-butilo.

Se añadió $AlMe_3$ (2 M, 142 µL) gota a gota a una solución de 4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B22, 30 mg, 0,095 mmol) y (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)butil)carbamato de tert-butilo (Intermedio A7, 37,6 mg, 0,142 mmol) en tolueno (2 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó con solución aq. de NaOH 1 N (2 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (4x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 mL) y se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (50 mg, crudo). LCMS m/z = 551 $[M+H]^+$;

Paso 2. Síntesis de (R)-4-amino-N-(5-(1-aminobutil)piridin-3-il)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

(R)-(1-(5-(4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)butil)carbamate de tert-butilo (Parte 1, 50 mg, 0,091 mmol) se disolvió en DCM (1 mL) y TFA (1 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-8 (MeCN al 20-55 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (12,3 mg, 27 %). LCMS m/z = 451 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0,91 (t, 3H) 1,19-1,39 (m, 2H) 1,67 (d, 2H) 2,18 (s, 6 H) 3,45 (s, 3H) 3,94 (t, 1H) 4,46 (s, 2 H) 6,07 (br d, 1H) 7,21 (s, 2H) 7,73 (s, 1H) 8,12 (s, 1H) 8,26 (s, 1H) 8,67 (d, 1H) 9,97 (d, 1H) 12,01 (s, 1H).

Ejemplo 177. Síntesis de (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-etoxietil)piridin-3-il)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-etoxietil)piridin-3-il)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de (S)-(1-(5-(4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)-2-etoxietil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-(4-amino-

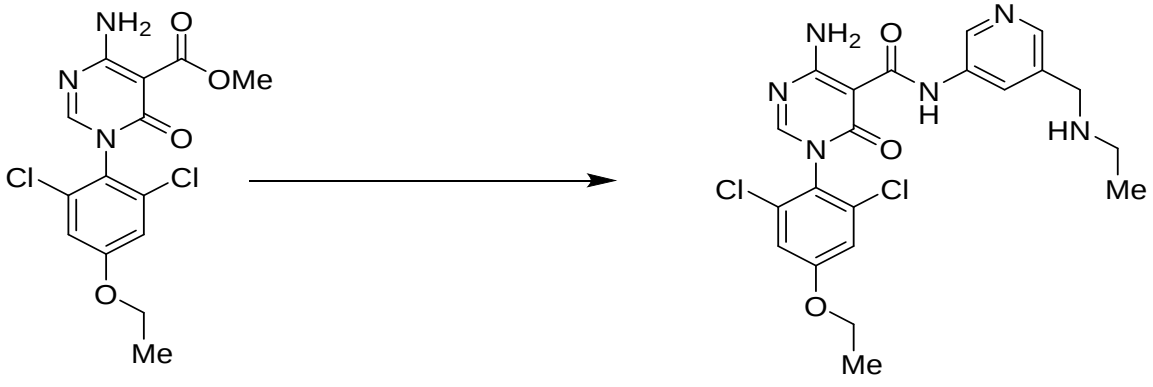
1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)-2-etoxietil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de 4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenill)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B22, 50 mg, 0,158 mmol) y (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-etoxietil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-etoxietil)carbamato de tert-butilo (Intermedio A11, 66,5 mg, 0,236 mmol) en tolueno (3 mL) se añadió $AlMe_3$ (2 M en tolueno, 394 µL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de H_2O (0,5 mL) y TFA (0,5 mL) a 0°C, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (75 mg, 0,132 mmol, 84 %). LCMS m/z = 451 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-etoxietil)piridin-3-il)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-etoxietil)piridin-3-il)-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

Una mezcla de (S)-(1-(5-(4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)-2-etoxietil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-(4-amino-1-(4-(metoximetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)-2-etoxietil)carbamato de tert-butilo (Paso 1, 70 mg, 0,124 mmol) en DCM (1 mL) y TFA (2 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida bajo N_2 y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-9 (MeCN al 10-45 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (9,90 mg, 16 %). LCMS m/z = 467 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,95 (s, 1H) 9,84 (d, 1H) 8,62 (d, 1H) 8,25 (s, 1H) 8,17 (s, 1H) 7,66 (s, 1H) 7,13 (s, 2H) 5,94 (d, 1H) 4,39 (s, 2 H) 4,18 (dd, 1H) 3,40-3,55 (m, 4 H) 3,37 (s, 3H) 2,10 (s, 6H) 1,13 (t, 3H).

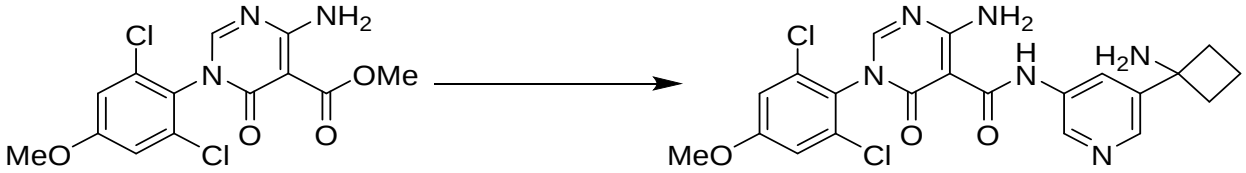
Ejemplo 178. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-N-(5-((etilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Se añadió $AlMe_3$ (2 M en tolueno, 209 µL) a una mezcla de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B30, 50 mg, 0,140 mmol) y 5-((etilamino)metil)piridin-3-amina (Intermedio A12, 31,7 mg, 0,209 mmol) en tolueno (2 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y luego se agitó a 100 °C durante 0,5 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución aq. de NaOH 1 N (2 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (4x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución sat. aq. de NaCl

(5 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-8 (MeCN al 5-40 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (45,2 mg, 61 %). LCMS m/z = 477 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,84 (s, 1H), 9,96 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,47-8,41 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,20 (d, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,83 (q, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,26-1,15 (m, 3H).

Ejemplo 179. Síntesis de 4-amino-N-(5-(1-aminociclobutil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



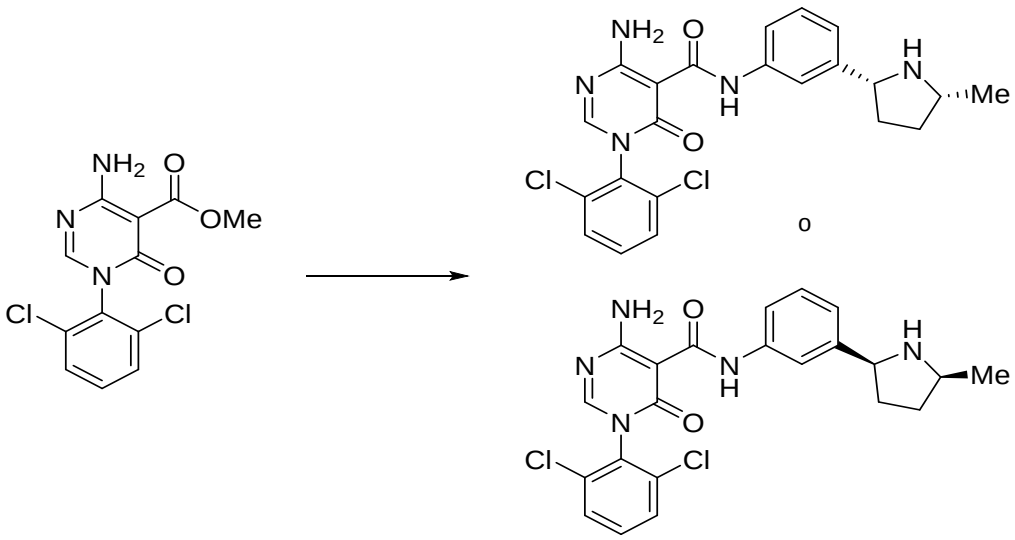
Paso 1. Síntesis de (1-(5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)ciclobutil)carbamato de tert-butilo.

Se añadió $AlMe_3$ (2 M, 262 uL) a una solución de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B10, 60,0 mg, 0,174 mmol) y (1-(5-aminopiridin-3-il)ciclobutil)carbamato de tert-butilo (Intermedio A51, 51,0 mg, 0,192 mmol) en tolueno (15 mL) a 0 °C bajo N_2 y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluró con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na2SO4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC (SiO_2, EtOAc/PE al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (30 mg, 30 %). LCMS m/z = 575 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-amino-N-(5-(1-aminociclobutil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

Una mezcla de (1-(5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)ciclobutil)carbamato de tert-butilo (30,0 mg, 52,1 µmol) en clorhídrico/dioxano (4 M, 6 mL) se agitó a 25 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 12-42 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,20 mg, 30 % de rendimiento). LCMS m/z = 475 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): 8,81-8,77 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,40-8,35 (m, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,73-2,62 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H).

Ejemplo 180. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(3-((2R,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(3-((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



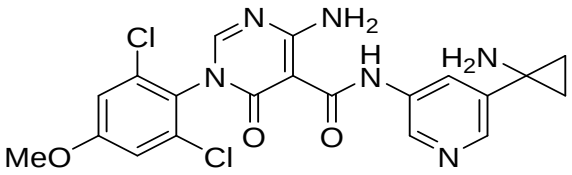
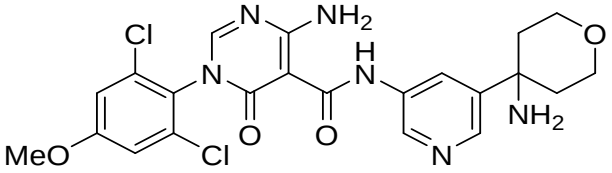
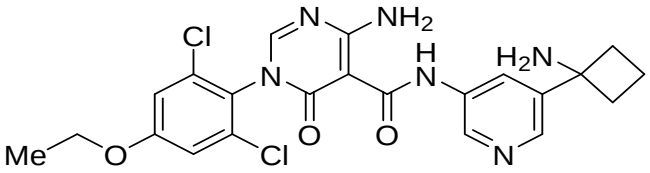
Un matraz seco que contenía 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B9, 50,3 mg, 0,160 mmol) y (2S,5S)-2-(3-aminofenil)-5-metilpirrolidin-1-carboxilato de rel-tert-butilo (Intermedio A72, 64,1 mg, 0,192 mmol) se evacuó y se rellenó tres veces con nitrógeno. Se añadió tolueno anhidro (3 mL) y la solución se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de trimetilaluminio (2,0 M en tolueno, 0,240 ml, 0,480 mmol). El matraz se retiró del baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 10 min y luego se calentó a 100 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a rt, se neutralizó con metanol (2 mL) y TFA (0,2 mL), se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con DCM (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en DCM (2 mL) y TFA (1 mL) y la solución se agitó a rt durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-10 (10-60 %) seguido por SFC quiral (Regis Whelk O-1 (S,S) 4,6 x 100 mm, 3 µm; EtOH al 45 % + dietilamina al 0,25 % en CO_2) para dar:

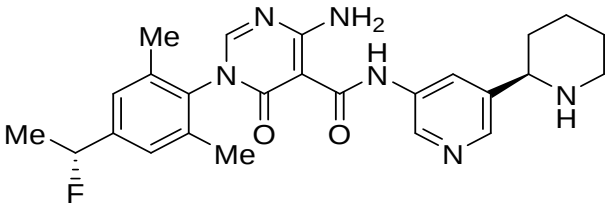
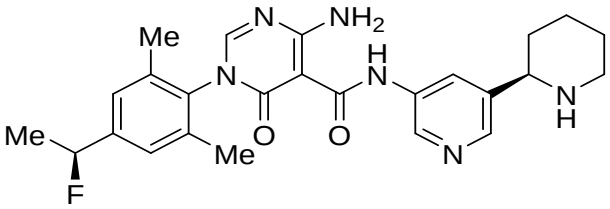
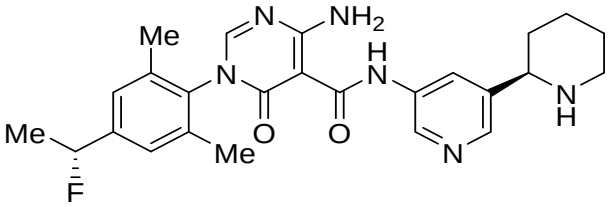
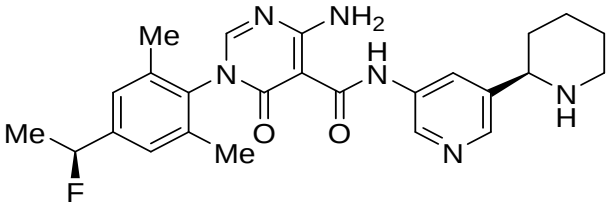
Pico 1, Ejemplo 180. 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(3-((2R,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(3-((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida (polvo blanco, 17,9 mg). LCMS m/z = 458 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 11,90 (s, 1H), 9,68 (d, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,43-8,28 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,71-7,58 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,68-4,55 (m, 1H), 3,81-3,65 (m, 1H), 2,40 (ddt, 1H), 2,25 (dq, 1H), 2,13 (dtd, 1H), 1,72 (dq, 1H), 1,34 (d, 3H).

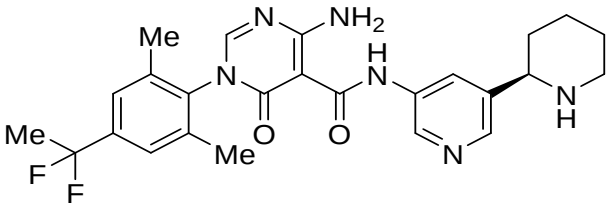
Ejemplo 181-186

Los compuestos del título se prepararon a partir de la amina y del éster apropiados usando un método de 2 pasos análogo al descrito para el **Ejemplo 179**.

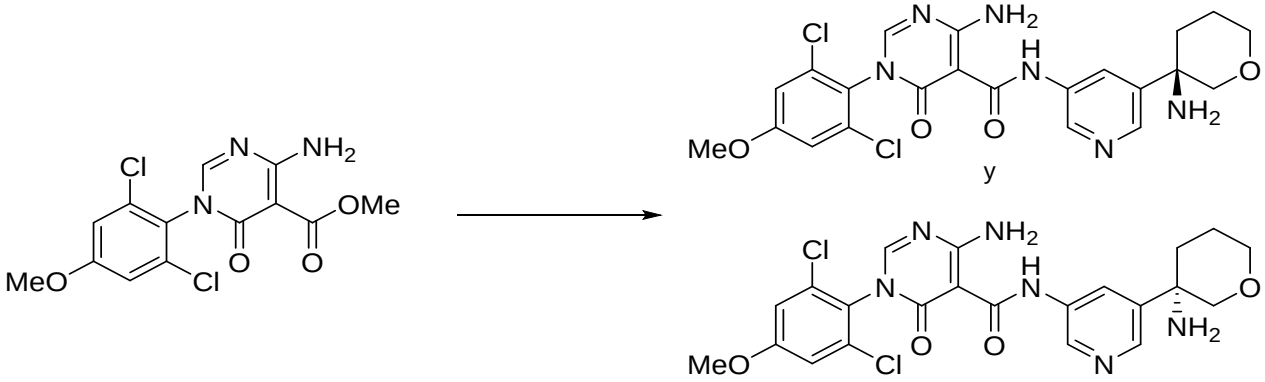
Ejemplo n.°	Nombre, Estructura, Materiales de partida (SM), Datos

181	4-amino-N-(5-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida  Intermedio B10, Intermedio A40 HPLC-1 (MeCN al 10-40 %); sólido blanco (9,7 mg, 24 %); LCMS m/z = 461 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): 8,70 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,22 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,18-1,13 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H).
182	4-amino-N-(5-(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida  Intermedio B10, Intermedio A63 HPLC-2 (MeCN al 9-39 %); sólido blanco (10,1 mg, 48 %); LCMS m/z = 505 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,82 (s, 1H), 9,79-9,49 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,74-8,66 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,87-3,81 (m, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,53 (d, 2H).
183	4-amino-N-(5-(1-aminociclobutil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida  Intermedio B30, Intermedio A51 HPLC-5 (MeCN al 30-50 %); sólido blanco (20 mg, 80 %); LCMS m/z = 489 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): 12,16 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 4,18-4,11 (m, 2H), 2,91-2,79 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 1H), 2,13-1,90 (m, 1H), 1,47-1,40 (t, 3H).
184	4-amino-1-(4-((R)-1-fluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-((R)-piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-((S)-1-fluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-((R)-piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-

	dihidropirimidin-5-carboxamida  o  Intermedio B54, Intermedio A4 HPLC-13 (MeCN al 35-60 %); sólido amarillo (20,4 mg, 58 %); LCMS m/z = 465 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,96 (s, 1H), 10,11-9,89 (m, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,97 (d, 1H), 5,77-5,51 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,21 (d, 1H), 2,27-2,17 (m, 6H), 1,92 (d, 2H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,71 (d, 2H), 1,65 (d, 1H), 1,63-1,47 (m, 3H).
185	4-amino-1-(4-((R)-1-fluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-((R)-piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(4-((S)-1-fluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-((R)-piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida  o  Intermedio B54, Intermedio A4 HPLC-13 (MeCN al 30-60 %); sólido gris (9,6 mg, 27 %); LCMS m/z = 465 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,87 (s, 1H), 9,92 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,93 (d, 1H), 5,65-5,46 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,12 (d, 6H), 1,71 (s, 2H), 1,62 (d, 2H), 1,56 (d, 2H), 1,49-1,40 (m, 3H).
186	(R)-4-amino-1-(4-(1,1-difluoroetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-

	il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida  Intermedio B55, Intermedio A4 HPLC-13 (MeCN al 25-65 %); sólido gris (47,7 mg, 93 %); LCMS m/z = 483 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,93 (s, 1H), 10,04 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,23 (d, 1H), 2,81 (t, 1H), 2,25 (s, 6H), 1,97 (t, 6H), 1,82 (d, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,61-1,49 (m, 3H).

Ejemplo 187 y 188. Síntesis de (R)-4-amino-N-(5-(3-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida y (S)-4-amino-N-(5-(3-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



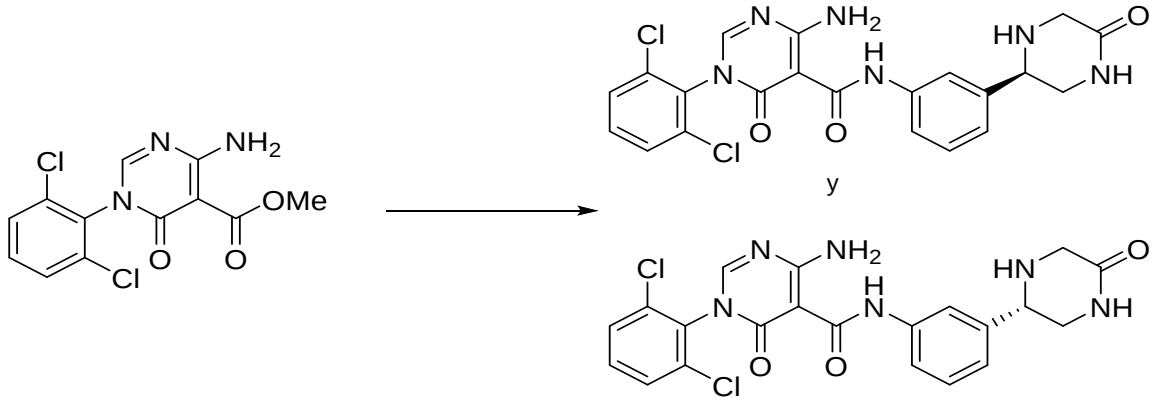
Se añadió $AlMe_3$ (2 M, 0,26 mL) a una mezcla de 4-amino-1-(2, 6-dicloro-4-metoxi-fenil)-6-oxo-pirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B10, 60 mg, 0,174 mmol) y 5-(3-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-3-amina (Intermedio A55, 40,4 mg, 0,209 mmol) en tolueno (2 mL) a 0 °C bajo N_2 y la mezcla se agitó a 100 °C durante 0,5 h bajo N_2. La reacción de la mezcla se neutralizó con H_2O (0,2 mL) y TFA (0,2 mL) y la mezcla se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 5-40 %). El residuo se separó adicionalmente mediante SFC (DAICEL CHIRALCEL OX, 250 x 30 mm, 10 µm); EtOH al 55 % (+ NH4OH al 0,1 %)) para dar:

Pico 1, Ejemplo 187. (R)-4-amino-N-(5-(3-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(3-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida. Sólido blanco (20,1 mg, 21 %). LCMS m/z = 505 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,70 (s, 1H), 9,98 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 5,96 (d, 1H), 3,86-3,80 (m, 4H), 3,67 (d, 1H), 3,53-3,46 (m, 2H), 2,06 (d, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,54-1,47

(m, 1H).

Pico 2, Ejemplo 188. R)-4-amino-N-(5-(3-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(3-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida. Sólido blanco (14,5 mg, 44 %). %). LCMS m/z = 505 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,81 (s, 1H), 10,09 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,33 (t, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,05 (d, 1H), 3,96-3,91 (m, 4H), 3,77 (d, 1H), 3,63-3,59 (m, 2H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,85-1,81 (m, 1H), 1,64-1,58 (m, 1H).

Ejemplo 189 y 190. Síntesis de (R)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-N-(3-(5-oxopiperazin-2-il)fenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida y (S)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-N-(3-(5-oxopiperazin-2-il)fenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida



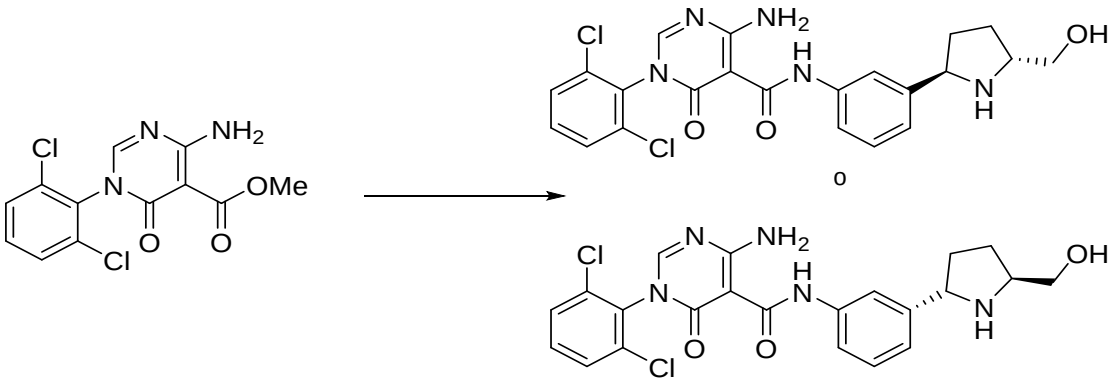
Los compuestos del título se prepararon a partir de 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B9) y 5-(3-aminofenil)piperazin-2-ona (Intermedio A18) usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 179 y 180. SFC (DAICEL CHIRALPAK IH-3, 50 x 4,6 mm, 3 µm); MeOH (+ isopropilamina al 0,1 %)) para dar:

Pico 1, Ejemplo 189. (R)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-N-(3-(5-oxopiperazin-2-il)fenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-N-(3-(5-oxopiperazin-2-il)fenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida. Sólido amarillo (59,5 mg, 74 %). %). LCMS m/z = 473 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,78 (s, 1H), 9,74 (br d, 1H), 8,74-8,71 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,82-7,77 (m, 3H), 7,65-7,60 (m, 3H), 7,29 (t, 1H), 7,13 (br d, 1H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,31-3,27 (m, 2H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,96 (br s, 1H).

Pico 2, Ejemplo 190. (R)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-N-(3-(5-oxopiperazin-2-il)fenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-N-(3-(5-oxopiperazin-2-il)fenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida. Sólido blanco (42,8 mg, 53 %). LCMS m/z = 473 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,76 (s, 1H), 9,72 (br d, 1H), 8,69 (br d, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 3H), 7,66-7,57 (m, 3H), 7,27 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,31-3,24 (m, 3H), 3,12-3,06 (m, 1H).

Ejemplo 191. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(3-((2R,5R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(3-((2S,5S)-5-

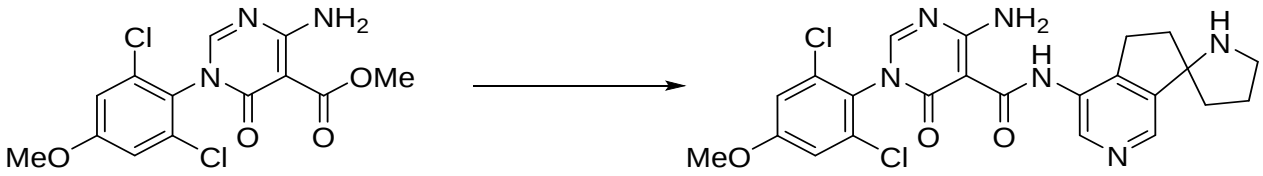
(hidroximetil)pirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B9, 51 mg, 0,160 mmol) y 2-(3-aminofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (Intermedio A65, 55,8 mg, 0,192 mmol) se evacuó y se rellenó tres veces con nitrógeno. Se añadió tolueno anhidro (3 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. A esto se añadió solución de $AlMe_3$ (2,0 M en tolueno, 0,24 mL) y la reacción se agitó a RT durante 10 min y luego a 100 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a RT y se neutralizó con metanol (2 mL) y TFA (0,2 mL), se vertió en 30 mL de agua y se extrajo con DCM (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (2 mL) y TFA (1 mL) y la solución se agitó a RT durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-10 (MeCN al 10-60 %) seguido por SFC quiral (Rilas Technologies, Regis Whelk O-1 (S,S) 21 x 250 mm, EtOH al 45 % + dietilamina al 0,25 % en CO2) para dar:

Pico 1, Ejemplo 191. 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(3-((2R,5R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(3-((2S,5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida. Sólido blanco (16,6 mg), LCMS m/z = 474 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 11,67 (s, 1H), 9,73 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,06 (t, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,57 (q, 1H), 2,04 (dtd, 1H), 1,78 (dq, 1H), 1,58-1,37 (m, 2H), 1,03 (dt, 1H).

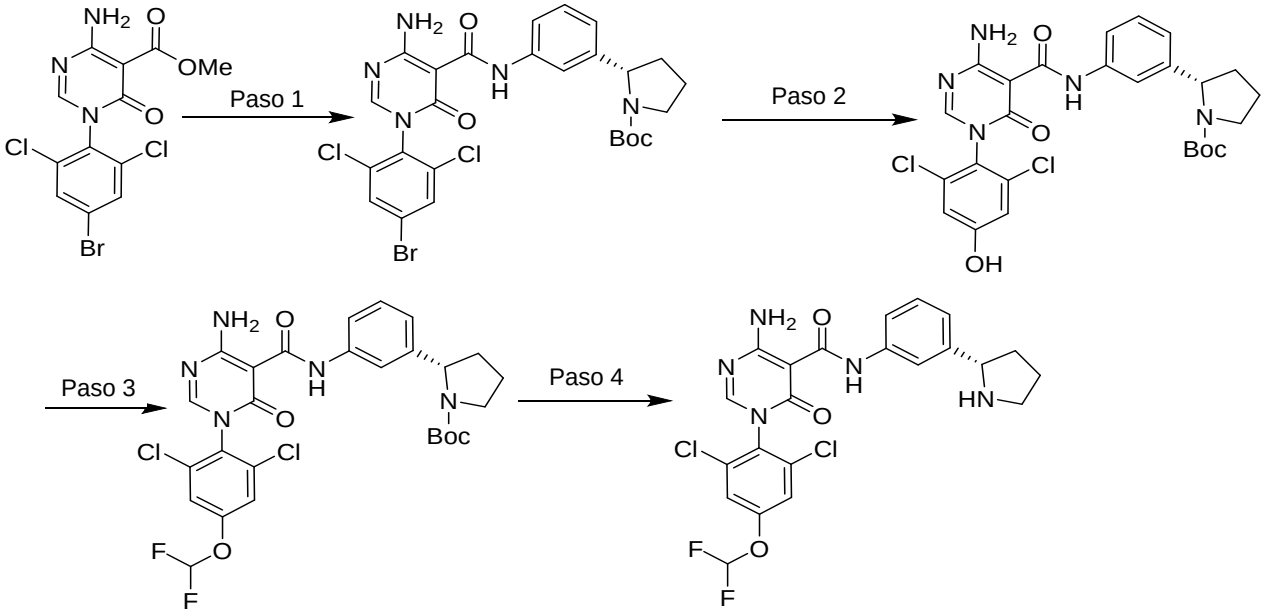
Ejemplo 192. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5,6-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-7,2'-pirrolidin]-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



A una solución de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxi-fenil)-6-oxo-pirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B10, 30 mg, 0,087 mmol) y 5,6-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-7,2'-pirrolidin]-4-amina (Intermedio A42, 26,4 mg, 0,139 mmol) en THF (1,5 mL) se añadió LiHMDS (1 M, 0,262 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante

adición de H_2O (1 mL) a 0 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 5-40 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (2,3 mg, 4,8 %). LCMS m/z = 501 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,56 (s, 1H), 10,05 (d, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 5,96 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 3H), 2,05-1,99 (m, 2H).

Ejemplo 193. Síntesis de (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-oxo-N-(3-(pirrolidin-2-il)fenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de (S)-2-(3-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de 4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-pirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6, 400 mg, 1,02 mmol) y (S)-2-(3-aminofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (Intermedio A61, 320 mg, 1,22 mmol) en tolueno (8 mL) se añadió $AlMe_3$ (2 M en tolueno, 1,53 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de NaOH (5 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 7 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (180 mg, 28 %). LCMS m/z = 622 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (S)-2-(3-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (S)-2-(3-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 1, 150 mg, 0,241 mmol) en dioxano (3 mL) y H_2O (1 mL) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (22 mg, 0,024 mmol), t-Bu Xphos (20,4 mg, 0,048 mmol) y KOH (27 mg, 0,481 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró bajo N_2 y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-16 (MeCN al 35-65 %)

para dar (R)-2-(3-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (S)-2-(3-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo en forma de un sólido blanco (20 mg, 15 %). LCMS m/z = 560 $[M+H]^+$.

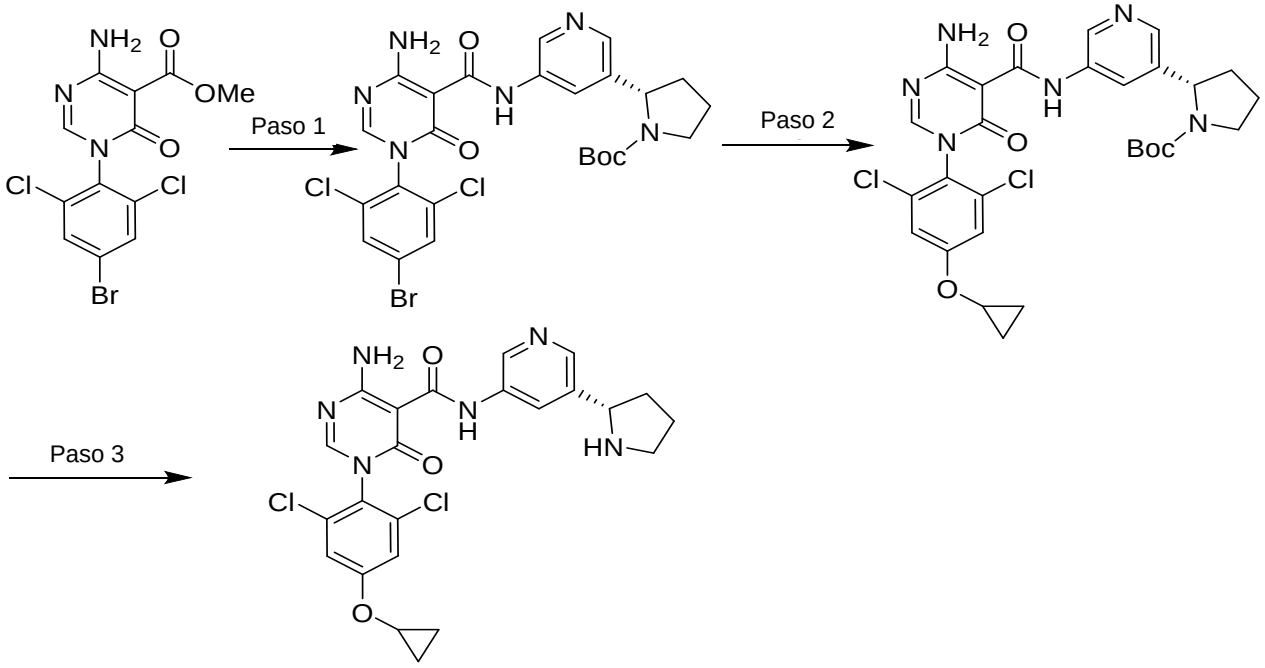
Paso 3. Síntesis de (S)-2-(3-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (S)-2-(3-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 2, 15 mg, 0,027 mmol) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (8,16 mg, 0,054 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió K_2CO_3 (4,07 mg, 0,029 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (1 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x 1 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15 mg, 92 %). LCMS m/z = 610 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-oxo-N-(3-(pirrolidin-2-il)fenil)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

Una solución de (S)-2-(3-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 3, 15 mg, 0,025 mmol) en DCM (0,9 mL) y TFA (0,3 mL) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-2 (MeCN al 20-55 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3 mg, 22 %). LCMS m/z = 510 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,57 (s, 1H), 10,07 (br s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (br d, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,29 (br s, 1H), 7,16 (br d, 1H), 6,79-6,42 (m, 1H), 6,10 (br d, 1H), 4,42 (br d, 1H), 3,25 (br d, 2H), 2,32 (br d, 1H), 2,18-2,06 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 1H).

Ejemplo 194. Síntesis de (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-N-(5-(pirrolidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de (S)-2-(5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de (S)-2-(5-aminopiridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (Intermedio A13, 402 mg, 1,53 mmol) y 4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6, 400 mg, 1,02 mmol) en tolueno (5 mL) se añadió $AlMe_3$ (2 M, 1,53 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de NaOH (4 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc/PE al 1-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (350 mg, 55 %). LCMS m/z = 625 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (S)-2-(5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.

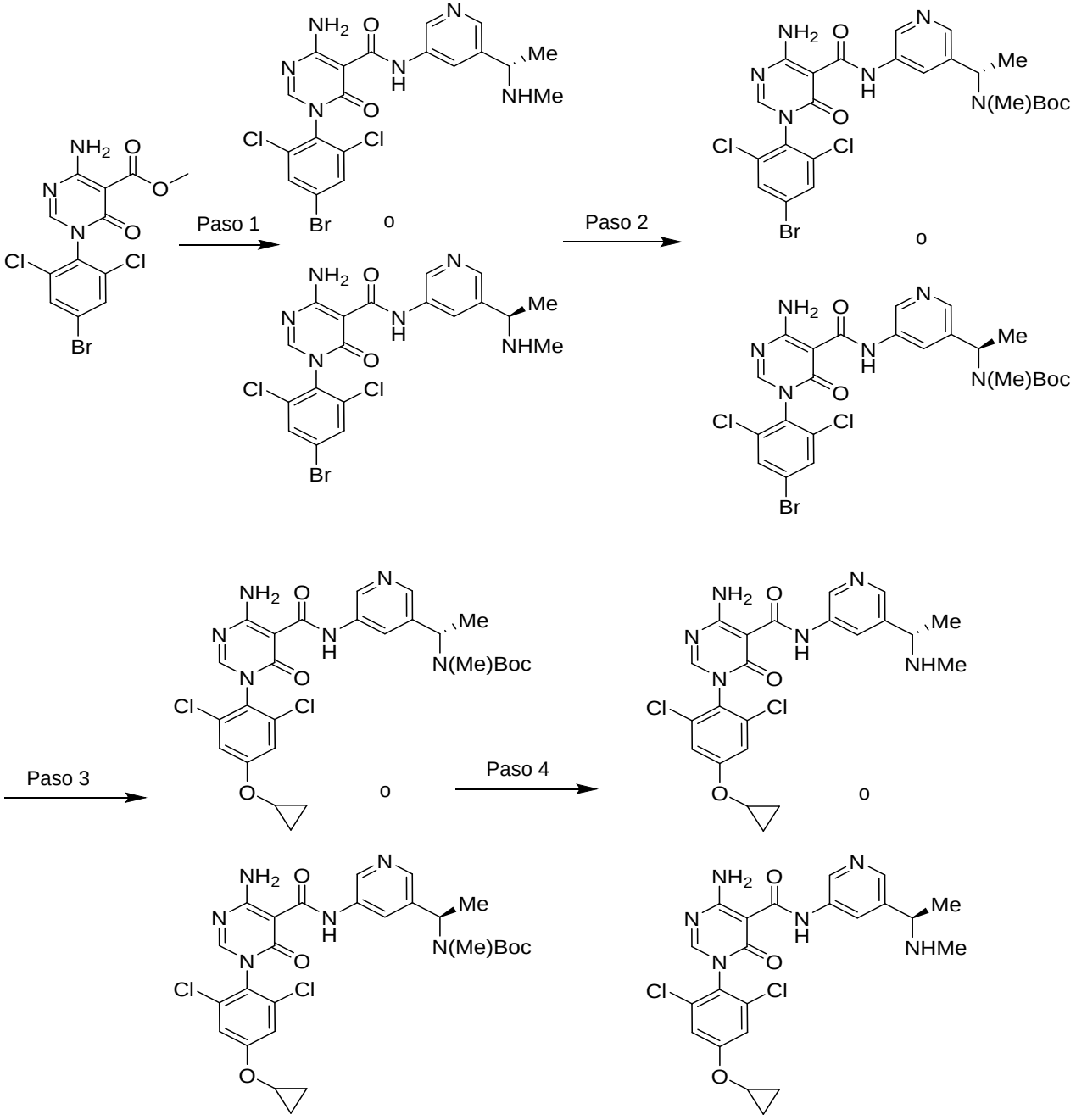
A una mezcla de (S)-2-(5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 1, 15 mg, 0,024 mmol) y ciclopropanol (6,98 mg, 0,120 mmol) en tolueno (2 mL) se añadió RockPhos Pd G3 (2,01 mg, 2,40 µmol) y Cs_2CO_3 (11,74 mg, 36 µmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (25 mg, crudo). LCMS m/z = 601 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-N-(5-(pirrolidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

Una mezcla de (S)-2-(5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 2, 25 mg, 0,042 mmol) en DCM (0,9 mL) y TFA (0,3 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida bajo N_2 y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-6 (MeCN al 5-40 %) para dar el

compuesto del título en forma de un aceite marrón (10,6 mg, 46 %). LCMS m/z = 501 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,85 (s, 1H), 9,60 (d, 1H), 8,75 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 4,25 (d, 1H), 4,06 (td, 1H), 3,58 (t, 1H), 3,17-3,09 (m, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,22 (d, 1H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 1H), 0,92-0,79 (m, 2H), 0,78-0,61 (m, 2H).

Ejemplo 195. Síntesis de (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de (S)-4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

A una mezcla de 4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-pirimidin-5-carboxilato de metilo

(Intermedio B6, 190 mg, 0,483 mmol) y (S)-5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-amina o (R)-5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-amina (Intermedio A14, 110 mg, 0,725 mmol) en tolueno (13 mL) se añadió $AlMe_3$ (2 M, 0,725 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 0,2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 mL) y TFA (5 mL) a 0 °C y la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (350 mg, crudo). LCMS m/z = 513 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (S)-(1-(5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)etil)(metil)carbamato de tert-butilo tert-butilo o (R)-(1-(5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)etil)(metil)carbamato de tert-butilo

A una solución de (S)-4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida (Paso 1, 350 mg, 0,683 mmol) en THF (15 mL) y H_2O (5 mL) se añadió $NaHCO_3$ (115 mg, 1,37 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (149 mg, 0,683 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a H_2O (50 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (370 mg, 88 %). LCMS m/z = 613 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (S)-(1-(5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)etil)(metil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)etil)(metil)carbamato de tert-butilo

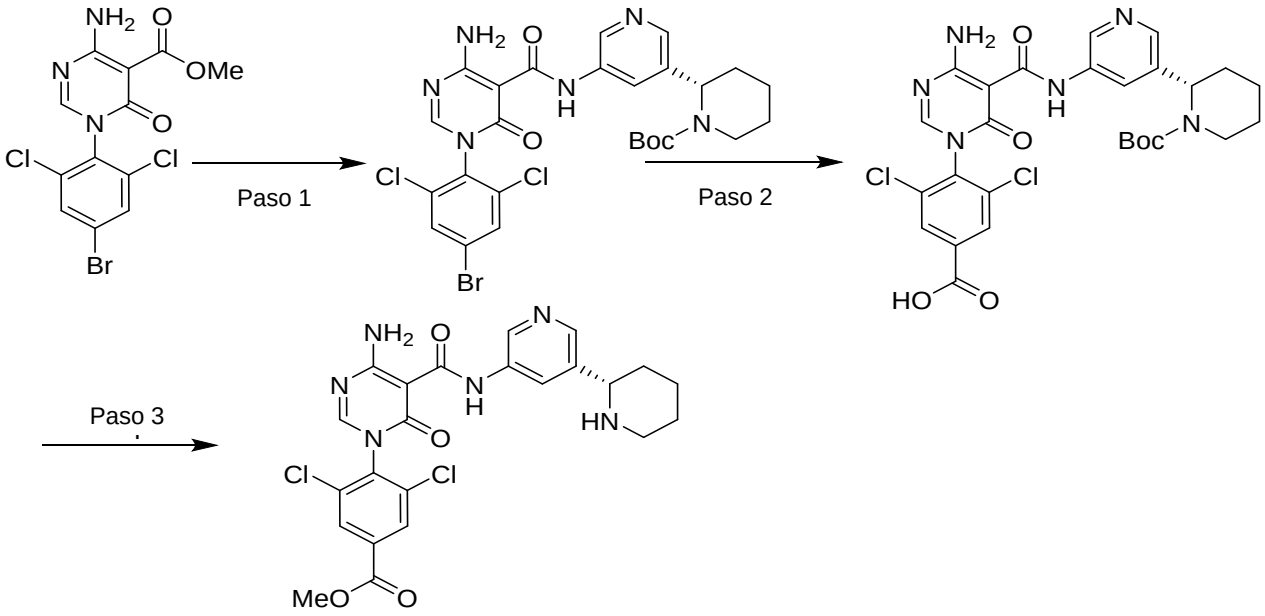
A una solución de (S)-(1-(5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)etil)(metil)carbamato de tert-butilo tert-butilo o (R)-(1-(5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)etil)(metil)carbamato de tert-butilo (Paso 2, 55 mg, 0,090 mol) en tolueno (5 mL) se añadió RockPhos Pd G3 (7,53 mg, 8,98 µmol) y Cs_2CO_3 (43,9 mg, 0,135 mmol) y ciclopropanol (26 mg, 0,449 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1,5 h bajo N2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc/PE al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (80 mg, 75 %). LCMS m/z = 589 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-N-(5-(1-(metilamino)etil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

Una mezcla de (S)-(1-(5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)etil)(metil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-

ciclopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)etil)(metil)carbamato de tert-butilo (Paso 3, 70 mg, 0,1189 mmol) en HCl/EtOAc (5 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo N_2 y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-3 (MeCN al 5-40 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (13,9 mg, 21 %). LCMS m/z = 489 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,86 (s, 1 H), 10,00 (d, 1H), 8,66 (s, 1 H), 8,32 (d, 2H), 7,73 (s, 1 H), 7,21 (s, 2 H), 6,19 (d, 1H) 3,93 (d, 1H), 3,75-3,84 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 1,56 (d, 3H) 0,78-0,94 (m, 4 H).

Ejemplo 196. Síntesis de (S)-4-(4-amino-6-oxo-5-((5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)carbamoil)pirimidin-1(6H)-il)-3,5-diclorobenzoato de metilo.



Paso 1. Síntesis de (S)-2-(5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de 4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-pirimidin-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,254 mmol) y (S)-2-(5-aminopiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Intermedio A5, 70,6 mg, 0,254 mmol) en tolueno (3 mL) se añadió $AlMe_3$ (2 M, 0,382 mL en tolueno) a 0 °C y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de NaOH (1 M, 5 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc/PE al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (118 mg, 72 %). LCMS m/z = 639 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de ácido (S)-4-(4-amino-5-((5-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3,5-diclorobenzoico

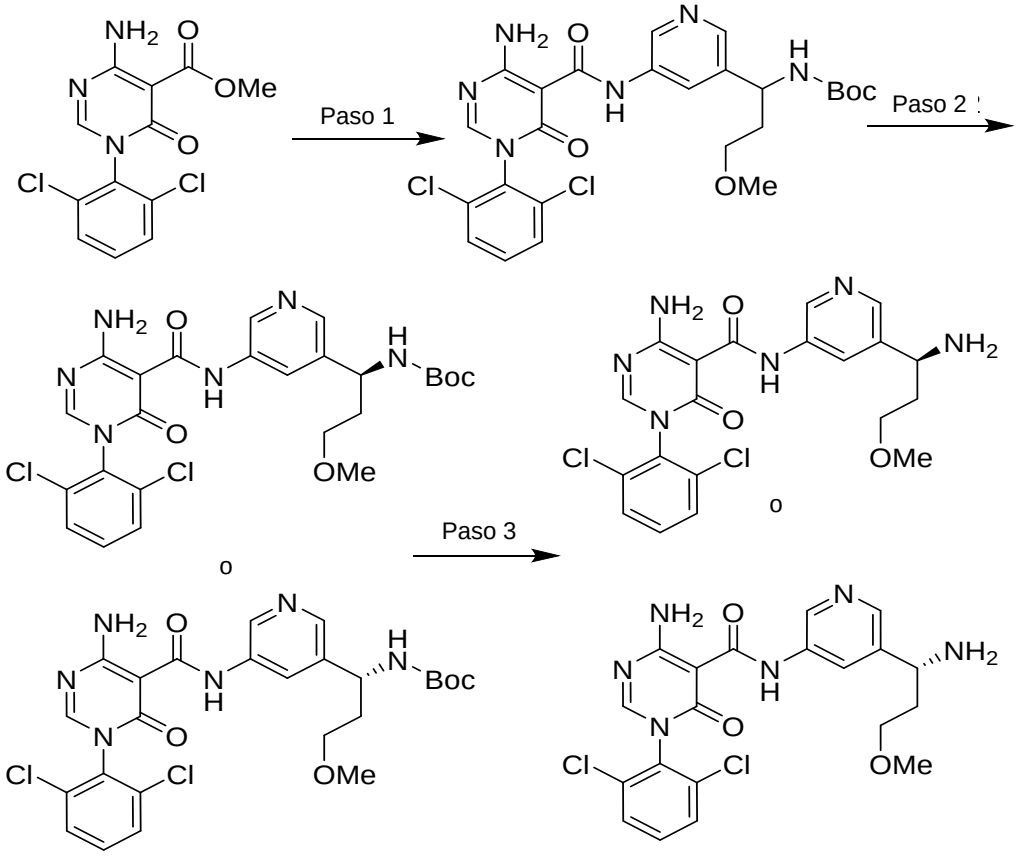
A una solución de ácido oxálico (116,5 mg, 1,29 mmol) en DMF (2 mL) se añadió (S)-2-(5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 1, 118 mg, 0,185 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4,15 mg, 0,018 mmol), Ac_2O (56,6 mg, 0,555 mmol), DIPEA (71,7 mg, 0,555 mmol) y Xantphos (10,7 mg, 0,018 mmol) y la

mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 5 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc/MeOH 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (70 mg, 63 %). LCMS m/z = 603 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (S)-4-(4-amino-6-oxo-5-((5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)carbamoil)pirimidin-1(6H)-il)-3,5-diclorobenzoato de metilo

A una solución de ácido (S)-4-(4-amino-5-((5-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3,5-diclorobenzoico (Paso 2, 70 mg, 0,116 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió $SOCl_2$ (55,2 mg, 0,464 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 3-35 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (20 mg, 30 %). LCMS m/z = 517 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,66 (s, 1H), 10,04 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,33-8,34 (m, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,21 (d, 1H), 1,77-2,00 (m, 4H), 1,68-1,74 (m, 2H), 1,51-1,61 (m, 1H).

Ejemplo 197. Síntesis de (R)-4-amino-N-(5-(1-amino-3-metoxipropil)piridin-3-il)-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-3-metoxipropil)piridin-3-il)-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de (1-(5-(4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)-3-metoxipropil)carbamato de tert-butilo.

A una mezcla de 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B9, 20 mg, 0,064 mmol) y (1-(5-aminopiridin-3-il)-3-metoxipropil)carbamato de tert-butilo (Intermedio A19, 19,7 mg, 0,070 mmol) en tolueno (3 mL) se añadió AlMe3 (2 M en tolueno, 96 µL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. La mezcla se agitó a 40 °C durante 60 min bajo N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (0,2 mL) y TFA (0,2 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-2 (MeCN al 30-60 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30 mg, 83 %). LCMS m/z = 563 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (S)-(1-(5-(4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)-3-metoxipropil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-(4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)-3-metoxipropil)carbamato de tert-butilo.

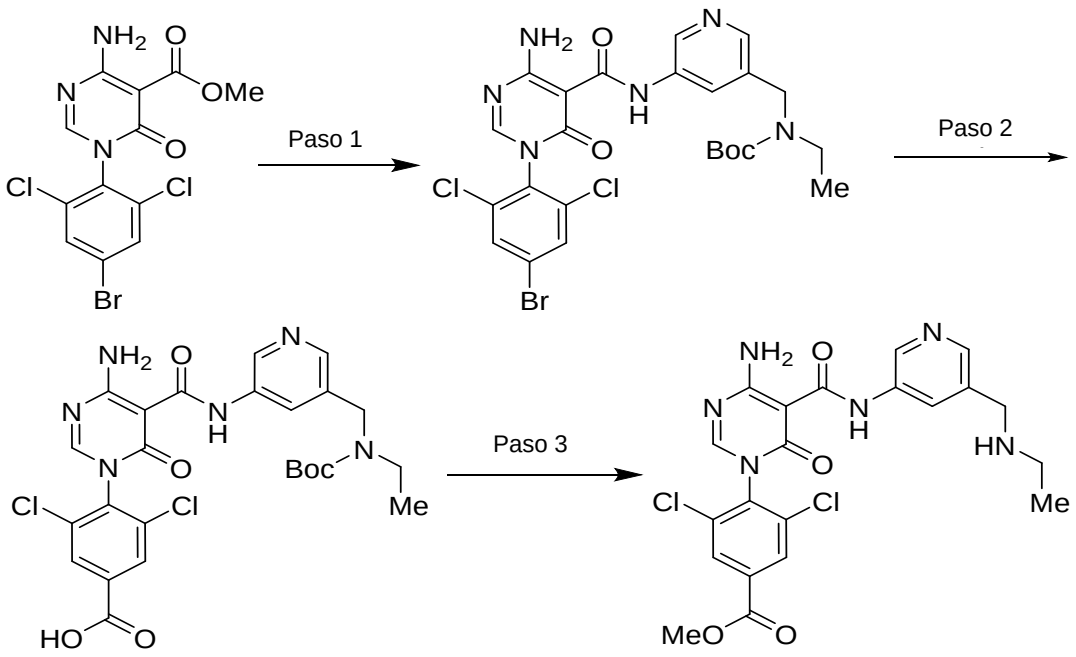
(1-(5-(4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)-3-metoxipropil)carbamato de tert-butilo (Paso 1, 118,7 mg, 211 mmol) se purificó mediante separación por SFC (REGIS(S, S)WHELK-O1, 250 x 25 mm, 10 µm); EtOH al 45 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO2) para dar:

Pico 2. (S)-(1-(5-(4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)-3-metoxipropil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-(4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)-3-metoxipropil)carbamato de tert-butilo (aceite amarillo, 20 mg, 16 %).

Paso 3. Síntesis de (R)-4-amino-N-(5-(1-amino-3-metoxipropil)piridin-3-il)-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-3-metoxipropil)piridin-3-il)-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

Una mezcla de (S)-(1-(5-(4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)-3-metoxipropil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-(4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)-3-metoxipropil)carbamato de tert-butilo (Parte 2, Pico 2, 10 mg, 0,018 mmol) en DCM (1,5 mL) y TFA (0,5 mL) se agitó a 25 °C durante 0,5 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-2 (MeCN al 5-35 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,3 mg, 14 %). LCMS m/z = 463 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,74-11,85 (m, 1H), 9,61-9,69 (m, 1H), 8,73-8,80 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,19-8,35 (m, 2H), 7,98-8,03 (m, 1H), 7,74-7,80 (m, 2H), 7,61-7,68 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 1H), 3,21-3,26 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 1,74-1,92 (m, 2H).

Ejemplo 198. Síntesis de 4-(4-amino-5-((5-((etilamino)metil)piridin-3-il)carbamoil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3,5-diclorobenzoato de metilo.



Paso 1. Síntesis de ((5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo.

Se añadió AlMe3 (2 M en tolueno, 1,91 mL) a una mezcla de 4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6, 500 mg, 1,27 mmol) y ((5-aminopiridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo (Intermedio A24, 480 mg, 1,91 mmol) en tolueno (9 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 100 °C durante 0,5 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa de NaOH 1 M (50 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2 g, 64 %). LCMS m/z = 613 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de ácido 4-(4-amino-5-((5-(((tert-butoxicarbonil)(etil)amino)metil)piridin-3-il)carbamoil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3,5-diclorobenzoico.

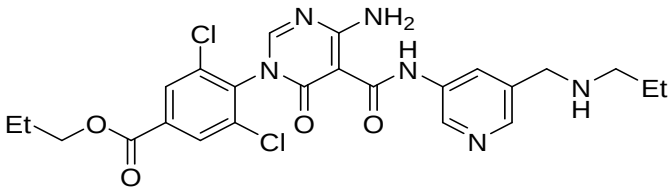
A una solución de ((5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo (Paso 1, 310 mg, 0,506 mmol) y ácido oxálico (319 mg, 3,54 mmol) en DMF (2 mL) se añadió $Pd(OAc)_2$ (11,4 mg, 0,051 mmol), Xantphos (29,3 mg, 0,051 mmol), Ac_2O (155 mg, 1,52 mmol) y DIPEA (196 mg, 1,52 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 30-60 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (120 mg, 41 %). LCMS m/z = 577 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-(4-amino-5-((5-((etilamino)metil)piridin-3-il)carbamoil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3,5-diclorobenzoato de metilo

A una solución de ácido 4-(4-amino-5-((5-(((tert-butoxicarbonil)(etil)amino)metil)piridin-3-il)carbamoil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3,5-diclorobenzoico (Parte 2, 60 mg, 0,104 mmol) en MeOH

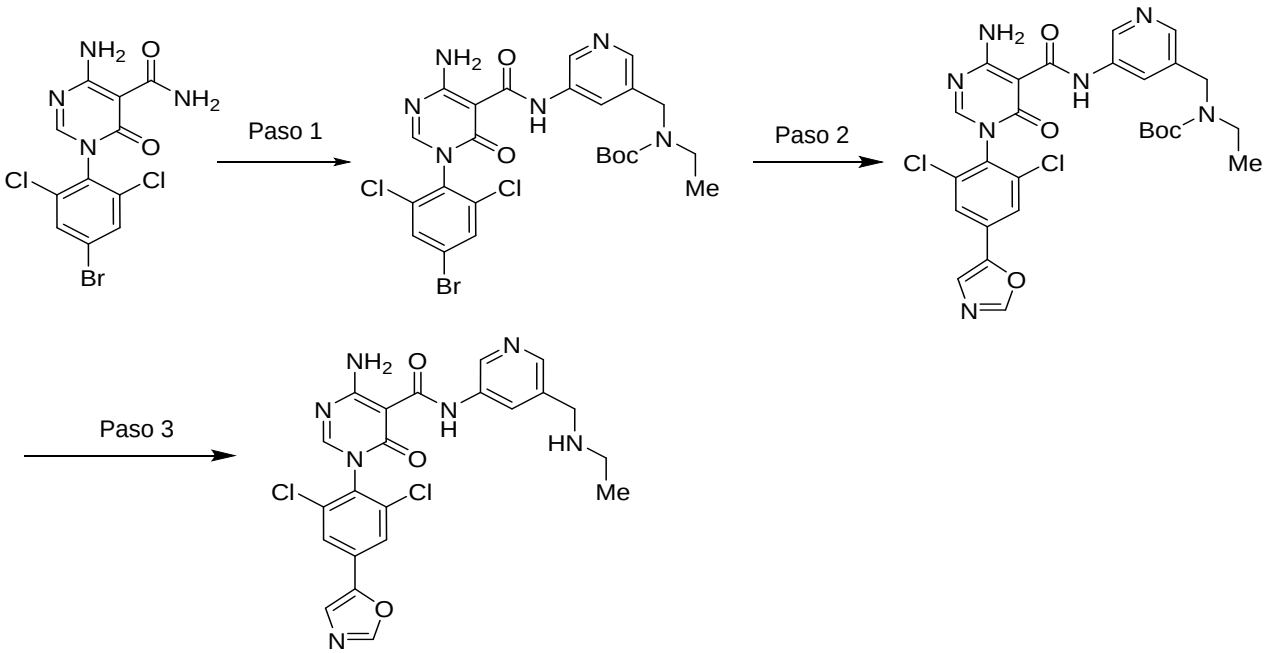
(1 mL) se añadió cloruro de tionilo (49,5 mg, 0,416 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 3-35 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (22,6 mg, 44 %). LCMS m/z = 491 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,59 (s, 1H), 9,97 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,32-8,18 (m, 2H), 8,11 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,70 (q, 2H), 1,10 (t, 3H).

Ejemplo 199. Síntesis de 4-(4-amino-5-((5-((etilamino)metil)piridin-3-il)carbamoil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3,5-diclorobenzoato de etilo.



El compuesto del título se preparó en forma de un sólido blanco a partir de 4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6) usando un método de 3 pasos análogo al descrito para el **Ejemplo 198**. LCMS m/z = 505 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,70 (s, 1H), 10,08 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,32 (d, 2H), 8,22 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,48 (q, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,78 (q, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,20 (t,3H).

Ejemplo 200. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-N-(5-((etilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de ((5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo.

Se añadió AlMe3 (2 M en tolueno, 1,91 mL) a una mezcla de 4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6, 500 mg, 1,27 mmol) y ((5-aminopiridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo (Intermedio A24, 480 mg, 1,91 mmol) en tolueno

(9 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 100 °C durante 0,5 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa de NaOH 1 M (50 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/PE al 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2 g, 64 %). LCMS m/z = 613 $[M+H]^+$.

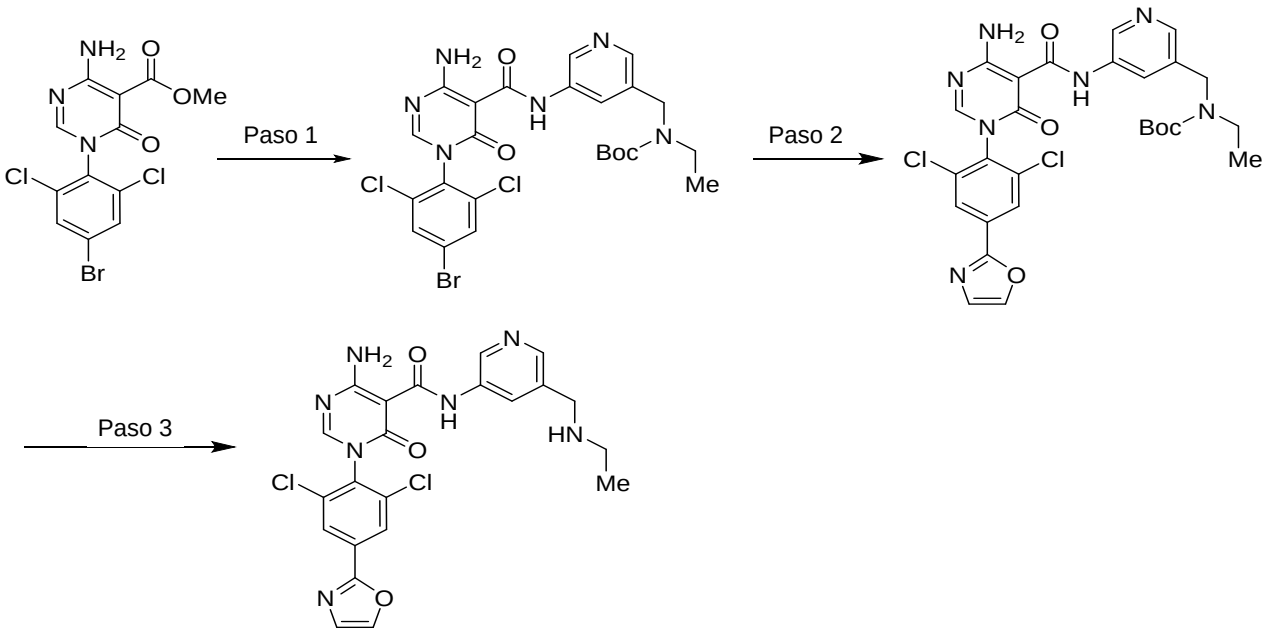
Paso 2. Síntesis de ((5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo.

Una mezcla de ((5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo (Parte 1, 90 mg, 0,147 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (57,33 mg, 0,294 mmol), K_3PO_4 (62,4 mg, 0,294 mmol), [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paladio;diciclohexil-[3-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (23,13 mg, 0,029 mmol) en dioxano (4 mL) y H_2O (0,4 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (x3) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (80 mg, 90 %). LCMS m/z = 600 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-N-(5-((etilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

La mezcla de ((5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo (Parte 2, 60 mg, 0,100 mmol) en DCM (2 mL) y TFA (1 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 20-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (8,2 mg, 16 %). LCMS m/z = 500 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1,05 (t, 3H) 2,57 (d, 2H) 3,74 (d, 2H) 8,05 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,69 (d, 1H), 11,78 (s, 1H).

Ejemplo 201. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(oxazol-2-il)fenil)-N-(5-((etilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de ((5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo.

El compuesto del título se preparó a partir de 4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B6) y ((5-aminopiridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo (Intermedio A24) usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 190, Paso 1.

Paso 2. Síntesis de ((5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(oxazol-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo

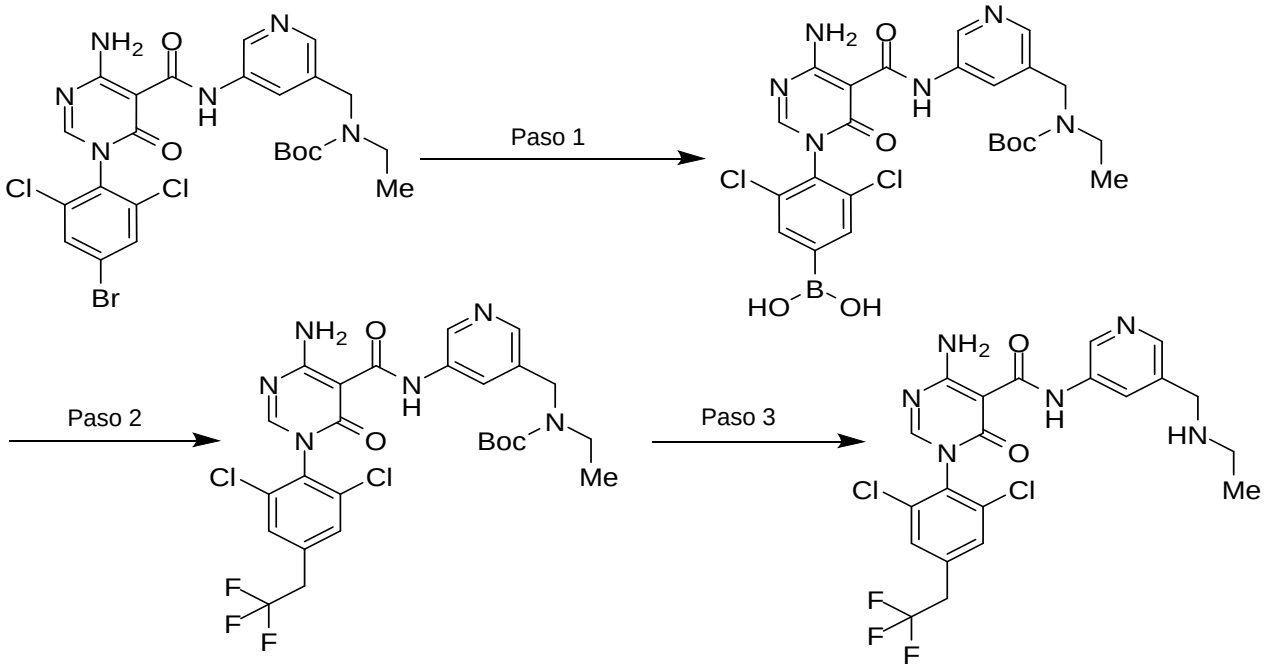
A una solución de ((5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo (Paso 1, 50 mg, 0,082 mmol) en dioxano (1,5 mL) se añadió cataCXium® A Pd G2 (10,92 mg, 0,016 mmol) y 2-(tributilestannil)oxazol (117 mg, 0,327 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 1 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-8 (MeCN al 30-65 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (20 mg, 41 %). LCMS m/z = 600 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(oxazol-2-il)fenil)-N-(5-((etilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

El compuesto del título se preparó a partir de ((5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(oxazol-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo (Paso 2) usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 200, Paso 3. Prep-HPLC-1 (MeCN al 1-30 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5,1 mg, 14 %). LCMS m/z = 500 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,69 (s, 1H), 10,07-10,15 (m, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24(s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,06 (br dd, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,70 (q, 2H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 202. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(5-

((etilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de ácido (4-(4-amino-5-((5-(((tert-butoxicarbonil)(etil)amino)metil)piridin-3-il)carbamoil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3,5-diclorofenil)borónico.

A una solución de ((5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo (Ejemplo 190, Paso 1; 315 mg, 0,514 mmol) en dioxano (5,5 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (42 mg, 0,051 mmol) y KOAc (101 mg, 1,03 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (653 mg, 2,57 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-8 (MeCN al 15-45 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,3 g, 73 %). LCMS m/z = 577 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de ((5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo.

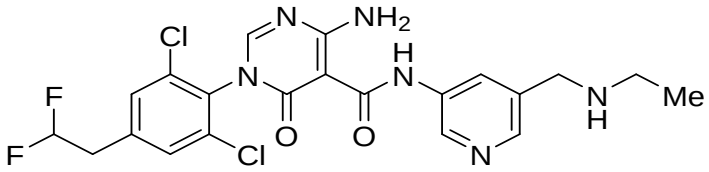
Una mezcla de ácido (4-(4-amino-5-((5-(((tert-butoxicarbonil)(etil)amino)metil)piridin-3-il)carbamoil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3,5-diclorofenil)borónico (Parte 1, 15 mg, 0,026 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (109 mg, 0,520 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2,38 mg, 2,60 µmol), Xantphos (1,50 mg, 2,60 µmol) y Cs_2CO_3 (33,9 mg, 0,104 mmol) en dioxano (2 mL) y H_2O (0,1 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (45 mg, 93 %), que se usó sin purificación adicional. LCMS m/z = 615 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(5-((etilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido blanco (5,1 mg, 13 %) a partir de ((5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo (Paso 2, 45 mg, 0,073 mmol) usando un método análogo al

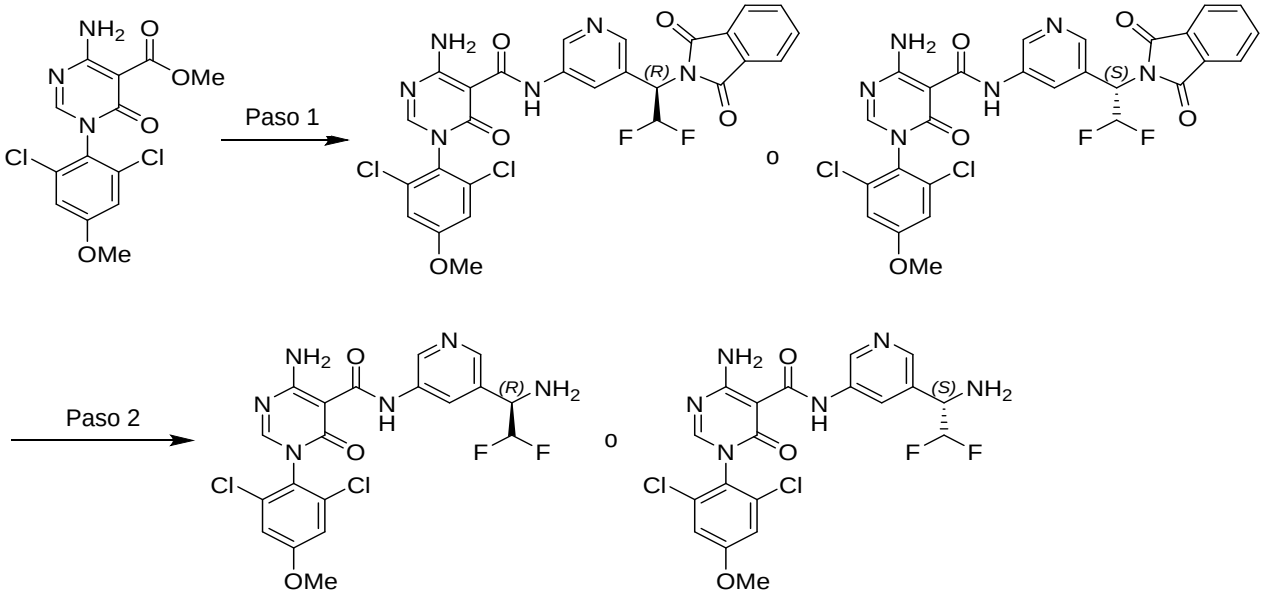
descrito para el Ejemplo 200, Paso 3. LCMS m/z = 515 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,15-1,21 (m, 3H), 2,91 (q, 2H), 3,37 (q, 2H), 4,00 (s, 2H), 6,09 (d, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 9,84 (d, 2H), 11,71 (s,1H).

Ejemplo 203. Síntesis de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-(2,2-difluoroetil)fenil)-N-(5-((etilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



El compuesto del título se preparó en forma de un sólido blanco a partir de ((5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)metil)(etil)carbamato de tert-butilo (Ejemplo 190, Paso 1) y 1,1-difluoro-2-yodoetano usando un método de 3 pasos análogo al descrito para el Ejemplo 202. LCMS m/z = 497 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,14-1,24 (m, 1H), 1,19 (d, 2H), 2,04 (d, 1H), 2,75 (d, 2H), 3,17-3,31 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 5,86-6,25 (m, 1H), 6,07-6,15 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,74 (d, 1H), 8,16-8,37 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,06 (d, 1H), 11,73 (s, 1H).

Ejemplo 204. Síntesis de (R)-4-amino-N-(5-(1-amino-2,2-difluoroetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-2,2-difluoroetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de (R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-(1-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,2-difluoroetil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-(1-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,2-difluoroetil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

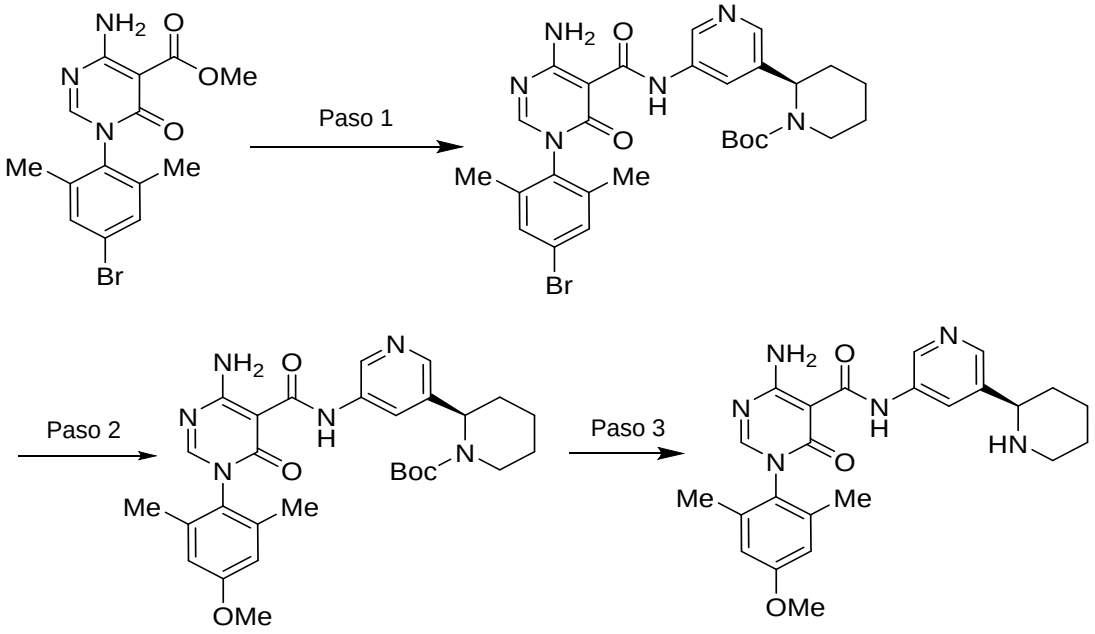
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido blanco (50 mg, 56 %) a partir de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B10) y (R)-2-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2,2-difluoroetil)isoindolin-1,3-diona o (S)-2-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2,2-

difluoroetil)isoindolin-1,3-diona (Intermedio A48) usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 2. LCMS m/z = 615 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (R)-4-amino-N-(5-(1-amino-2,2-difluoroetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-2,2-difluoroetil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida

A una solución de (R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-(1-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,2-difluoroetil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-(1-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,2-difluoroetil)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida (Paso 1, 40 mg, 0,065 mmol) en EtOH (2 mL) se añadió hidrazina hidrato (15,31 mg, 0,260 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (3 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x 2 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-3 (MeCN al 1-35 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (17,9 mg, 51 %). LCMS m/z = 485 [M+H]+; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,86 (s, 1H), 10,01 (br d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,27 (t, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,03 (br d, 1H), 5,95-5,65 (m, 1H), 4,24 (ddd, 1H), 3,88 (s, 3H).

Ejemplo 205. Síntesis de (R)-4-amino-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de (R)-2-(5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

El compuesto del título se preparó a partir de 4-amino-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B34) y (R)-2-(5-aminopiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Intermedio A4) usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 2. LCMS m/z = 599 $[M+H]^+$.

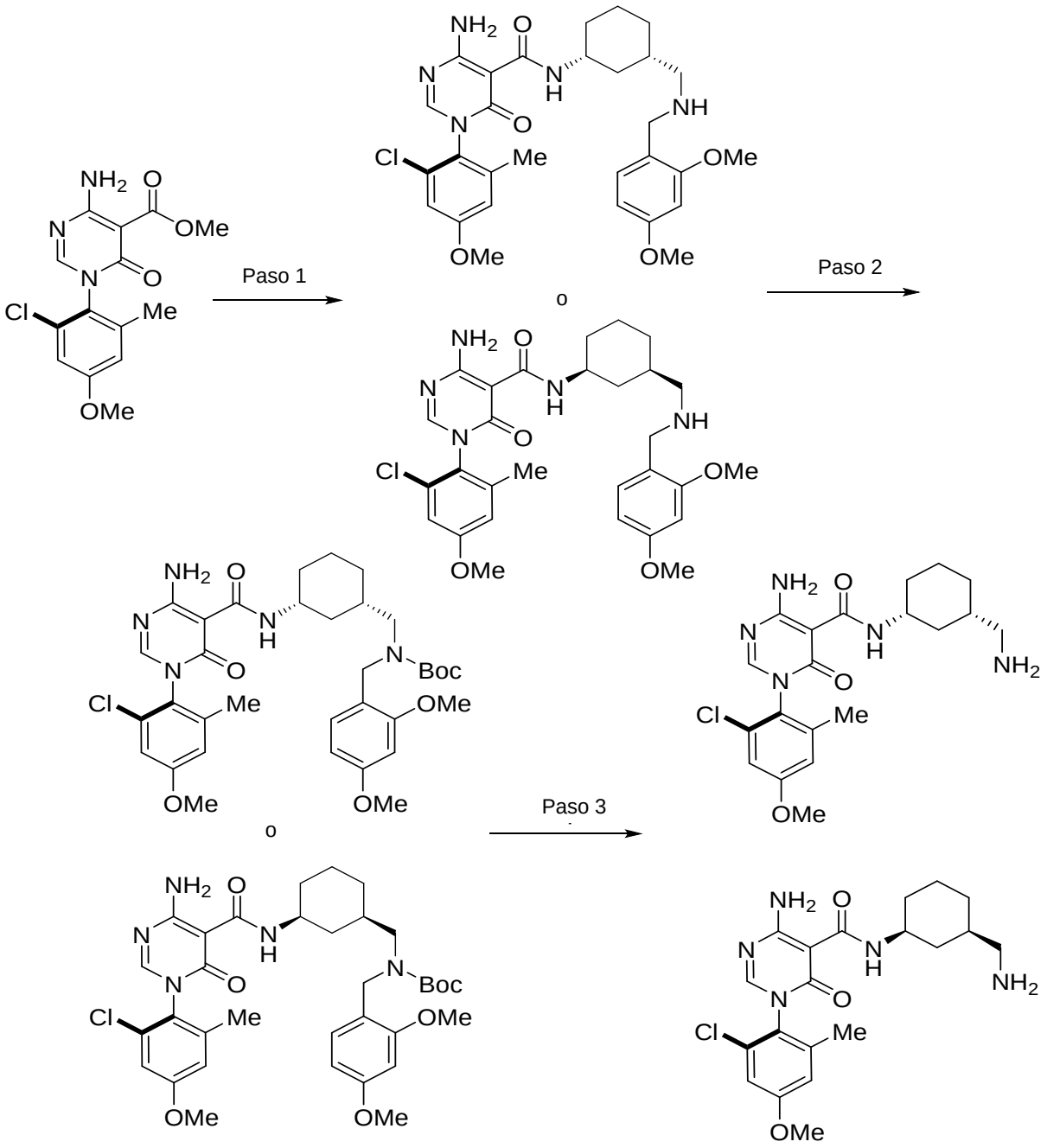
Paso 2. Síntesis de (R)-2-(5-(4-amino-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

A la mezcla de (R)-2-(5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 1, 250 mg, 0,418 mmol) en tolueno (2 mL) y MeOH (2 mL) se añadió K_3PO_4 (133 mg, 0,628 mmol), t-Bu Xphos (17,77 mg, 0,042 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (38,31 mg, 0,042 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (500 mg). LCMS m/z = 594 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (R)-4-amino-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

A la mezcla de (R)-2-(5-(4-amino-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 2, 500 mg, 0,911 mmol) en DCM (4 mL) se añadió TFA (1,5 mL), la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-3 (MeCN al 5-45 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (40,3 mg, 10 %). LCMS m/z = 449 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,09 (s, 1H), 9,93 (br d, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,03 (br d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (br d, 1H), 3,22 (br d, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,99-1,85 (m, 3H), 1,73 (br d, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H).

Ejemplo 206. Síntesis de 4-amino-N-((1R,3S)-3-(aminometil)ciclohexil)-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-((1S,3R)-3-(aminometil)ciclohexil)-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de 4-amino-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-N-((1R,3S)-3-(((2,4-dimetoxibencil)amino)metil)ciclohexil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-N-((1S,3R)-3-(((2,4-dimetoxibencil)amino)metil)ciclohexil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

A una solución de (1S,3R)-3-(((2,4-dimetoxibencil)amino)metil)ciclohexan-1-amina o (1R,3S)-3-(((2,4-dimetoxibencil)amino)metil)ciclohexan-1-amina (Intermedio A58, 130,28 mg, 0,468 mmol) y 4-amino-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B4, 101 mg, 0,312 mmol) en tolueno (2 mL) se añadió $AlMe_3$ (2 M en tolueno, 0,47 mL) a 0 °C bajo N_2 y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de NaOH (2 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc/MeOH 10/1) para dar el

compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (70 mg, crudo). LCMS m/z = 571 $[M+H]^+$.

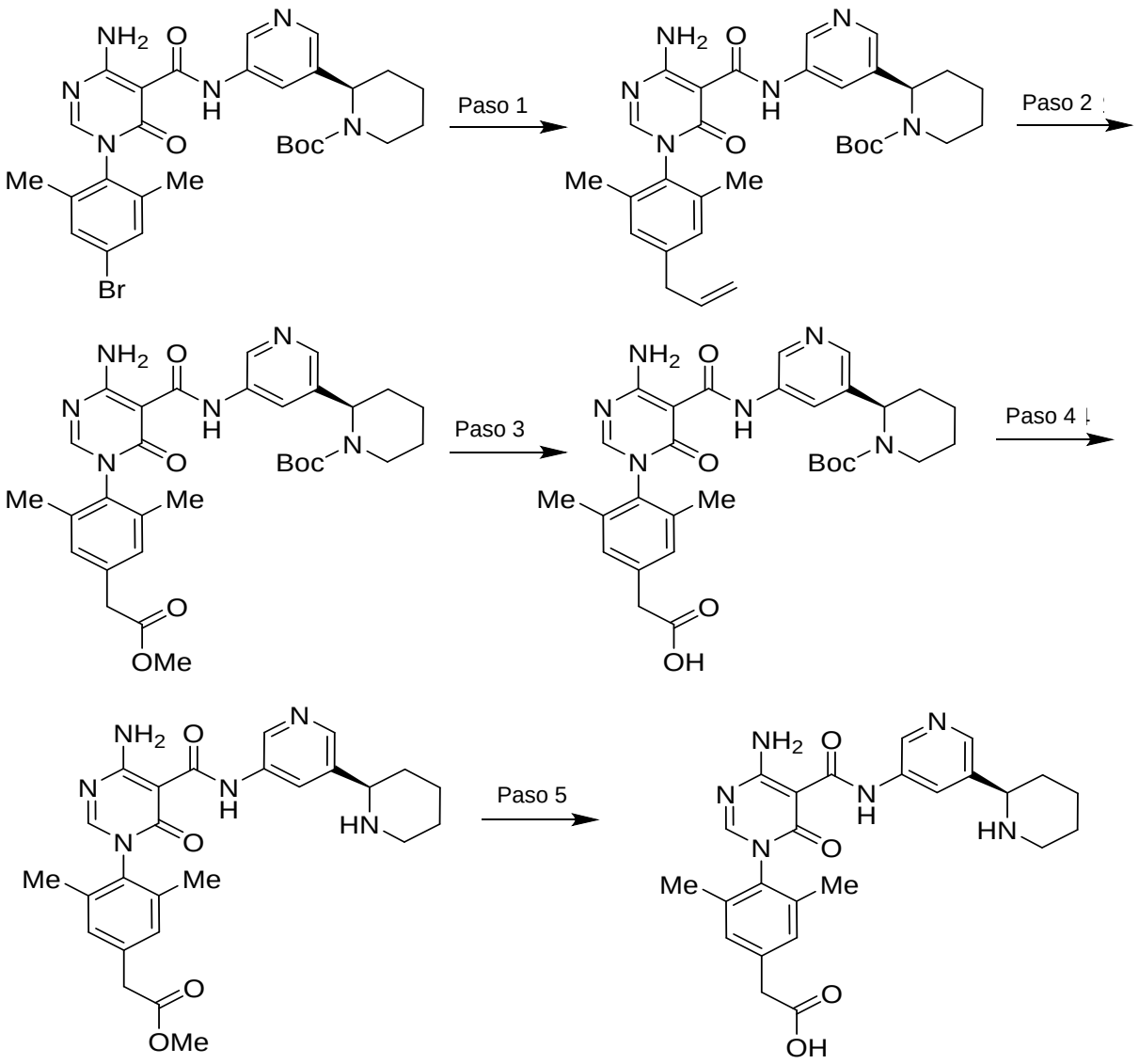
Paso 2. Síntesis de (((1S,3R)-3-(4-amino-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)ciclohexil)metil)(2,4-dimetoxibencil)carbamato de tert-butilo o (((1R,3S)-3-(4-amino-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)ciclohexil)metil)(2,4-dimetoxibencil)carbamato de tert-butilo.

A una solución de 4-amino-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-N-((1R,3S)-3-(((2,4-dimetoxibencil)amino)metil)ciclohexil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-N-((1S,3R)-3-(((2,4-dimetoxibencil)amino)metil)ciclohexil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida (Paso 1, 60 mg, 0,105 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (68,9 mg, 0,316 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-TLC (PE/EtOAc al 50 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (80 mg, crudo). LCMS m/z = 671 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 4-amino-N-((1R,3S)-3-(aminometil)ciclohexil)-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o 4-amino-N-((1S,3R)-3-(aminometil)ciclohexil)-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

Una solución de (((1S,3R)-3-(4-amino-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)ciclohexil)metil)(2,4-dimetoxibencil)carbamato de tert-butilo o (((1R,3S)-3-(4-amino-1-((S)-2-cloro-4-metoxi-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)ciclohexil)metil)(2,4-dimetoxibencil)carbamato de tert-butilo (Paso 2, 70 mg, 0,104 mmol) en TFA (2 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo N_2 y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 1-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15,8 mg, 36 %). LCMS m/z = 420 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0,87 (q, 2H), 1,10-1,22 (m, 1 H), 1,39 (q, 1 H), 1,82 (br d, 3H), 1,98 (br d, 1H), 2,18 (s, 4H), 2,71 (br d, 2H), 3,83 (s, 4H), 6,17 (br d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 9,59 (d, 1H), 9,99 (br d, 1H).

Ejemplo 207. Síntesis de ácido (R)-2-(4-(4-amino-6-oxo-5-((5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)carbamoil)pirimidin-1(6H)-il)-3,5-dimetilfenil)acético.



Paso 1. Síntesis de (R)-2-(5-(1-(4-alil-2,6-dimetilfenil)-4-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de (R)-2-(5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Ejemplo 205, Paso 1, 820 mg, 1,37 mmol) en DMF (5 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (159 mg, 0,137 mmol) y aliltributilestannano (500 mg, 1,51 mmol) bajo N_2 y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de solución acuosa saturada de KF (30 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO_2, EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (720 mg, 94 %). LCMS m/z = 559 $[M+H]^+$

Paso 2. Síntesis de (R)-2-(5-(4-amino-1-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

Se introdujeron burbujas de ozono (15 psi) a una solución de (R)-2-(5-(1-(4-alil-2,6-dimetilfenil)-4-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 1, 280 mg, 0,501 mmol) en DCM (10 mL) y NaOH (2,5 M, 2,65 mL) en MeOH a -78 °C durante

0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (296 mg, crudo). LCMS m/z = 591 $[M+H]^+$

Paso 3. Síntesis de ácido (R)-2-(4-(4-amino-5-((5-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3,5-dimetilfenil)acético.

A una solución de (R)-2-(5-(4-amino-1-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 2, 296 mg, 0,501 mol) en MeOH (3 mL) y H_2O (1 mL) se añadió NaOH (60 mg, 1,50 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-13 (MeCN al 25-45 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (68 mg, 23 %). LCMS m/z = 577 $[M+H]^+$

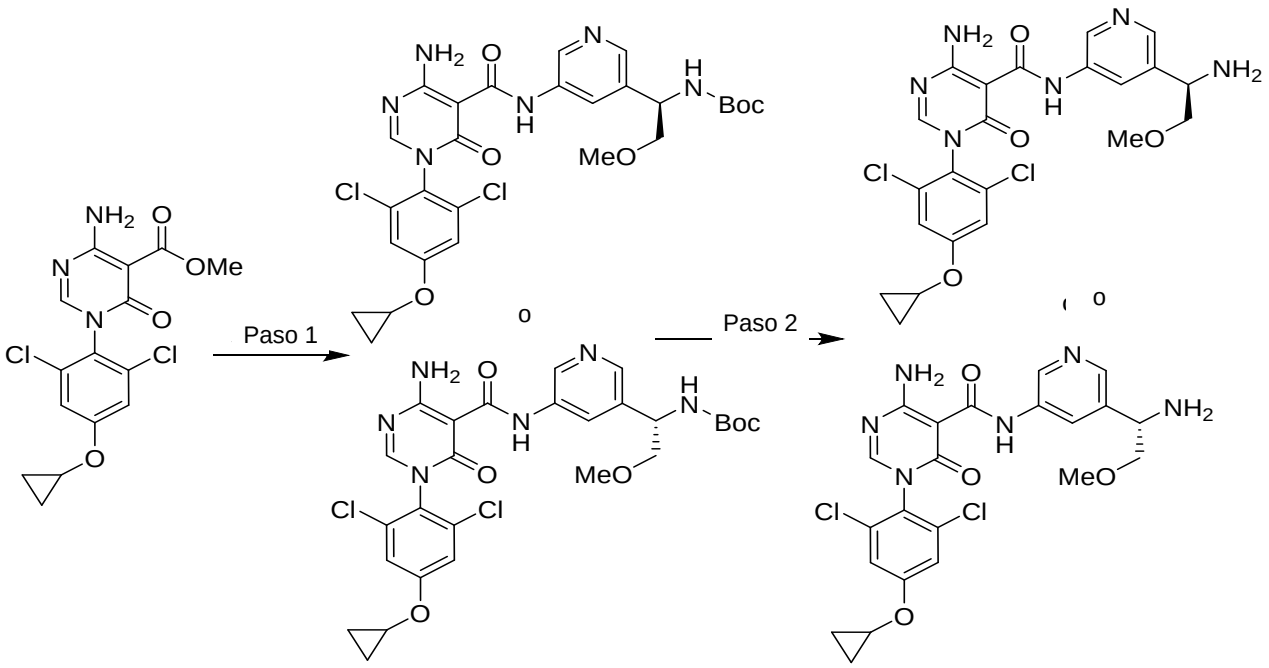
Paso 4. Síntesis de (R)-2-(4-(4-amino-6-oxo-5-((5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)carbamoil)pirimidin-1(6H)-il)-3,5-dimetilfenil)acetato de metilo.

A una solución de ácido (R)-2-(4-(4-amino-5-((5-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3,5-dimetilfenil)acético (Paso 3, 68 mg, 0,118 mol) en HCl/EtOAc (1 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 5-35 %) para dar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (37 mg, 63 %). LCMS m/z = 491 $[M+H]^+$

Paso 5. Síntesis de ácido (R)-2-(4-(4-amino-6-oxo-5-((5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)carbamoil)pirimidin-1(6H)-il)-3,5-dimetilfenil)acético.

A una solución de (R)-2-(4-(4-amino-6-oxo-5-((5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)carbamoil)pirimidin-1(6H)-il)-3,5-dimetilfenil)acetato de metilo (Paso 4, 32 mg, 0,065 mmol) en MeOH (1 mL) y H_2O (0,3 mL) se añadió NaOH (7,83 mg, 0,20 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH del residuo se ajustó a pH 2-3 con HCl 1 M. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 5-40 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9,1 mg, 26 %). LCMS m/z = 477 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_3): 12,14 (s, 1H), 9,52 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,09 (d, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,06 (s, 6H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,60 (d, 1H), 1,45 (s, 3H).

Ejemplo 208. Síntesis de (R)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de (R)-(1-(5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)-2-metoxietil)carbamato de tert-butilo o (S)-(1-(5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)-2-metoxietil)carbamato de tert-butilo.

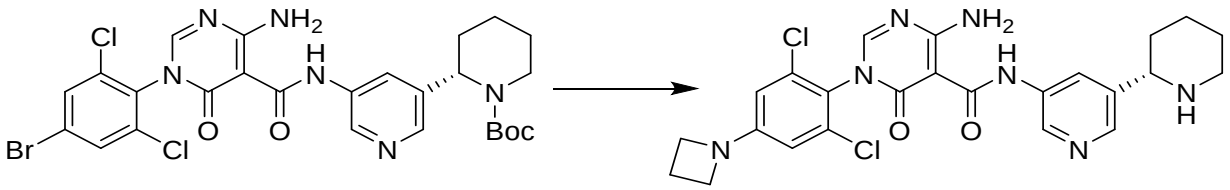
A una solución de 4-amino-1-[2, 6-dicloro-4-(ciclopropoxi)fenil]-6-oxo-pirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B11, 30 mg, 81 µmol) y (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-metoxietil)carbamato de tert-butilo o (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)-2-metoxietil)carbamato de tert-butilo (Intermedio A22, 32,5 mg, 0,122 mmol) en tolueno (1,5 mL) y THF (0,5 mL) se añadió $AlMe_3$ (2 M en tolueno, 0,122 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de TFA (0,2 mL) a 0°C y la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (40 mg, 81 %). LCMS m/z = 605 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (R)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

A una solución de (R)-(1-(5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)-2-metoxietil)carbamato de tert-butilo o (S)-(1-(5-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-ciclopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)-2-metoxietil)carbamato de tert-butilo (Paso 1, 40 mg, 66 µmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 3-35 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (9,9 mg, 27 %). LCMS m/z = 505 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,78 (s, 1H), 10,12-9,95 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,28-4,17 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,52 (dd, 1H), 3,39 (s, 3H), 0,86 (d, 5H).

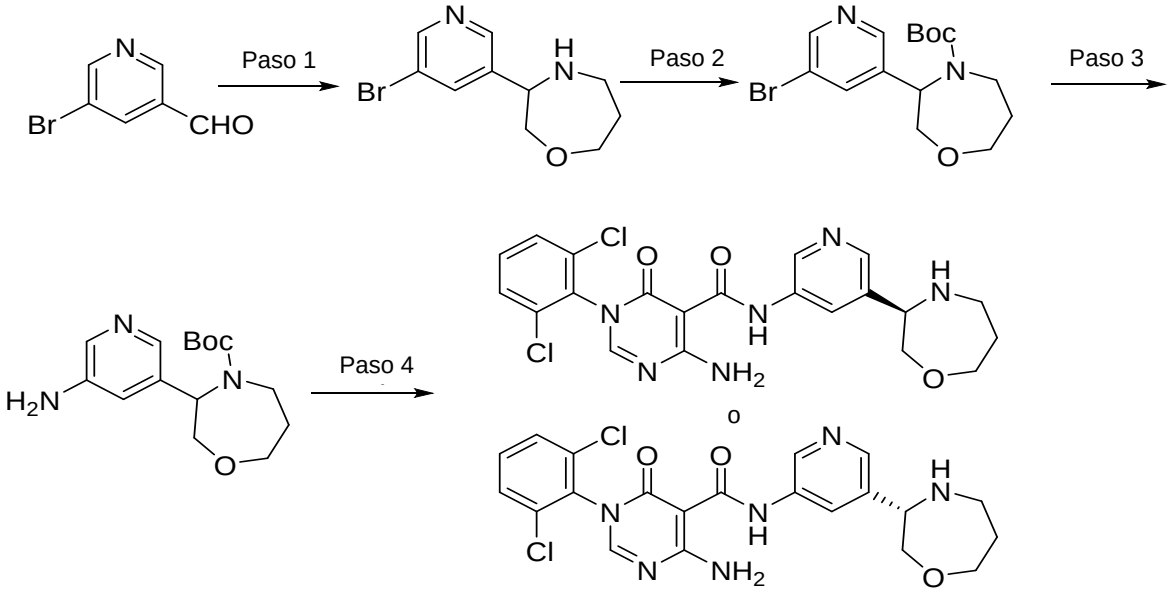
Ejemplo 209. Síntesis de (S)-4-amino-1-(4-(azetidin-1-il)-2,6-diclorofenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-

il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



A una solución de (S)-2-(5-(4-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Ejemplo 196, Paso 1; 40 mg, 0,063 mmol) en dioxano (3 mL) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (5,74 mg, 0,0063 mmol), Xantphos (3,63 mg, 0,0063 mmol) y NaO^tBu (12 mg, 0,125 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC (EtOAc al 100 %) para dar un sólido blanco que se disolvió en TFA (1 mL) y DCM (1 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo N_2 y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 15-45 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (6,8 mg, 20 %). LCMS m/z = 514 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,89 (s, 1H), 9,98 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 6,43 (s, 2H), 5,99 (d, 1H), 3,98 (t, 4H), 3,76 (dd, 1H), 3,18 (d, 2H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 3H), 1,53-1,48 (m, 1H).

Ejemplo 210. Síntesis de (R)-N-(5-(1,4-oxazepan-3-il)piridin-3-il)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-N-(5-(1,4-oxazepan-3-il)piridin-3-il)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de 3-(5-bromopiridin-3-il)-1,4-oxazepan

A una solución de 3-((tributilestannil)metoxi)propan-1-amina (1135 mg, 3,00 mmol) en DCM (15 mL) se añadió 5-bromonicotinaldehído (558 mg, 3,0 mmol) y tamices moleculares 4Å (350 mg) bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se enjuagó con DCM (50 mL). El filtrado se concentró a

presión reducida para proporcionar 1-(5-bromopiridin-3-il)-N-(3-((tributilestannil)metoxi)propil)metanimina. Por separado, se añadió trifluorometansulfonato de cobre(II) anhidro (1085 mg, 3,0 mmol) a una solución de 2,6-lutidina (0,35 mL) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (12 mL) en un matraz Schlenk seco y se agitó a RT durante 1 h, durante la cual se formó una suspensión homogénea. Se añadió en una porción una solución de 1-(5-bromopiridin-3-il)-N-(3-((tributilestannil)metoxi)propil)metanimina en DCM (48 mL) y la mezcla resultante se dejó agitar a RT durante 36 h. La reacción se neutralizó con una mezcla de $NaHCO_3$ (24 mL) y solución acuosa de NH_4OH al 10 % (12 mL) y se agitó vigorosamente durante 15 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x 10 mL), salmuera (5 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. La cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, MeOH/DCM al 0-15 %) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite naranja (337 mg, 44 %). LCMS m/z = 257 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 3-(5-bromopiridin-3-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de 3-(5-bromopiridin-3-il)-1,4-oxazepan (Paso 1, 337 mg, 1,311 mmol) en DCM (2,6 mL) se añadió $(Boc)_2O$ (335 µl, 1,44 mmol), DMAP (8,0 mg, 0,066 mmol) y TEA (274 µl, 1,96 mmol) y la reacción se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH_4 OH (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, EtOAc/Hex al 10-60 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (249 mg, 53 %). LCMS m/z = 395 $[M+K]^+$.

Paso 3. Síntesis de 3-(5-aminopiridin-3-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo.

A una suspensión de 3-(5-bromopiridin-3-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo (Paso 2, 248 mg, 0,694 mmol), Cs_2CO_3 (339 mg, 1,041 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (31,8 mg, 0,035 mmol) y BINAP (43,2 mg, 0,069 mmol) en tolueno anhidro (2,75 mL) se añadió imina de benzofenona (144 µL, 0,83 mmol) y la mezcla se roció con N_2 durante 10 min y luego se calentó a 80 °C durante 15 h. La reacción se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, EtOAc/Hex al 0-60 %) para dar el intermedio 3-(5-((difenilmetilen)amino)piridin-3-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo en forma de un aceite amarillo viscoso (322 mg, 91 % de rendimiento), que se disolvió en MeOH (10,5 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (132 mg, 1,90 mmol) y NaOAc (260 mg, 3,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 24 g de sílice, MeOH al 0-15 % (c/ NH_4OH al 10 %)/DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (162 mg, 87 %). LCMS m/z = 294 $[M+H]^+$;

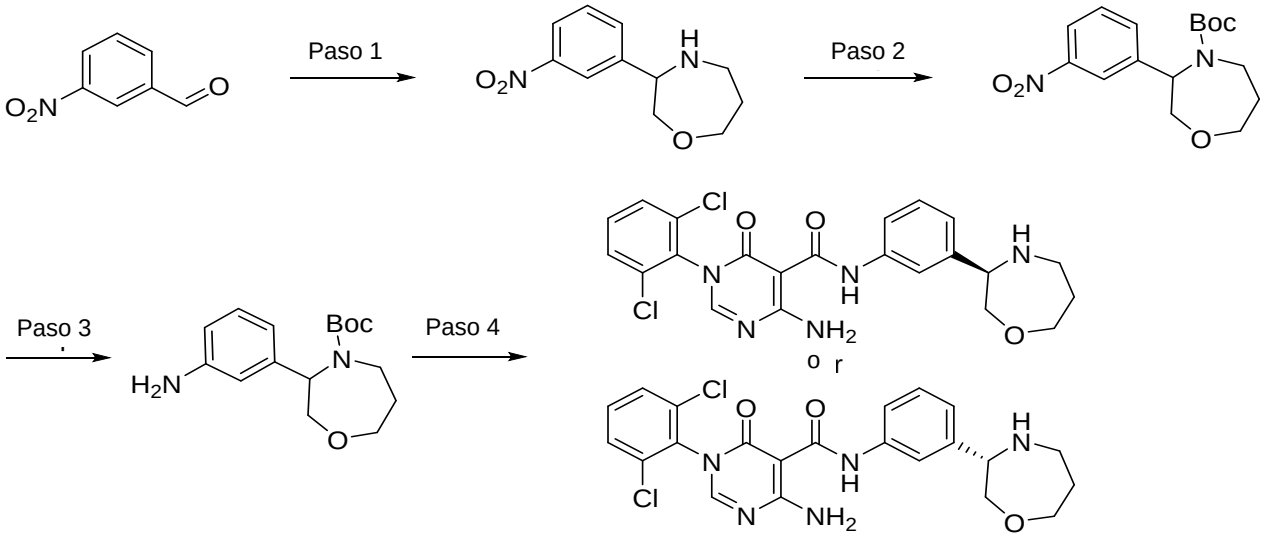
Paso 4. Síntesis de (R)-N-(5-(1,4-oxazepan-3-il)piridin-3-il)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-N-(5-(1,4-oxazepan-3-il)piridin-3-il)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

Se añadió 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B9, 55 mg, 0,175 mmol) y 3-(5-aminopiridin-3-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo MEN-005-082 (Paso 3, 61,6 mg, 0,210 mmol) a un matraz seco y se evacuó y se rellenó (x3) con N_2. Se añadió tolueno anhidro (3,5 mL) y la solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de $AlMe_3$ (2 M en tolueno, 263 µL, 0,525 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se neutralizó con MeOH (2 mL), TFA (0,2 mL), se vertió en agua (15 mL) y se extrajo con DCM (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución sat. aq. de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (1,7 mL) y se añadió gota a gota TFA (43,8 µl, 0,191 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 2 h y se calentó a 40 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 12 g de sílice, MeOH 0-15 % (c/NH_4OH)/DCM al 10 %) seguido de SFC quiral (Regis Whelk O-1 (S,S) 21 x 250 mm, EtOH al 45 % + dietilamina al 0,25 % en CO_2), lo que proporcionó

Pico 1, **Ejemplo 210**. (R)-N-(3-(1,4-oxazepan-3-il)fenil)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-N-(5-(1,4-oxazepan-5-il)piridin-3-il)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida (sólido blanco, 21 mg, 25 %); LCMS m/z = 476 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 11,84 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,91-8,70 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,71 (t, 1H), 4,03-3,81 (m, 3H), 3,76 (dt, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 3,11 (d, 1H), 2,88 (dt, 1H), 1,91 (t, 2H).

Ejemplo 211. Síntesis de (R)-N-(3-(1,4-oxazepan-3-il)fenil)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-N-(3-(1,4-oxazepan-3-il)fenil)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis 3-(3-nitrofenil)-1,4-oxazepan.

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido blanco (152 mg, 45 %) usando un método

análogo al descrito para el Ejemplo 210, Paso 1. LCMS m/z = 223 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 3-(3-nitrofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo.

El compuesto del título se preparó en forma de un aceite amarillo pálido (125 mg, 57 %) usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 210, Paso 2. LCMS m/z = 345 $[M+Na]^+$.

Paso 3. Síntesis de 3-(3-aminofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo.

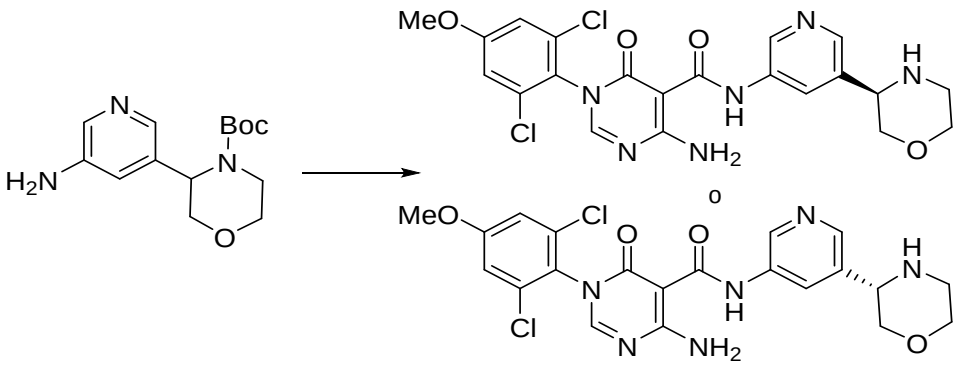
A una mezcla de 3-(3-nitrofenil)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo (Paso 2, 125 mg, 0,400 mmol) en THF (3 mL) y agua (1,75 mL) se añadió Fe (112 mg, 2,00 mmol) y cloruro de amonio (107 mg, 2,00 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió y se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (103 mg, 88 %). LCMS m/z = 315 $[M+Na]^+$.

Paso 4. Síntesis de (R)-N-(3-(1,4-oxazepan-3-il)fenil)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-N-(3-(1,4-oxazepan-3-il)fenil)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido blanco (11,1 mg, 12 %) usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 210, Paso 4. SFC quiral (Regis Whelk O-1 (S,S) 21 x 250 mm, EtOH al 35 % + dietilamina al 0,25 % en CO_2) proporcionó:

Pico 1, **Ejemplo 211**. (R)-N-(3-(1,4-oxazepan-3-il)fenil)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-N-(3-(1,4-oxazepan-3-il)fenil)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida (sólido blanco, 11,1 mg, 12 %); LCMS m/z = 474 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 11,74 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,90-3,76 (m, 3H), 3,70 (dt, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,81 (dt, 1H), 1,86 (q, 2H), 1,06 (d, 2H).

Ejemplo 212. Síntesis de (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-(morfolin-3-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-(morfolin-3-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

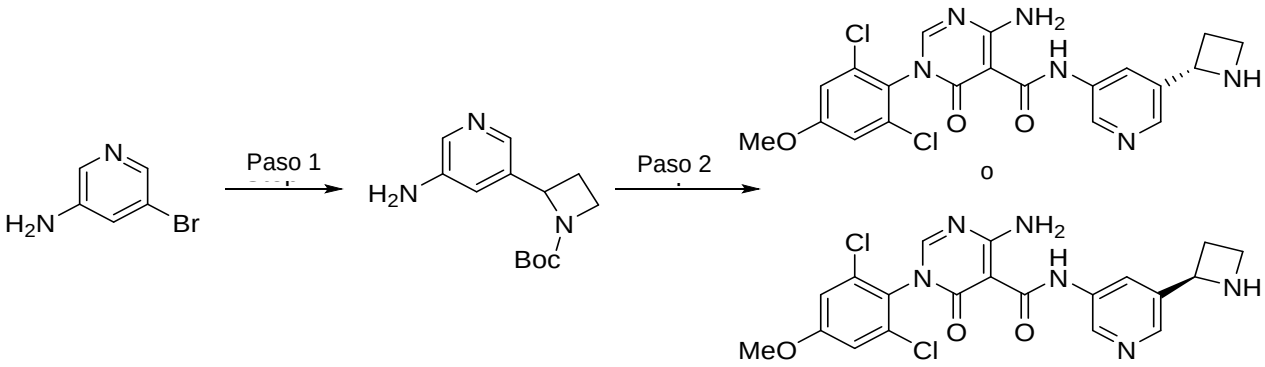


Se añadió 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B10, 60 mg, 0,175 mmol) y 3-(5-aminopiridin-3-il)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo (A68, 58,4 mg, 0,210 mmol) a un matraz seco y se evacuó y se rellenó con N_2 (3x). Se añadió tolueno anhidro (3,5 mL) y la solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota $AlMe_3$ (2 M en tolueno,

262 µL, 0,525 mmol). La reacción se retiró del baño de hielo y se agitó a rt durante 10 min y luego se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a rt y se neutralizó con MeOH (2 mL) y TFA (0,2 mL), se vertió en agua (15 mL) y se extrajo con DCM (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución sat. aq. de $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (2,5 mL) y se añadió gota a gota HCl (4 M en dioxano, 218 µl, 0,872 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 18 h y luego se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 12 g de sílice, MeOH 0-10 % (c/NH_4OH al 10 %) en DCM) seguido de SFC quiral (ChiralPak AD-H 21 x 250 mm, MeOH al 40 % + dietilamina al 0,25 % en CO_2), lo que proporcionó:

Pico 1, **Ejemplo 212**. (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-(morfolin-3-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-(morfolin-3-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida (sólido blanco, 21,9 mg, 26 %); LCMS m/z = 492 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 11,79 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 5,98 (s, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,91-3,79 (m, 5H), 3,66 (t, 1H), 3,41 (t, 1H), 3,20-3,06 (m, 1H), 3,01 (d, 1H).

Ejemplo 213. Síntesis de (S)-4-amino-N-(5-(azetidin-2-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-N-(5-(azetidin-2-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de 2-(5-aminopiridin-3-il)azetidin-1-carboxilato de tert-butilo.

Una suspensión de 5-bromopiridin-3-amina (77,1 mg, 0,45 mmol), ácido 1-(tert-butoxicarbonil)azetidin-2-carboxílico (214 mg, 0,90 mmol), Cs_2CO_3 (448 mg, 1,35 mmol), 4,4'-di-tert-butil-2,2'-dipiridilo (18,4 mg, 0,068 mmol), aducto de $NiCl_2$ DME (10,1 mg, 0,045 mmol) y $[Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)]PF_6$ (5,0 mg, 0,0045 mmol) en DMF anhidro (15 mL) se purgó con N_2 durante 20 min y luego se agitó a rt durante 72 h en un fotorreactor Penn PhD M2 usando luz LED azul 450 nM. La reacción se filtró a través de Cellite y se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado se lavó con agua (3x) y salmuera y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 12 g de sílice, MeOH/DCM al 0-10 %) y proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo anaranjado (44,3 mg, 39 %) que se usó sin purificación adicional en el Paso 2.

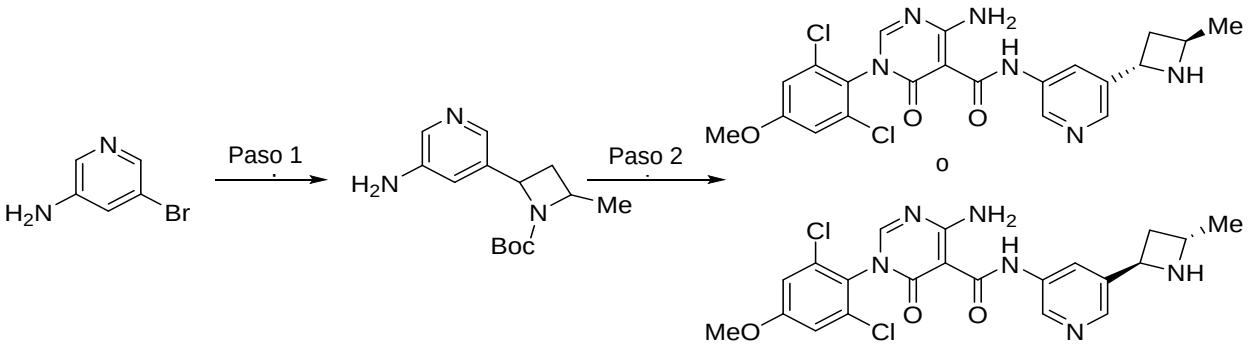
Paso 2. Síntesis de (S)-4-amino-N-(5-(azetidin-2-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-

1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-N-(5-(azetidin-2-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

Un vial seco que contenía 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B10, 41,4 mg, 0,120 mmol) y 2-(5-aminopiridin-3-il)azetidin-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 1, 43,4 mg, 0,168 mmol) se evacuó y se rellenó con N_2 (3x). Se añadió tolueno anhidro (1,5 mL) y la mezcla se enfrió con hielo. A esta solución se añadió gota a gota solución de $AlMe_3$ (2,0 M en tolueno, 0,180 mL). La reacción se agitó en hielo a 5 min, rt durante 5 minutos y luego a 100 °C durante 1 h. La reacción se enfrió, se diluyó con DCM (5 mL) y se neutralizó con MeOH (1 mL) y TFA (0,2 mL). La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM (4x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución sat. aq. de NaHCO3, solución sat. aq. de sal de Rochelle, salmuera, se secaron (MgSO4) y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-1(MeCN al 1-50 %) seguido de chiral-SFC (REGIS(S,S)WHELK-O1 250 x 25 mm, 10 µm; MeOH al 50 % (+ NH_4OH al 0,1 %) en CO_2)) para dar:

Pico 1, **Ejemplo 213**; Síntesis de (S)-4-amino-N-(5-(azetidin-2-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-N-(5-(azetidin-2-il)piridin-3-il)-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida en forma de un sólido blanco (4,7 mg, 27 %). LCMS m/z = 461 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,82 (s, 1H), 10,02 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,07 (d, 1H), 5,09 (t, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,50 (td, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,47 (dd, 1H).

Ejemplo 214. Síntesis de formiato de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2S,4R)-4-metilazetidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o formiato de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2R,4S)-4-metilazetidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



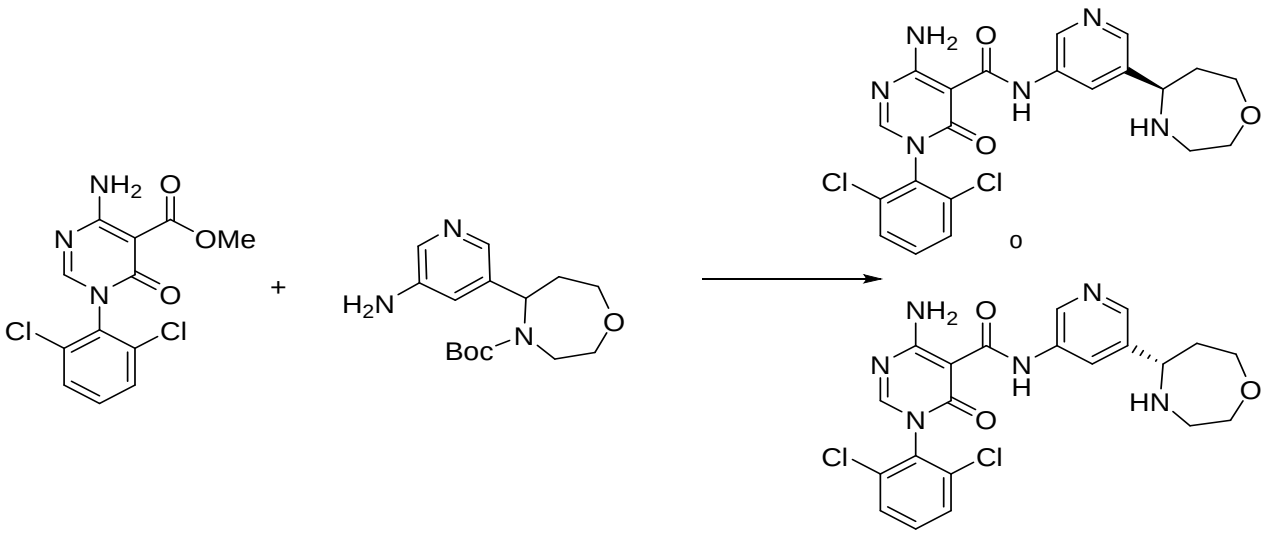
Paso 1. Síntesis de trifluoroacetato de 2-(5-aminopiridin-3-il)-4-metilazetidin-1-carboxilato de tert-butilo.

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-metilazetidin-2-carboxílico en forma de una mezcla de diastereómeros en forma de un aceite amarillo (91 mg, 60 %) usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 213, Paso 1. Prep-HPLC-12 (MeCN al 10-40 %). LCMS m/z = 264 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de formiato de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2S,4R)-4-metilazetidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o formiato de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-((2R,4S)-4-metilazetidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

Una suspensión de trifluoroacetato de 2-(5-aminopiridin-3-il)-4-metilazetidin-1-carboxilato de tert-butilo (88 mg, 0,240 mmol) y K_2CO_3 (202 mg, exceso) en MeCN (3 mL) se agitó a rt durante 20 min. La mezcla se filtró, se lavó con MeCN y el filtrado se evaporó a sequedad. Una mezcla del residuo y 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B10, 60 mg, 0,171 mmol) se evacuó y se rellenó con N_2 (3x). Se añadió tolueno anhidro (2,1 mL) y la mezcla se enfrió con hielo. A esto se añadió gota a gota solución de $AlMe_3$ (2,0 M en tolueno, 0,514 mmol) y la reacción se agitó en hielo durante 5 min, rt durante 5 min y a 100 °C durante 1 h. La reacción se enfrió, se diluyó con DCM (5 mL) y se neutralizó con MeOH (1,0 mL) y TFA (0,1 mL). La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM (4x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución sat. aq. de $NaHCO_3$, solución aq. saturada de sal de Rochelle, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (3 mL) y TFA (0,6 mL) y se agitó a rt durante 2 h y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC-12 en fase inversa (MeCN al 10-50 %) para trifluoroacetato de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(5-(4-metilazetidin-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida en forma de un sólido amarillo claro como una mezcla 1:1 de diastereómeros (74,1 mg sal de TFA). La sal de TFA se disolvió en MeCN (4 mL) y solución sat. aq. $NaHCO_3$ (0,5 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 40 min. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se separó mediante SFC quiral para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (4 mg, 43 %). LCMS m/z = 475 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,89 (s, 1H), 9,73-9,63 (m, 1H), 8,82-8,73 (m, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 4,94 (t, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,84-3,72 (m, 1H), 2,32-2,26 (m, 2H), 1,44-1,37 (m, 3H).

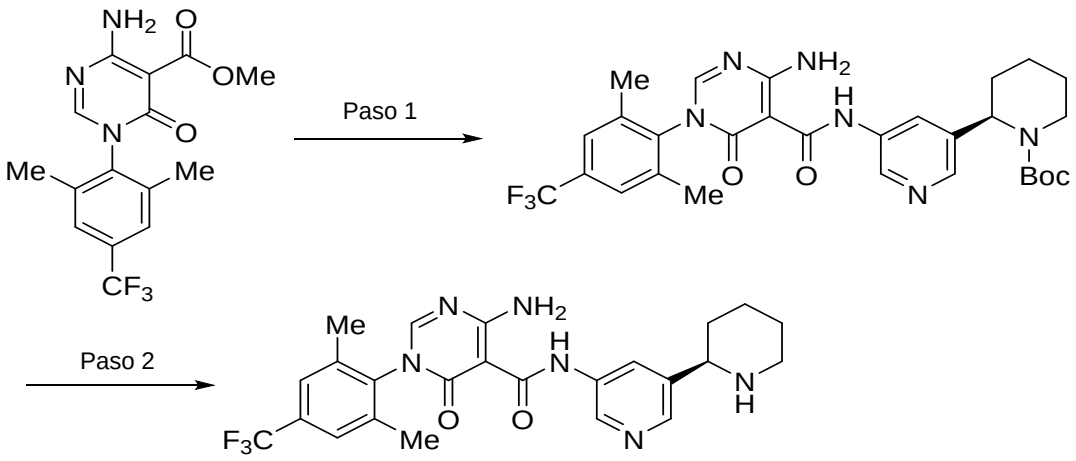
Ejemplo 215. Síntesis de (R)-N-(5-(1,4-oxazepan-5-il)piridin-3-il)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-N-(5-(1,4-oxazepan-5-il)piridin-3-il)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Se añadió 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B9, 55 mg, 0,175 mmol) y 5-(5-aminopiridin-3-il)-1,4-oxazepan-4-carboxilato de tert-butilo (Intermedio A28, 61,6 mg, 0,21 mmol) a un matraz seco y se evacuó y se rellenó con N_2 (3x). Se añadió tolueno anhidro (3,5 mL) y la solución se enfrió a 0 °C antes de añadir gota a gota una solución de $AlMe_3$ (2 M en tolueno, 263 µL, 0,525 mmol). La reacción se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y a 100 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a rt y se neutralizó con MeOH (2 mL) y TFA (0,2 mL), se vertió en H_2O (15 mL) y se extrajo con DCM (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución sat. aq. de $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (1,7 mL) y se añadió gota a gota TFA (13,49 µL, 0,175 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 18 h y luego se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ISCO, 12 g de sílice, MeOH al 0-15 % (+ NH_4OH al 10 %)/DCM) para dar un sólido blancuzco (32 mg, 38 %). La mezcla racémica se separó mediante chiral-SFC (REGIS(S,S)WHELK-O1, 250 x 25 mm, 10 µm); MeOH al 50 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO_2) para dar:

Pico 1, **Ejemplo 215**. (R)-N-(5-(1,4-oxazepan-5-il)piridin-3-il)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-N-(5-(1,4-oxazepan-5-il)piridin-3-il)-4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida (sólido blancuzco, 9,9 mg, 30 %). LCMS m/z = 475 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,66 (s, 1H), 9,98 (br d, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 1H), 5,99 (br d, 1H), 3,97 (br t, 1H), 3,90-3,70 (m, 4H), 3,11-3,06 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 2H).

Ejemplo 216. Síntesis de (R)-4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



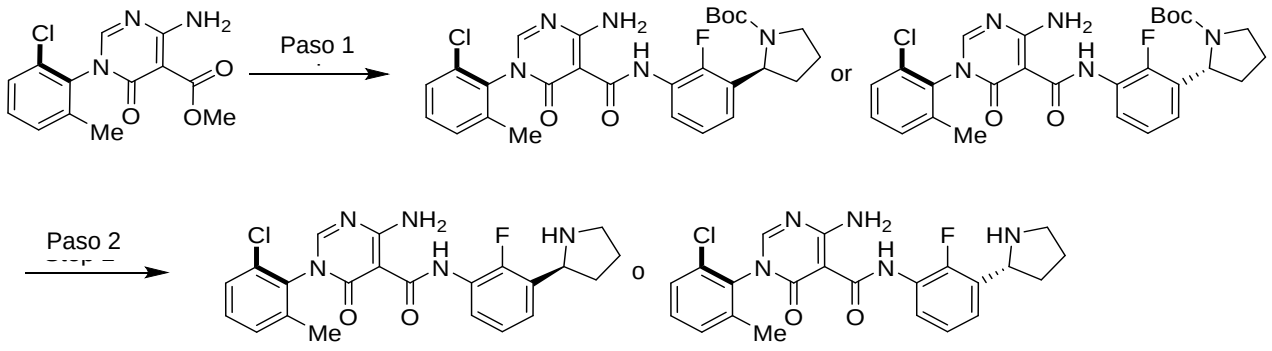
Paso 1. Síntesis de (R)-2-(5-(4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

A una mezcla de 4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B24, 1,1 g, 3,22 mmol) y (R)-2-(5-amino-3-piridil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Intermedio A4, 983 mg, 3,55 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió $AlMe_3$ (2 M en tolueno, 4,83 mL) a 0 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 2M (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 60 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE al 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (1 g, 53 %). LCMS m/z = 587 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (R)-4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-N-(5-(piperidin-2-il)piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

Una mezcla de (R)-2-(5-(4-amino-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 1, 800 mg, 1,36 mmol) en HCl/EtOAc (2 mL) y EtOAc (4 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío y el pH del residuo se ajustó a pH 9-10 con una solución acuosa de Na_2CO_3 0,25 M. Los sólidos se recogieron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (560 mg, 84 %). LCMS m/z = 487 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,77 (s, 1 H), 9,95 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,63 (s, 1 H), 7,44 (s, 2 H), 6,12 (d, 1H), 3,52-3,61 (m, 1 H), 3,13 (d, 1H), 2,64-2,76 (m, 1 H), 2,18 (s, 6 H), 1,72-1,86 (m, 2 H), 1,55-1,61 (m, 1 H), 1,45-1,51 (m, 1 H), 1,36-1,45 (m, 2 H).

Ejemplo 217. Síntesis de (S)-4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metilfenil)-N-(2-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metilfenil)-N-(2-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de (S)-2-(3-(4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)-2-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (R)-2-(3-(4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)-2-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.

A la mezcla de 4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B3, 100 mg, 0,340 mmol) y (S)-2-(3-amino-2-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (R)-2-(3-amino-2-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (Intermedio A85, 124 mg, 0,443 mmol) en tolueno (1,5 mL) se añadió $AlMe_3$ (2 M, 0,51 mL) en tolueno a 0 °C bajo N_2 y la mezcla se agitó a 100 °C durante 0,5 h bajo N_2. La reacción de la mezcla se neutralizó mediante adición de agua (10 mL). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se dividió entre DCM (20 mL) y solución aq. de NaOH 1 M (15 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-TLC (SiO_2, EtOAc/PE al 50 %). El residuo se purificó adicionalmente mediante SFC quiral (Diacel Chiralpak AD, 30 x 250 mm, 10 µm; IPA al 33 % (NH_4OH al 0,1 %) en CO2) para dar:

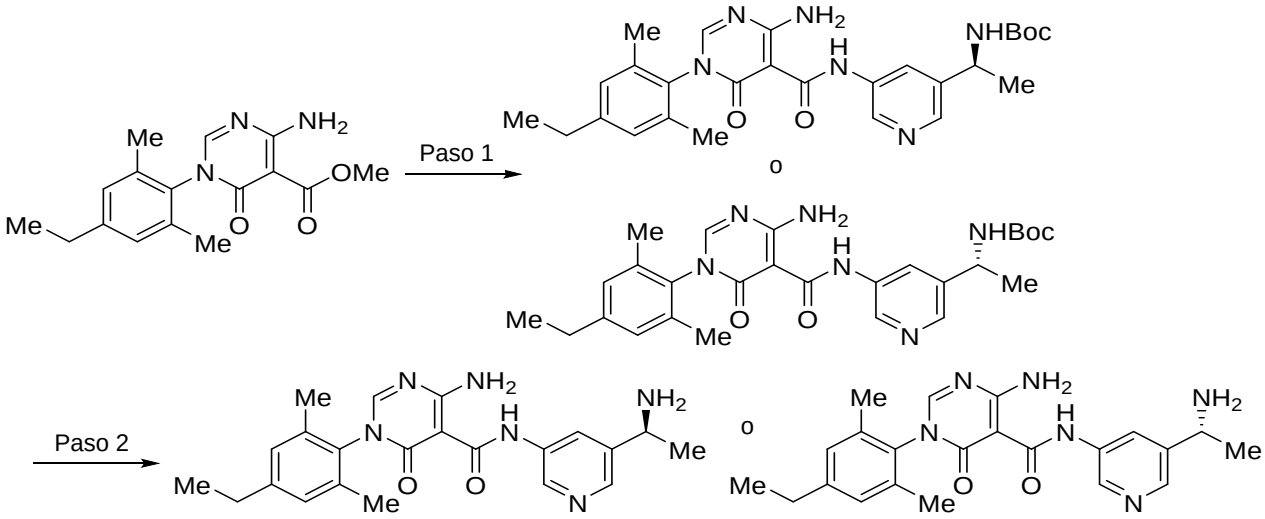
Pico 1, (S)-2-(3-(4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)-2-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (R)-2-(3-(4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)-2-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (40 mg, 22 %). LCMS m/z = 564 $[M+Na]^+$.

Paso 2. Síntesis de (S)-4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metilfenil)-N-(2-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metilfenil)-N-(2-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

(S)-2-(3-(4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)-2-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo o (R)-2-(3-(4-amino-1-((S)-2-cloro-6-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)-2-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 1, 40 mg, 0,074 mmol) en HCl/EtOAc (2 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida bajo flujo de N_2 y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-3 (MeCN al 10-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (10,1 mg, 31 %). LCMS m/z = 442 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12,10 (d, 1H), 9,61 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27-8,24 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 4,34 (br t,

1H), 3,04-2,91 (m, 2H), 2,21-2,15 (m, 4H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 1H).

Ejemplo 218. Síntesis de (R)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-etil-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-etil-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



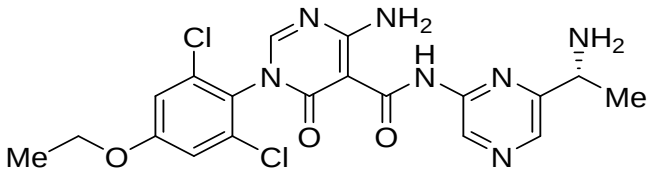
Paso 1. Síntesis de (R)-(1-(5-(4-amino-1-(4-etil-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo o (S)-(1-(5-(4-amino-1-(4-etil-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo.

A una mezcla de 4-amino-1-(4-etil-2,6-dimetilfenill)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B58, 30 mg, 0,100 mmol) y (S)-(1-(5-aminopiridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-aminopiridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo BP1491256_A6 (Intermedio A16, 30,71 mg, 0,129 mmol) en tolueno (3 mL) se añadió $AlMe_3$ (2 M en tolueno, 0,149,33 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y a 40 °C durante 40 min bajo N_2. A la mezcla de reacción se añadió NaOH (2 M, 3 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (40 mg, 79 %). LCMS m/z = 507 $[M+H]^+$.

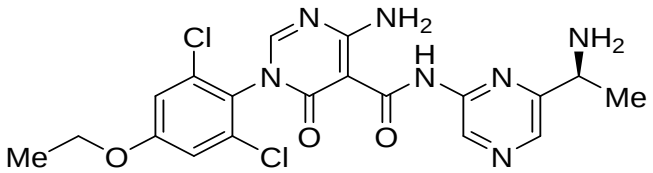
Paso 2. Síntesis de (S)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-etil-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (R)-4-amino-N-(5-(1-aminoetil)piridin-3-il)-1-(4-etil-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

A una solución de (S)-(1-(5-(4-amino-1-(4-etil-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo o (R)-(1-(5-(4-amino-1-(4-etil-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)piridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo (Paso 1, 35 mg, 0,069 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (2 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró bajo N_2 y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 (MeCN al 10-45 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (21,5 mg, 76 %). LCMS m/z = 407 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,99 (s, 1H), 9,75 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,13 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 2,57 (q, 2H), 2,06 (d, 6H), 1,43 (d, 3H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 219. Síntesis de (R)-4-amino-N-(6-(1-aminoetil)pirazin-2-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-N-(6-(1-aminoetil)pirazin-2-il)-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida

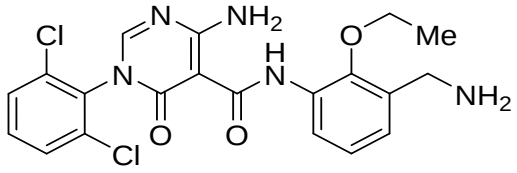


o



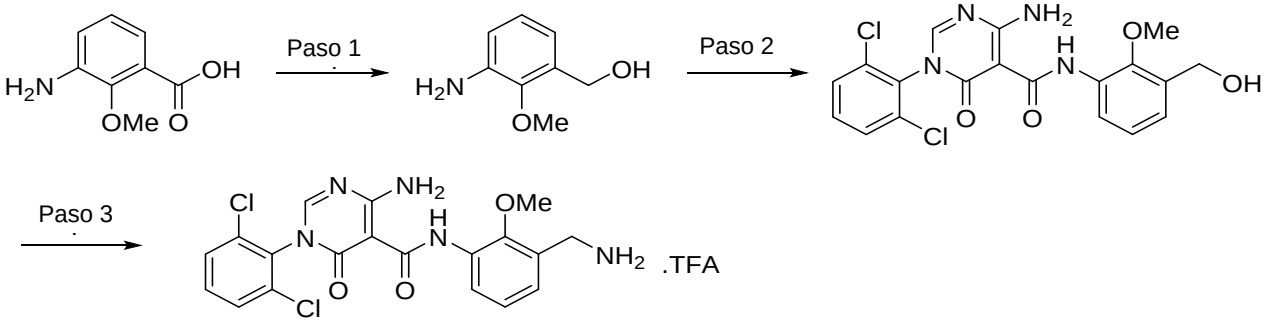
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido amarillo (16,3 mg, 23 %) a partir de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B30) y 6-(1-aminofenil)pirazin-2-amina (Intermedio A80) usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 2. HPLC-1 (MeCN al 10-40 %). LCMS m/z = 464 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,11 (s, 1 H) 9,97 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,04 (s, 2 H) 6,06 (s, 1 H) 4,22 (m, 1 H) 4,09 (m, 2 H) 1,44-1,49 (m, 6 H).

Ejemplo 220. Síntesis de 4-amino-N-(3-(aminometil)-2-etoxifenil)-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



El compuesto del título se preparó en forma de un sólido amarillo (16,3 mg, 23 %) a partir de 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B9) y 3-(aminometil)-2-etoxianilina (Intermedio A83) usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 2. HPLC-12 (MeCN al 10-50 %); LCMS m/z = 448 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 12,03 (s, 1H), 9,68 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,77 (d, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,24-7,13 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,81 (q, 2H), 1,26 (t, 3H).

Ejemplo 221. Síntesis de trifluoroacetato de 4-amino-N-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de (3-amino-2-metoxifenil)metanol.

Se añadió THF anhidro (20 mL) a $LiAlH_4$ (484 mg, 12,5 mmol) bajo N_2 y la mezcla se enfrió con hielo. A esto se añadió gota a gota durante 15 minutos una suspensión de ácido 3-amino-2-metoxibenzoico (830 mg, 5,0 mmol) en THF anhidro (30 mL) y la mezcla de reacción se calentó a RT y se calentó a 60 °C durante 3 h. La reacción se neutralizó cuidadosamente mediante adición gota a gota de agua. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL) y se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl (1 mL) y se agitó a RT durante 1,5 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (4x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x), salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 40 g de sílice, MeOH/DCM al 0-20 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido ceroso (466 mg, 60 %). LCMS m/z = 154 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de trifluoroacetato de 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(3-(hidroximetil)-2-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida

Se añadió gota a gota una solución de trimetilaluminio (2,0 M en tolueno, 0,450 mmol) a una mezcla enfriada con hielo de 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B9, 49,1 mg, 0,150 mmol) y (3-amino-2-metoxifenil)metanol (Parte 1, 34,5 mg, 0,225 mmol) en tolueno seco (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 10 min y luego se calentó a 100 °C durante 75 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (5 mL) y se neutralizó con MeOH (2 mL) y TFA (0,2 mL). La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM (4x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-12 (MeCN al 10-60 %) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (26,5 mg, 32 %). LCMS m/z = 435 $[M+H]^+$.

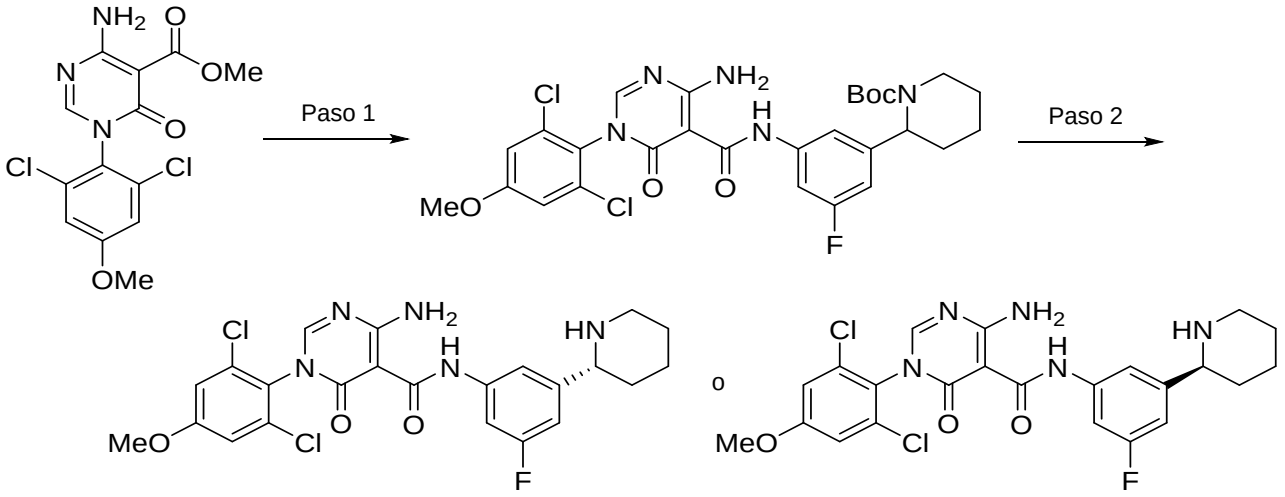
Paso 3. Síntesis de trifluoroacetato de 4-amino-N-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

Una solución de trifluoroacetato de 4-amino-1-(2,6-diclorofenil)-N-(3-(hidroximetil)-2-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida (Paso 2, 24,4 mg, 0,044 mmol), DIPEA (11,5 µL, 0,066 mmol), CBr_4 (24,1 mg, 0,072 mmol) y PPh_3 (19,0 mg, 0,072 mmol) en DMF (0,8 mL) y DMSO (0,2 mL) se agitó a RT durante 45 min. A esto se añadió NaN_3 (5,7 mg, 0,088 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (3x), salmuera, se secó (MgSO4) y se concentró mediante evaporación rotativa.

Se añadió PPh_3 (28,1 mg, 0,107 mmol) y agua (20,0 µL, 1,10 mmol) al residuo disuelto en THF (0,80 mL) y se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-12 (MeCN al 10-50 %) para dar el compuesto del título en forma de una película incolora (0,7 mg, 2 %). LCMS m/z = 434 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12,05 (s, 1H), 9,70 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,48-8,37 (m, 2H), 8,09 (s, 3H), 7,78 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,70 (s, 3H).

Ejemplo 222. Síntesis de (R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(3-fluoro-5-(piperidin-2-

il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(3-fluoro-5-(piperidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.



Paso 1. Síntesis de 2-(3-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)-5-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

Se añadió gota a gota una solución de trimetilaluminio (2,0 M en tolueno, 0,110 mL, 0,214 mmol) a una solución enfriada con hielo de 4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (Intermedio B10, 24,5 mg, 0,071 mmol) y 2-(3-amino-5-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Intermedio A85, 33 mg, 0,107 mmol) en tolueno seco (1,4 mL). La reacción se agitó a RT durante 10 min y luego se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM (5 mL) y se neutralizó con MeOH (2 mL) y TFA (0,2 mL). La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM (4x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 628 $[M+Na]^+$.

Paso 2. (R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(3-fluoro-5-(piperidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(3-fluoro-5-(piperidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida.

2-(3-(4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamido)-5-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Paso 1) se disolvió en DCM (2 mL) y TFA (0,5 mL) y se agitó a RT durante 3 h. Los disolventes se eliminaron mediante evaporación rotativa y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-12 (MeCN al 10-50 %) seguido por SFC quiral (Rilas Technologies, Regis Whelk O-1 (S,S) 21 x 250 mm, EtOH al 30 % + dietilamina al 0,25 % en CO_2) para dar 70 mL/min) lo que proporcionó:

Pico 1, Ejemplo 222. (R)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(3-fluoro-5-(piperidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida o (S)-4-amino-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-N-(3-fluoro-5-(piperidin-2-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida (sólido blanco, 6,3 mg). LCMS m/z = 506 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 12,16 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 1H),

3,89 (s, 3H), 3,07-2,95 (m, 1H), 1,97-1,52 (m, 6H).

Ejemplo biológico 1. Ensayo de actividad enzimática *in vitro*

GSK3α o GSK3β humano de longitud completa expresadas como proteínas de fusión GST de extremo N en un hospedador baculovirus se adquirieron de Carna Biosciences (Japón). La cinasa se preincubó con ATP (adenosina-5'-trifosfato) durante 45 min, luego se incubó con los compuestos probados durante otros 45 min en un amortiguador de ensayo que contiene HEPES (ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etanosulfónico) 100 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1,0 mM y Briji-35 al 0,015 %. Se preparó una dilución en serie del compuesto en DMSO (dimetilsulfóxido y se transfirió a placas de 384 pocillos (Greiner BioOne) de Mosquito (SPT Labtech). La mezcla de reacción final que contenía cinasa GSK3α o GSK3β 0,2 nM, ATP 1,0 mM (Km medido para ATP es 10-15 uM) y sustrato peptídico 1,0 μM (5-FAM-KRREILSRRPpSYR-COOH (SEQ ID NO: 1), péptido ProfilerPro 15, Perkin Elmer) se inició mediante adición de péptido sustrato y se incubó durante 120 minutos a 25 °C. La reacción se terminó mediante la adición de un exceso de EDTA. Se separaron el sustrato y el producto, y las intensidades de fluorescencia de los picos del sustrato y del producto se determinaron con Labchip EZ Reader II (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). El porcentaje de inhibición se representó frente a la concentración del compuesto para generar una curva dosis-respuesta de 10 puntos con una dilución en serie de 3 veces a partir de 10 μM. El valor de IC50 se determinó a partir del ajuste de la curva logística de 4 parámetros.

Ejemplo biológico 2. Ensayo de actividad celular *in vitro*

La participación del objetivo celular o la unión celular de los compuestos de prueba se midieron en ensayos NanoBRET ™, que se basan en la competencia de unión entre los compuestos de prueba y un marcador bioluminiscente en células renales embrionarias humanas (línea celular HEK-293). En el ensayo, las células HEK293 que expresaban de manera estable Nanoluc-GSK3A o Nanoluc-GSK3B se mantuvieron en medios de cultivo y se sembraron, utilizando un dispensador multigota, a una densidad de 5×10^3 células por pocillo en placas blancas de 384 pocillos con 100 ng/mL de doxiciclina (Sigma) durante la noche. Primero se diluyó el compuesto en DMSO para generar una dilución en serie de 9 puntos y luego se diluyó hasta 10 veces la concentración final en Opti-MEM™ (Gibco). Después de la incubación durante la noche, se aspiró el medio celular de las células sembradas usando un lavador automático de microplacas, luego se añadió 27 μL de Opti-MEM™ precalentado con marcador de cinasa (K-8) y se añadió 3 μL de DMSO o compuestos diluidos con Opti-MEM™. Las placas se protegieron de la luz, se mezclaron en un agitador orbital durante 3 min a RT y se incubaron a 37 °C, CO_2 al 5 % en una incubadora humidificada durante 2 horas. Después de la aclimatación a RT durante 15 min, se agregaron 15 μL de sustrato/inhibidor Nano-Glo NanoBRET™ completo 3x (Promega) por pocillo. Las placas se mezclaron en un agitador orbital durante 3 min a RT y se incubaron durante otros 30 min. La emisión del donante a 460 nm y la emisión del aceptor a 647 nm se midieron en un lector de placas multietiquetas EnVision (Perkin Elmer).

Los datos de los ensayos biológicos de los compuestos ilustrativos se proporcionan en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

EJEMPLO	Enzima GSK3α (nM)	Enzima GSK3β (nM)	IC50 (nM) de NanoBRET GSK3α	IC50 (nM) de NanoBRET GSK3β
1	3,6	167,9	3,6	243
2	7	399,4	4,9	328,9
3	6,6	344,4	5	395,2
4	3,7	186,8	1,4	109,3
5	8,3	378,1	6,2	382,7
6	7,2	292,4	6,5	352
7	7,5	336,8	7,1	480,3
8	4,8	204,3	3,3	169,1
9	9,5	661,3	7,4	429,9
10	8,8	395	6,9	370,5
11	14,4	647,6	4,1	252,2
12	3,8	199,2	2,4	140,8
13	17,7	1006,8	9,8	502,6
14	6,4	318,4	4	230,7
15	4,5	208	2,2	118,6
16	4,1	254,7	1,9	132,3
17	7,8	339,6	3,8	270,6
18	11,9	621,5	7,1	428,9
19	3,2	231,7	3,5	179,8
20	14	685,1	7,2	396,5
21	3,2	216,6	2,6	145,2
22	8,4	389,3	5,6	334,1
23	5	342,7	4,3	239,3
24	4,1	297,8	2,8	146,9
25	13,9	691,8	7,5	714,9
26	5,5	327,2	4,4	268,7
27	2,4	54,2	1,7	42,5
28	9,6	320,4	9	698,8
29	92,2	3799,7	79,2	25000
30	63,9	1949	72,2	15760,8
31	6,9	404,8	5	417,8

32	6,3	269	2,6	157,8
33	6,4	343,1	8,3	460,7
34	6,5	344,4	3,7	268,1
35	14,7	693,4	6,2	411,6
36	7,3	301,9	4,4	289,8
37	8,4	388	7,6	431,4
38	4,6	282,3	3,6	229,9
39	2,6	106,9	2,1	128,6
40	10,1	418	5,8	430,5
41	12,1	604,8	5,9	385,9
42	4,8	297,5	2,9	257,1
43	4,9	283	5,4	284,7
44	4,7	381,8	7,6	518
45	8,5	384,4	6,6	364,7
46	10,5	489,3	7,3	395
47	3,2	227,3	2,9	173,9
48	5,2	343,4	4,7	297,9
49	2,5	160,6	2,8	144,5
50	16,5	708,3	7,4	438,9
51	2,8	141,9	2,2	123,5
52	4,4	208,8	2,5	131,5
53	12,9	625,3	6,8	356,2
54	5,4	345,2	5,4	340,3
55	9,1	430,1	6,5	483,3
56	5,7	323,4	4,8	272,8
57	7,9	382,2	5,4	276,8
58	2,1	152,5	2,8	146,6
59	3,1	224,3	2,5	187
60	6,5	333,8	3	199,5
61	6,4	465,5	3,7	284,4
62	2	123	2,4	155,4
63	4,5	209,4	4,4	234
64	11,7	621,3	6,5	489,4
65	5,1	302	3,1	217
66	6	348,8	2,9	206
67	2,1	105,1	1,4	73,4

68	2,6	167,3	1,9	219,6
69	12,5	536	7	513,3
70	2,9	145,3	2,4	201,4
71	6,3	383,4	4,8	353
72	7,5	468,3	5,1	378,6
73	6,7	318	5,8	374
74	9,6	464,8	6,6	363,4
75	2,4	106,1	3,6	186,2
76	16	854	9,4	591,4
77	2,2	152,1	3,5	195,9
78	11,4	958,4	7,7	703,4
79	4,3	316,9	2,4	169,8
80	2,5	269,9	2,9	270,7
81	5,9	313,7	2,3	116,6
82	4,5	247,6	4	269,3
83	7	490,1	4,1	336,3
84	3,8	253,8	2,5	179,3
85	9,4	551	4,2	373,8
86	6,6	413,7	4,2	320,9
87	17,9	1127,3	7,6	542,8
88	15,4	1015,7	8,1	453,6
89	10,2	668,9	6,4	484,6
90	15,6	1065,2	6,5	700,1
91	6	299,1	3,7	200,7
92	16,4	1027	6,8	584
93	31,7	1949,2	9,3	914,4
94	7,6	598,4	6,6	383,5
95	9,8	464,6	4,3	289,6
96	16,4	705,8	6,7	640,2
97	3,6	229,7	1,8	120,8
98	4,6	253,5	2,5	133,5
99	20,5	1023,6	7,4	565,2
100	8,2	347,8	3,9	293,1
101	19,6	941,3	7,8	799,7
102	16,5	683,8	5	584
103	13,2	581	6,6	532,5

104	16,2	746,2	7,9	520,9
105	19,3	1126,7	7,2	576,6
106	4,5	278,9	2,8	195,5
107	10	671,4	3,9	434,5
108	24,6	998,1	8,7	688,4
109	15,6	802,9	8,4	567
110	9,9	567,8	3,7	334,9
111	3	163,3	2	139,9
112	10,5	493,5	5,1	348,5
113	3	132,9	1,7	107
114	12,1	506,7	4,4	251,9
115	7,6	362,2	4,7	280,7
116	2,9	125,1	1,8	101,4
117	2,2	104,1	1,4	81,1
118	11,2	449,8	9,4	566,3
119	8,1	414,1	8,1	502,1
120	9,4	442,2	4,4	274,3
121	3,8	306,5	3,4	395,4
122	5,3	327	5	313,8
123	4,8	266,2	3,3	202,6
124	7	393,4	7,8	404,3
125	4,9	296,5	2,7	162,6
126	14,7	701,8	7,9	505,9
127	18,6	767,4	9,6	649,6
128	19	1175,6	7,7	545,9
129	2,1	104,8	1,2	81,7
130	13,5	591	5,3	461,4
131	4,9	201,7	2,3	159
132	5,5	228	2	180,7
133	9,7	508,2	6,1	349,5
134	3,4	212,1	3,2	204
135	3,2	184,2	4,5	264,3
136	2,9	205,7	1,8	118,1
137	1,9	129,4	1,7	87,1
138	6,4	321,7	2,9	211,7
139	10,9	559,7	5,1	281,2

140	24,2	1235,7	9,2	615,8
141	4,1	232	2,9	317,7
142	9,8	420,6	4,7	349,8
143	4,9	207,2	4,1	280,1
144	11	472,4	5	375,4
145	3	129,3	1	96,2
146	7,7	355,3	3,7	339,8
147	8,8	392	3,8	354
148	7,2	316,5	4,3	349
149	13,4	552,5	8,6	518,6
150	1,1	44,2	1	49,5
151	14,9	500,9	7,1	405,8
152	2,7	119,8	2,4	173,6
153	7,8	345,8	6,4	490,9
154	7	245,5	3,2	258,9
155	9,9	373,5	3,7	278,8
156	34,9	1252,1	8,1	956,6
157	32,5	1315,6	11,3	1155
158	9,3	355,1	37,3	531,9
159	90,6	2082,4	76,9	5788,8
160	161,4	2316,7	196,9	11315,6
161	7,2	378,8	3	287,3
162	5,6	218,3	5,4	300,5
163	5,6	250	2,8	205
164	29,4	1849,6	9,7	1165,9
165	10,8	434,3	9,3	1119,1
166	285,1	9383,3	176,6	16079,1
167	45,4	1814,1	27,2	1864
168	49,3	1526,6	27,1	1469,9
169	4,2	105,2	2	103,4
170	21,8	520	16,4	525,6
171	44,8	1278,1	30,1	851,3
172	6,3	259,9	3,5	98,8
173	1883,3	10000	1510,8	25000
174	28	705,1	8,7	559,8
175	32,6	803,3	8,1	580,7

176	5,1	272,3	2,6	190
177	4	199,7	2,8	283
178	7,2	335,2	4,8	259,7
179	3,7	256,8	3,3	178,6
180	6,4	297,5	4,7	321,6
181	7,9	535,6	7	490,7
182	17,4	914,6	8,2	643,1
183	7,9	576	5	299,9
184	3,9	175,3	2,1	166,7
185	3,5	147,8	1,6	128
186	4,4	169,2	2,1	151,9
187	8,4	356,6	5,6	421,1
188	10,4	460,4	3,9	345,1
189	133	2164,3	69,4	4579,9
190	37,6	971,5	26,7	3300,4
191	5,7	229,5	4,7	304,3
192	1,8	14,7	1,4	18,8
193	9,2	480,6	6,8	487,1
194	6,2	302,2	5,1	329,8
195	11	632,1	5,4	462,5
196	6,6	399,7	4,2	242,2
197	15	849,5	7,2	402,6
198	5,6	331,5	3,7	208,8
199	3,3	202,7	2,4	118
200	14,4	813,5	7,6	451,1
201	13,7	607,8	7,4	430,2
202	8,7	431,6	5,9	385,4
203	8	318,1	3,7	293,2
204	13,5	706,3	8,8	781,9
205	5	238	3,7	204,5
206	9,4	259,8	3,1	139,1
207	5,3	233,8	965,5	25000
208	2,4	203	2,4	166,2
209	5,2	383	5,9	300,4
210	3,9	204,5	4	227,7
211	15,9	887,5	8,6	797,4

212	4,7	272,2	7,6	519,8
213	33,2	1759,9	7,8	992,2
214	17,3	930	8,9	640
215	7,2	500,3	8,5	689,9
216	5,6	292,6	3,4	172,8
217	7,8	305	8	424,3
218	10,8	420,6	5,6	401,3
219	5,4	270,6	3,8	187,4
220	11,7	307,8	8,1	258,6
221	15,6	399,9	7,3	235,5
222	2,1	99,2	4,6	147,6

Ejemplo biológico 3. Eficacia en el modelo de cáncer colorrectal singénico MC38

Se cultivaron células de carcinoma colorrectal murino MC38 en medio DMEM suplementado con suero bovino fetal al 10 %, penicilina 100 U/mL y estreptomicina 100 µg/mL a 37 C en una atmósfera de CO_2 al 5 %. Se recolectaron células con viabilidad > 90 % y se contaron para inoculación subcutánea. Durante 1 semana, se aclimataron ratones hembra C57BL/6, de 8 a 9 semanas de edad (Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co), que pesaban aproximadamente 18-22 g, y luego se inocularon por vía subcutánea con suspensión de células MC38 ($1X10^6$ células) en 100 µL de PBS en el flanco derecho. El peso corporal de los ratones individuales y el volumen tumoral se utilizaron como parámetro de aleatorización para asignar los animales a los grupos de tratamiento. El tratamiento comenzó cuando el tamaño del tumor alcanzó un promedio de 90 mm^3 (intervalo 80-100 mm^3). El compuesto en vehículo (20 % (p/p) de HP-β-CD en amortiguador de citrato 50 mM, pH 3) se preparaba nuevo de forma diaria y se administró mediante sonda oral. La solución inyectable de Anti-PD-L1 se administró dos veces por semana con una dosis de carga intravenosa inicial de 5 mg/kg seguida de dosis de mantenimiento intraperitoneal de 2,5 mg/kg BIW. Los animales fueron monitoreados diariamente para detectar síntomas clínicos y para la detección de efectos adversos. El volumen de los tumores MC38 injertados se midió dos veces por semana utilizando un calibrador. Se registraron las mediciones del tumor y del peso corporal para su análisis. La Figura 1 muestra el volumen tumoral en un modelo de ratón MC38 de cáncer colorrectal con tratamiento con anticuerpo anti-PD-L1, Compuesto 178 o una combinación de anticuerpo anti-PD-L1 y Compuesto 178.