

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 817 902**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014** **PCT/US2014/029664**
87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14145028**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014** **E 14764601 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020** **EP 2968287**

54 Título: **N-acil-N'-(piridin-2-il) ureas y análogos que presentan actividades anticancerosas y antiproliferativas**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361789971 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2021

73 Titular/es:

DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
643 Massachusetts, Suite 200
Lawrence, Kansas 66044, US

72 Inventor/es:

CALDWELL, TIMOTHY MALCOLM;
PATT, WILLIAM C.;
SAMARAKOON, THIWANKA;
VOGETI, LAKSHMINARAYANA;
YATES, KAREN M.;
FLYNN, DANIEL L. y
KAUFMAN, MICHAEL D.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 817 902 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

N-acil-N'-(piridin-2-il) ureas y análogos que presentan actividades anticancerosas y antiproliferativas

5 **Campo de la invención**

Se divulgan compuestos que son útiles para el tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunitarias y trastornos óseos metabólicos a través de la inhibición de cinasas c-FMS (CSF-1R), c-KIT, y/o PDGFR. Estos compuestos también son útiles para el tratamiento de otras enfermedades de los mamíferos mediadas por cinasas c-FMS, c-KIT o PDGFR.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades autoinmunitarias, incluida la artritis autoinmunitaria, representan enfermedades humanas significativas de alta morbilidad y prevalencia. La artritis reumatoide afecta a ~ el 0,6 % de la población mundial (Firestein, G.S., *Nature* (2003) 423: 356). Aunque la respuesta inmunitaria adaptativa, que implica la generación de autoanticuerpos que reaccionan con los antígenos tisulares, está implicada en la etiología y la propagación inicial de estas enfermedades (Edwards, J.C. et al., *New England Journal of Medicine* (2004) 350: 2572; Genovese, M.C. et al., *New England Journal of Medicine* (2005) 353: 1114), las manifestaciones crónicas del daño del tejido y las articulaciones están mediadas en su mayoría por eventos celulares mediados por la respuesta inmunitaria innata (Firestein, G.S., *Nature* (2003) 423: 356; Paniagua, R.T. et al., *Arthritis Research & Therapy* (2010) 12: R32). Los tipos celulares contribuyentes de la respuesta inmunitaria innata que median el daño tisular crónico incluyen sinoviocitos similares a fibroblastos, macrófagos, mastocitos y osteoclastos.

Las cinasas representan una familia de proteínas que tienen funciones fundamentales en la función celular de los mamíferos, lo que incluye la proliferación celular, supervivencia, motilidad, respuestas a los factores de crecimiento y secreción de citocinas y otras sustancias proinflamatorias, proangiogénicas e inmunomoduladoras. Por lo tanto, la elucidación de las cinasas que median estos eventos en los sinoviocitos similares a fibroblastos, macrófagos, mastocitos y osteoclastos representa un enfoque racional a nuevas terapias para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.

Imatinib es un inhibidor de cinasas comercializado para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (LMC, Druker, B.J. et al., *New England Journal of Medicine* (2001) 344: 1031) y para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal (GIST [por sus siglas en inglés], Demetri, G.D., et al., *New England Journal of Medicine* (2002) 347: 472). Imatinib también ha mostrado beneficios en pacientes con cáncer que presentan conjuntamente enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide (Ihara, M.K. et al., *Clinical Rheumatology* (2003) 22: 362; Eklund, K.K. y Joensuu, H., *Ann Medicine* (2003) 35: 362; Ames, P.R. et al., *Journal of Rheumatology* (2008) 35: 1682). Las cinasas inhibidas por imatinib que confieren su eficacia en el tratamiento de LMC y GIST son la cinasa BCR-ABL y la cinasa c-KIT, respectivamente. Además de estas dos cinasas, otras cinasas inhibidas por imatinib incluyen c-FMS, PDGFR-alfa, y PDGFR-beta (Dewer, A.L. et al., *Blood* (2005) 105: 3127; Fabian, M.A. et al., *Nature Biotechnology* (2005) 23: 329).

Las divulgaciones de investigaciones recientes han identificado que la cinasa c-FMS está asociada a la activación de macrófagos sinoviales, que la cinasa PDGFR está asociada a la activación de sinoviocitos similares a fibroblastos y que la cinasa c-KIT está asociada a la activación de mastocitos (Paniagua, R.T., et al. *Journal of Clinical Investigation* (2006) 116: 2633). También se ha asociado la cinasa c-FMS a la proliferación y diferenciación de monocitos en macrófagos y osteoclastos, que se captan para mediar el daño de las articulaciones en la artritis reumatoide (Paniagua, R.T. et al., *Arthritis Research & Therapy* (2010) 12: R32; Yao, Z. et al., *Journal of Biological Chemistry* (2006) 281: 11846; Patel, S. y Player, M.R. *Current Topics in Medicinal Chemistry* (2009) 9: 599; Pixley, F.J. et al., *Trends in Cell Biology* (2004) 14: 628).

En años recientes, la importancia del microentorno tumoral en la motilidad, invasión y metástasis del cáncer se ha definido de una manera más clara. Específicamente, se ha estudiado la función de los macrófagos asociados a tumores (TAM, por sus siglas en inglés) en la evolución de los tumores. Estos macrófagos hospedadores (estromales) se captan en sitios tumorales o en nichos premetastásicos para modificar el entorno del tumor y volver este entorno más propicio para la motilidad, invasión y metástasis tumoral. Se sabe que estos TAM expresan la tirosina cinasa receptora de c-FMS (también conocida como CSF-1R) en sus superficies y dependen de la señalización a través de su cinasa mediante la unión a los ligandos activadores CSF-1 (también conocidos como el factor estimulador de colonias de macrófagos o M-CSF, por sus siglas en inglés) y la interleucina 34 (IL-34). La activación de este eje de señalización c-FMS/M-CSF (CSF1-R/CSF-1) estimula la proliferación de monocitos, la diferenciación en macrófagos asociados a tumores y la promoción de la supervivencia celular de macrófagos. Al estimular el componente TAM del microentorno del tumor, la activación de la cinasa c-FMS se asocia a la migración, invasión y metástasis de las células tumorales (J. Condeelis y J.W. Pollard, *Cell* (2006) 124: 263; S. Patel y M.R. Player, *Current Topics in Medicinal Chemistry* (2009) 9: 599). La ablación de CSF-1, el ligando para la cinasa c-FMS, en ratones redujo la evolución tumoral y redujo significativamente la metástasis en un modelo murino de cáncer de mama; mientras que la sobreexpresión de CSF-1 aceleró la metástasis en este modelo (E.Y. Lin et al., *Journal of*

Experimental Medicine (2001) 193: 727). Además, se ha descrito una interacción entre células tumorales y macrófagos, donde la secreción de macrófagos del factor de crecimiento tumoral EGF y la secreción de células tumorales de CSF-1 establece un bucle paracrino que promueve la migración e invasividad tumoral. Este bucle paracrino fue bloqueado mediante la administración de un anticuerpo a la cinasa c-FMS (J. Wyckoff et al., Cancer Research (2004) 64: 7022). Los datos clínicos correlativos también han mostrado que la sobreexpresión de CSF-1 en tumores es un indicador de pronóstico deficiente (R.D. Leek y A.L. Harris, Journal of Mammary Gland Biology Neoplasia (2002) 7: 177; E.Y. Lin et al., Journal of Mammary Gland Biology Neoplasia (2002) 7: 147). La activación de la cinasa c-FMS también es necesaria para la activación y diferenciación de osteoclastos. Se ha indicado su implicación en la mediación de metástasis óseas de varios cánceres, que incluyen cánceres de próstata y mama, (S. Patel y M.R. Player, Current Topics in Medicinal Chemistry (2009) 9: 599). Se han indicado altas concentraciones de plasma de CSF-1 en el cáncer de próstata metastásico óseo, lo que implica la activación de la cinasa c-FMS de osteoclastos en las metástasis óseas del cáncer de próstata (H. Ide, et al., Human Cell (2008) 21: 1). Se ha indicado que los inhibidores de c-FMS reducen las lesiones óseas radiográficas cuando se evalúan en los modelos de enfermedades óseas metastásicas (C.L. Manthey, et al., Molecular Cancer Therapy (2009) 8: 3151; H. Ohno et al., Mol. Cancer Therapy (2006) 5: 2634). La activación mediada por M-CSF de los macrófagos LYVE-1+ y LYVE1- también media la angiogénesis y linfangiogénesis patológicas en modelos murinos de cáncer, y el bloqueo de la señalización de c-FMS dio como resultado la supresión de la angiogénesis/linfangiogénesis tumoral (Y. Kubota et al., Journal of Experimental Medicine (2009) 206: 1089). La administración de un inhibidor de CSF-1R bloqueó la captación de los TAM derivados de médula ósea y también las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC, por sus siglas en inglés) monocíticas derivadas de médula ósea en los sitios tumorales; este bloqueo provocó una disminución significativa en la angiogénesis tumoral y cuando se combinó con terapia de anti-VEGFR-2 suprimió el crecimiento tumoral de manera sinérgica (S.J. Priceman, et al., Blood (2010) 115: 1461). Se demostró que la irradiación de los tumores de glioblastomas en ratones causa una disminución temporal en el tamaño del tumor que únicamente puede estar seguida de una vasculogénesis tumoral de rebote mediada por la captación de monocitos derivados de médula ósea que expresan los antígenos superficiales CD11b y F4/80 (M. Kioi et al., Journal of Clinical Investigation (2010) 120: 694). Los monocitos CD11b+ y F4/80+ también se conocen porque expresan los receptores funcionales de c-FMS. Por consiguiente, el bloqueo de monocitos derivados de médula ósea con c-FMS+ infiltrantes del tumor mediante el uso de inhibidores de la cinasa c-FMS ofrece el potencial para prevenir la vasculogénesis tumoral de rebote y la evolución tumoral de glioblastoma. También se ha demostrado que el bloqueo de CSF-1R revierte los mecanismos de inmunotolerancia en un modelo murino de cáncer de mama inmunocompetente y promueve la aparición de programas inmunitarios antitumorales al regular por aumento la supresión tumoral mediada por linfocitos T de CD8+. La restauración del programa inmunitario antitumoral estuvo vinculada mecánicamente al bloqueo del inhibidor de c-FMS de la inmunotolerancia al ligando de muerte programada 1 (PDL-1, por sus siglas en inglés) mediada por TAM (D. G. DeNardo, et al., Cancer Discovery (2011) 1: OF52).

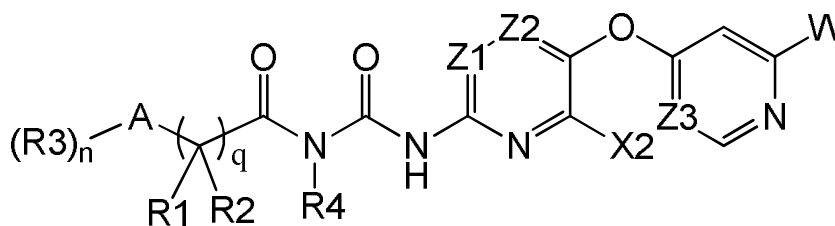
Por consiguiente, los inhibidores de moléculas pequeñas de la cinasa c-FMS, cinasa c-KIT o cinasas PDGFR proporcionan un enfoque racional a nuevas terapias para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, y particularmente, para bloquear la destrucción tisular crónica mediada por el sistema inmunitario innato. La inhibición de la cinasa c-FMS también proporciona un enfoque racional a nuevas terapias para el tratamiento de cánceres, especialmente para el tratamiento de la invasividad del cáncer, la vasculogénesis o angiogénesis del cáncer, la metástasis del cáncer, la inmunotolerancia del cáncer, y para el tratamiento de cánceres propensos a la metástasis ósea.

Existe la necesidad de proporcionar inhibidores de cinasa que inhiban de manera selectiva las cinasas que causan la destrucción tisular crónica en las enfermedades autoinmunitarias (c-FMS, c-KIT, PDGFR), sin inhibir otras cinasas dirigidas mediante agentes terapéuticos del cáncer comercializados (ABL, BCR-ABL, KDR, SRC, LCK, LYN, FGFR y otras cinasas). La presente invención divulga inhibidores novedosos que inhiben las cinasas c-FMS, c-KIT, y/o PDGFR para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias que también exhiben selectividad al no inhibir de manera potente otras cinasas incluidas ABL, BCR-ABL, KDR, SRC, LCK, LYN, FGFR, MET y otras cinasas. Los inhibidores de la presente invención también son útiles para el tratamiento de otras enfermedades en mamíferos, incluidas las enfermedades en humanos, mediadas por cinasas c-FMS, c-KIT o PDGFR.

Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, cánceres, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades de reabsorción ósea.

Sumario de la invención

En un aspecto, se describen compuestos de fórmula I:



Fórmula I

o sales, enantiómeros, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

A se obtiene del grupo que consiste en alquilo C1-C6, deuteroalquilo-C1-C6 en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente deuterada, alquilo C3-C8 ramificado, fluoroalquilo C1-C6, en donde el alquilo se encuentra total o parcialmente fluorado, carbociclilo C3-C8, espirobicicloalquilo C6-C12, adamantilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octilo o un heterociclilo no aromático de 4-8 miembros y en donde cada resto A se puede sustituir adicionalmente con uno, dos o tres restos R3;

W es un heteroarilo C5-C6 o fenilo y en donde cada W está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R5; cada X1 y X2 y X3 es de manera individual e independiente hidrógeno, alquilo C1-C6 o fluoroalquilo-C1-C6, en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada;

Z1 es CX3 o N;

Z2 es CX1 o N;

Z3 es CH o N;

cada R1 y R2 es de manera individual e independiente H, alquilo C1-C6, fluoroalquilo C1-C6 en donde el alquilo se encuentra total o parcialmente fluorado, hidroxilo, alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi C1-C6 en donde el grupo alquilo se encuentra total o parcialmente fluorado o ciano;

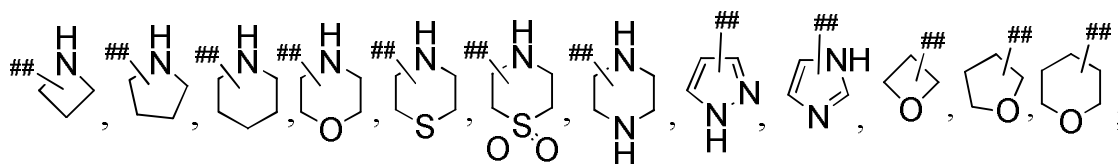
cada R3 es de forma individual e independiente H, halógeno, alquilo C1-C6, fluoroalquilo-C1-C6 donde la cadena alquilo se encuentra parcial o completamente fluorada, alquilo C3-C8 ramificado, cicloalquilo C3-C8, alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi-C1-C6 donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada, alcoxi C3-C6 ramificado, hidroxilo o ciano;

cada R4 es de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo C1-C6 o alquilo C3-C8 ramificado;

cada R5 es de manera individual e independiente hidrógeno, alquilo C1-C6, deuteroalquilo-C1-C6, donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente deuterada, alquilo C3-C8 ramificado, halógeno, ciano, fluoroalquilo-C1-C6 donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada, $-(CH_2)_m-C(O)NR_8(R_9)$, $-(CH_2)_m-C(O)-R_6$, $-(CH_2)_m-C(O)R_7$, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-OR_8$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$ o $-(CH_2)_m-R_7$, en donde cada alquilo o alquilenos se encuentra opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C1-C6;

cada R6 es de manera individual e independiente hidrógeno, alquilo C1-C6, alquilo C3-C8 ramificado, cicloalquilo C3-C8, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-OR_8$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$ o $-(CH_2)_m-R_7$, donde cada alquilo o alquilenos está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C1-C6;

cada R7 se selecciona de manera independiente e individual, del grupo que consiste en



y donde el símbolo (##) es el punto de unión a los restos R5 o R6 respectivos que contienen un resto R7;

cada R7 está opcionalmente sustituido con $-(R_{10})_p$;

cada R8 y R9 es de manera individual e independiente H, alquilo C1-C6, fluoroalquilo-C1-C6, donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada, o alquilo C3-C8 ramificado;

cada R10 es de manera individual e independiente alquilo C1-C6, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-OR_3$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$, o $-(CH_2)_m-C(O)-R_6$, donde cada alquilo o alquilenos está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C1-C6;

cada m es de manera individual e independiente 0, 1, 2 o 3;

cada n es de manera individual e independiente 0, 1, 2 o 3;

cada p es 0, 1, 2 o 3;

cada q es 0, 1, 2 o 3;

y con la condición de que solo uno de Z1 y Z2 es N.

En una realización de la fórmula I, A es alquilo C1-C6.

En una realización de la fórmula I, A es alquilo C3-C8 ramificado.

En una realización de la fórmula I, A es fluoroalquilo C1-C6 en donde el alquilo está total o parcialmente fluorado.

En una realización de la fórmula I, A es carbociclilo C3-C8.

En una realización de la fórmula I, A es un heterociclilo no aromático de 4-8 miembros.

- 5 En una realización de la fórmula I, W se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridinilo y fenilo.

En una realización de la fórmula I, W es pirazolilo.

- 10 En una realización de la fórmula I, W es imidazolilo.

En una realización de la fórmula I, W es isoxazolilo.

En una realización de la fórmula I, W es oxazolilo.

- 15 En una realización de la fórmula I, W es tiazolilo.

En una realización de la fórmula I, W es triazolilo.

- 20 En una realización de la fórmula I, W es piridinilo.

En una realización de la fórmula I, W es fenilo.

- 25 En una realización de la fórmula I, Z1 es CX3, Z2 es CX1 y X1, X2 y X3 son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo C1-C6 o fluoroalquilo-C1-C6, en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o completamente fluorada.

En una realización de la fórmula I, Z1 es CX3, Z2 es CX1 y X1, X2 y X3 son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno o alquilo C1-C6.

- 30 En una realización de la fórmula I, Z1 es CX3, Z2 es CX1, X3 es H y X1 y X2 son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno o alquilo C1-C6.

- 35 En una realización de la fórmula I, Z1 es CX3, Z2 es CX1, X3 es H y uno de X1 y X2 es hidrógeno y el otro es alquilo C1-C6.

En una realización de la fórmula I, Z1 es CX3, Z2 es CX1 y X1, X2 y X3 son hidrógeno.

- 40 En una realización de la fórmula I, Z1 es N, Z2 es CX1 y X1 y X2 son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo C1-C6 o fluoroalquilo-C1-C6, en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o completamente fluorada.

En una realización de la fórmula I, Z1 es N, Z2 es CX1 y X1 y X2 son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno o alquilo C1-C6.

- 45 En una realización de la fórmula I, Z1 es N, Z2 es CX1 y uno de X1 y X2 es hidrógeno y el otro es alquilo C1-C6.

En una realización de la fórmula I, Z1 es N, Z2 es CX1 y X1 y X2 son hidrógeno.

- 50 En una realización de la fórmula I, Z1 es CX3, Z2 es N y X2 y X3 son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo C1-C6 o fluoroalquilo-C1-C6, en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o completamente fluorada.

- 55 En una realización de la fórmula I, Z1 es CX3, Z2 es N y X2 y X3 son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno o alquilo C1-C6.

En una realización de la fórmula I, Z1 es CX3, Z2 es N, X3 es H y X2 es hidrógeno o alquilo C1-C6.

En una realización de la fórmula I, Z1 es CX3, Z2 es N y X2 y X3 son hidrógeno.

- 60 En una realización de la fórmula I, Z3 es CH.

En una realización de la fórmula I, Z3 es N.

- 65 En una realización de la fórmula I, cada R1 y R2 es de forma individual e independiente H o alquilo C1-C6.

En una realización de la fórmula I, cada R1 y R2 es H.

En una realización de la fórmula I, cada R3 es de forma individual e independiente alquilo C1-C6, hidrógeno, alcoxi C1-C6 o fluoroalquilo-C1-C6, en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada.

5

En una realización de la fórmula I, cada R3 es de forma individual e independiente alquilo C1-C6.

En una realización de la fórmula I, cada R3 es de forma individual e independiente hidrógeno.

10

En una realización de la fórmula I, cada R3 es de forma individual e independiente alcoxi C1-C6.

En una realización de la fórmula I, R4 es hidrógeno.

En una realización de la fórmula I, R4 es alquilo C1-C6 o alquilo C3-C8 ramificado.

15

En una realización de la fórmula I, q es 0, 1, 2 o 3.

En una realización de la fórmula I, q es 0, 1 o 2.

20

En una realización de la fórmula I, q es 0 o 1.

En una realización de la fórmula I, q es 0.

En una realización de la fórmula I, q es 1.

25

En una realización de la fórmula I, n es 0, 1, 2 o 3.

En una realización de la fórmula I, n es 0, 1 o 2.

30

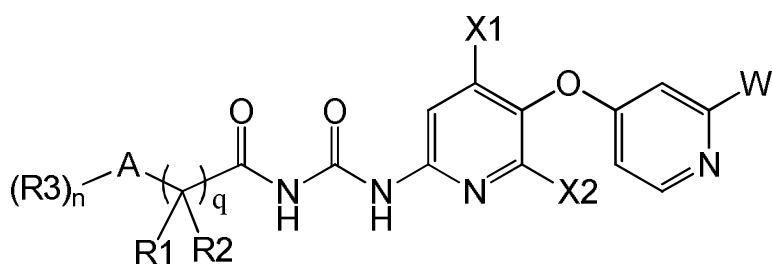
En una realización de la fórmula I, es un compuesto en donde.

En una realización de la fórmula I, n es 0.

En una realización de la fórmula I, n es 1.

35

En otra realización, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ia



Fórmula Ia

40

en donde A, X1, X2, R1, R2, R3, W, n y q son como se han definido en términos generales anteriormente o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la fórmula Ia, A es alquilo C1-C6.

45

En una realización de la fórmula Ia, A es alquilo C3-C8 ramificado.

En una realización de la fórmula Ia, A es fluoroalquilo C1-C6 en donde el alquilo está total o parcialmente fluorado.

50

En una realización de la fórmula Ia, A es carbociclilo C3-C8.

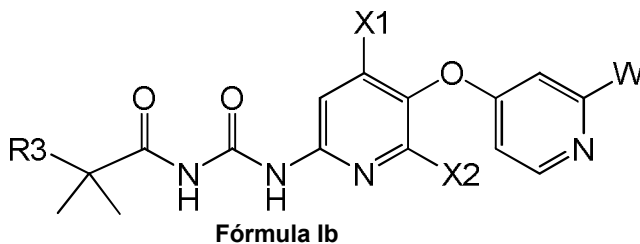
En una realización de la fórmula Ia, A es un heterociclilo aromático de 4-8 miembros.

En una realización de la fórmula Ia, W se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridinilo y fenilo.

55

En una realización de la fórmula Ia, W es pirazolilo.

- En una realización de la fórmula Ia, W es imidazolilo.
- 5 En una realización de la fórmula Ia, W es isoxazolilo.
- En una realización de la fórmula Ia, W es oxazolilo.
- En una realización de la fórmula Ia, W es tiazolilo.
- 10 En una realización de la fórmula Ia, W es triazolilo.
- En una realización de la fórmula Ia, W es piridinilo.
- En una realización de la fórmula Ia, W es fenilo.
- 15 En una realización de la fórmula Ia, X1 y X2 son de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo C1-C6 o fluoroalquilo-C1-C6, en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada.
- 20 En una realización de la fórmula Ia, X1 y X2 son de manera individual e independiente hidrógeno o alquilo C1-C6.
- En una realización de la fórmula Ia, uno de X1 y X2 es hidrógeno y el otro es alquilo C1-C6.
- En una realización de la fórmula Ia, X1 y X2 son hidrógeno.
- 25 En una realización de la fórmula Ia, cada R1 y R2 es de forma individual e independiente H o alquilo C1-C6.
- En una realización de la fórmula Ia, cada R1 y R2 es H.
- 30 En una realización de la fórmula Ia, cada R3 es de forma individual e independiente alquilo C1-C6, hidrógeno, alcoxi C1-C6 o fluoroalquilo-C1-C6, en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada.
- En una realización de la fórmula Ia, cada R3 es de forma individual e independiente alquilo C1-C6.
- En una realización de la fórmula Ia, cada R3 es de forma individual e independiente hidrógeno.
- 35 En una realización de la fórmula Ia, cada R3 es de forma individual e independiente fluoroalquilo-C1-C6, en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada.
- En una realización de la fórmula Ia, R3 es alcoxi C1-C6.
- 40 En una realización de la fórmula Ia, q es 0, 1, 2 o 3.
- En una realización de la fórmula Ia, q es 0, 1 o 2.
- 45 En una realización de la fórmula Ia, q es 0 o 1.
- En una realización de la fórmula Ia, q es 0.
- En una realización de la fórmula Ia, q es 1.
- 50 En una realización de la fórmula Ia, n es 0, 1, 2 o 3.
- En una realización de la fórmula Ia, n es 0, 1 o 2.
- 55 En una realización de la fórmula Ia, n es 0 o 1.
- En una realización de la fórmula Ia, n es 0.
- En una realización de la fórmula Ia, n es 1.
- 60 En otra realización, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ib



en donde R3, X1, X2 y W son como se han definido en términos generales anteriormente o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la fórmula Ib, R3 es alquilo C1-C6, hidrógeno o alcoxi C1-C6.

En una realización de la fórmula Ib, R3 es alquilo C1-C6.

En una realización de la fórmula Ib, R3 es metilo.

En una realización de la fórmula Ib, R3 es hidrógeno.

En una realización de la fórmula Ib, R3 es alcoxi C1-C6.

En una realización de la fórmula Ib, R3 es metoxi.

En una realización de la fórmula Ib, R3 es etoxi.

En una realización de la fórmula Ib, W se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridinilo y fenilo.

En una realización de la fórmula Ib, W es pirazolilo.

En una realización de la fórmula Ib, W es imidazolilo.

En una realización de la fórmula Ib, W es isoxazolilo.

En una realización de la fórmula Ib, W es oxazolilo.

En una realización de la fórmula Ib, W es tiazolilo.

En una realización de la fórmula Ib, W es triazolilo.

En una realización de la fórmula Ib, W es piridinilo.

En una realización de la fórmula Ib, W es fenilo.

En una realización de la fórmula Ib, X1 y X2 son de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo C1-C6 o fluoroalquilo-C1-C6, en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada.

En una realización de la fórmula Ib, X1 y X2 son de manera individual e independiente hidrógeno o alquilo C1-C6.

En una realización de la fórmula Ib, X1 y X2 son hidrógeno.

En una realización de la fórmula Ib, uno de X1 y X2 es hidrógeno y el otro es alquilo C1-C6.

En una realización de la fórmula Ib, X1 es hidrógeno y X2 es alquilo C1-C6.

En una realización de la fórmula Ib, X1 es hidrógeno y X2 es metilo.

En una realización de la fórmula Ib, X1 es alquilo C1-C6 y X2 es hidrógeno.

En una realización de la fórmula Ib, X1 es metilo y X2 es hidrógeno.

En una realización de la fórmula Ib, R3 es metilo, hidrógeno o metoxi y X1 y X2 son de manera individual e independiente hidrógeno o metilo.

En una realización de la fórmula Ib, R3 es metilo, hidrógeno o metoxi y X1 y X2 son de manera individual e independiente hidrógeno o metilo y W es pirazolilo.

5 En una realización de la fórmula Ib, R3 es metilo, hidrógeno o metoxi y X1 y X2 son de manera individual e independiente hidrógeno o metilo y W es imidazolilo.

En una realización de la fórmula Ib, R3 es metilo, hidrógeno o metoxi y X1 y X2 son de manera individual e independiente hidrógeno o metilo y W es isoxazolilo.

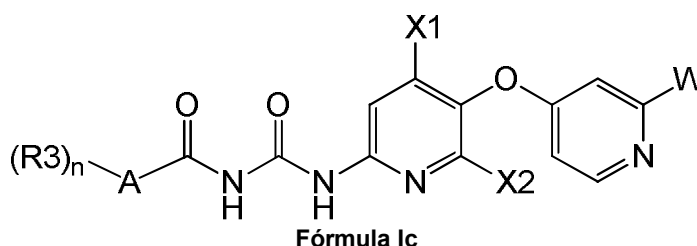
10 En una realización de la fórmula Ib, R3 es metilo, hidrógeno o metoxi y X1 y X2 son de manera individual e independiente hidrógeno o metilo y W es oxazolilo.

En una realización de la fórmula Ib, R3 es metilo, hidrógeno o metoxi y X1 y X2 son de manera individual e independiente hidrógeno o metilo y W es tiazolilo.

15 En una realización de la fórmula Ib, R3 es metilo, hidrógeno o metoxi y X1 y X2 son de manera individual e independiente hidrógeno o metilo y W es piridinilo.

20 En una realización de la fórmula Ib, R3 es metilo, hidrógeno o metoxi y X1 y X2 son de manera individual e independiente hidrógeno o metilo y W es fenilo.

En una realización, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ic



25 en donde A es carbociclilo C3-C8 y R3, X1, X2, W y n son como se han definido en términos generales anteriormente o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En una realización de la fórmula Ic, A es ciclopropilo.

En una realización de la fórmula Ic, A es ciclobutilo.

En una realización de la fórmula Ic, A es ciclopentilo.

35 En una realización de la fórmula Ic, A es ciclohexilo.

En una realización de la fórmula Ic, cada R3 es de forma individual e independiente alquilo C1-C6, hidrógeno, alcoxi C1-C6 o fluoroalquilo-C1-C6, en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada.

40 En una realización de la fórmula Ic, es un compuesto en donde: cada R3 es de forma individual e independiente alquilo C1-C6.

En una realización de la fórmula Ic, n es 0, 1 o 2.

45 En una realización de la fórmula Ic, n es 0 o 1.

En una realización de la fórmula Ic, n es 0.

50 En una realización de la fórmula Ic, n es 1.

En una realización de la fórmula Ic, n es 1 y R3 es metilo.

En una realización de la fórmula Ic, n es 1 y R3 es hidrógeno.

55 En una realización de la fórmula Ic, n es 1 y R3 es alcoxi C1-C6.

En una realización de la fórmula Ic, n es 1 y R3 es metoxi.

En una realización de la fórmula Ic, n es 1 y R3 es etoxi.

En una realización de la fórmula Ic, n es 1 y R3 es fluoroalquilo-C1-C6, en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada.

En una realización de la fórmula Ic, n es 1 y R3 es trifluorometilo.

En una realización de la fórmula Ic, W se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridinilo y fenilo.

En una realización de la fórmula Ic, W es pirazolilo.

En una realización de la fórmula Ic, W es imidazolilo.

En una realización de la fórmula Ic, W es isoxazolilo.

En una realización de la fórmula Ic, W es oxazolilo.

En una realización de la fórmula Ic, W es tiazolilo.

En una realización de la fórmula Ic, W es triazolilo.

En una realización de la fórmula Ic, W es piridinilo.

En una realización de la fórmula Ic, W es fenilo.

En una realización de la fórmula Ic, X1 y X2 son de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo C1-C6 o fluoroalquilo-C1-C6, en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada; o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización de la fórmula Ic, X1 y X2 son de manera individual e independiente hidrógeno o alquilo C1-C6.

En una realización de la fórmula Ic, X1 y X2 son hidrógeno.

En una realización de la fórmula Ic, uno de X1 y X2 es hidrógeno y el otro es alquilo C1-C6.

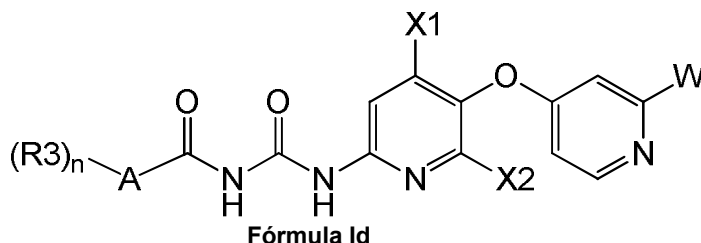
En una realización de la fórmula Ic, X1 es hidrógeno y X2 es alquilo C1-C6.

En una realización de la fórmula Ic, X1 es hidrógeno y X2 es metilo.

En una realización de la fórmula Ic, X1 es alquilo C1-C6 y X2 es hidrógeno.

En una realización de la fórmula Ic, X1 es metilo y X2 es hidrógeno.

En una realización, el compuesto de fórmula I es un compuesto de la fórmula Id



en donde A es un heterociclilo no aromático de 4-8 miembros y R3, X1, X2, W y n son como se han definido en términos generales anteriormente o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la fórmula Id, A es tetrahidrofurano.

En una realización de la fórmula Id, A es tetrahidropirano.

En una realización de la fórmula Id, A es oxetano.

En una realización de la fórmula Id, cada R3 es de forma individual e independiente alquilo C1-C6, hidrógeno, alcoxi C1-C6 o fluoroalquilo-C1-C6, en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada.

En una realización de la fórmula Id, cada R3 es de forma individual e independiente alquilo C1-C6.

5

En una realización de la fórmula Id, n es 0, 1 o 2.

En una realización de la fórmula Id, n es 0 o 1.

10 En una realización de la fórmula Id, n es 0.

En una realización de la fórmula Id, n es 1.

En una realización de la fórmula Id, n es 1 y R3 es metilo.

15

En una realización de la fórmula Id, n es 1 y R3 es hidrógeno.

En una realización de la fórmula Id, n es 1 y R3 es alcoxi C1-C6.

20 En una realización de la fórmula Id, n es 1 y R3 es metoxi.

En una realización de la fórmula Id, n es 1 y R3 es etoxi.

25 En una realización de la fórmula Id, n es 1 y R3 es fluoroalquilo-C1-C6, en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada.

En una realización de la fórmula Id, n es 1 y R3 es trifluorometilo.

30 En una realización de la fórmula Id, W se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridinilo y fenilo.

En una realización de la fórmula Id, W es pirazolilo.

En una realización de la fórmula Id, W es imidazolilo.

35

En una realización de la fórmula Id, W es isoxazolilo.

En una realización de la fórmula Id, W es oxazolilo.

40 En una realización de la fórmula Id, W es tiazolilo.

En una realización de la fórmula Id, W es triazolilo.

En una realización de la fórmula Id, W es piridinilo.

45

En una realización de la fórmula Id, W es fenilo.

En una realización de la fórmula Id, X1 y X2 son de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo C1-C6 o fluoroalquilo-C1-C6, en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada.

50

En una realización de la fórmula Id, X1 y X2 son de manera individual e independiente hidrógeno o alquilo C1-C6.

En una realización de la fórmula Id, X1 y X2 son hidrógeno.

55 En una realización de la fórmula Id, uno de X1 y X2 es hidrógeno y el otro es alquilo C1-C6.

En una realización de la fórmula Id, X1 es hidrógeno y X2 es alquilo C1-C6.

En una realización de la fórmula Id, X1 es hidrógeno y X2 es metilo.

60

En una realización de la fórmula Id, X1 es alquilo C1-C6 y X2 es hidrógeno.

En una realización de la fórmula Id, X1 es metilo y X2 es hidrógeno.

65 En algunas realizaciones, la invención comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en trans-3-fluoro-3-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida, 3,3-

[illegible]

carboxamida, N-((5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida, N-((6-metil-5-((2-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, 1-metoxi-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, 1-metoxi-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, N-((6-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida, N-((5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((6-etil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida, N-((6-etil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, N-((4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidrofuran-3-carboxamida, N-((6-metil-5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, 1-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida, N-((4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida, N-((5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidrofuran-3-carboxamida, N-((5-((2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, 2-metoxi-2-metil-N-((4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 1-metil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida, N-((5-((2-(oxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((6-metil-5-((2'-morfolin-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida, 2-metoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propionamida, N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((6-metil-5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida, N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxamida, N-((5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, N-((5-((2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((6'-amino-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((6'-ciano-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propionamida, N-((6-metil-5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((6'-ciano-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxi-2-metilpropanamida, N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida, 3-metil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)oxetan-3-carboxamida, 2-metoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 1-metil-N-((5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidrofuran-3-carboxamida, N-((4,6-dimetil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((4,6-dimetil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, N-((6-metil-5-((2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 2-metoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 1-metil-N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, 1-metoxi-N-((6-metil-5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, 2-etoxi-2-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 2-etoxi-2-metil-N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, N-((5-((2-(tiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, 1-metoxi-N-((5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, 2-etoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propionamida, N-((6-metil-5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, N-((6-metil-5-((2-(tiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 2-metoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida, 1-metil-N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidrofuran-3-carboxamida, N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-7-oxabicyclo exo-[2.2.1]heptan-2-carboxamida, N-((5-((2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propionamida, N-((5-((2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-metoxi-2-metilpropanamida, N-((4,6-dimetil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-metoxi-2-metilpropanamida, N-((6-etil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-1-metoxi-2-metilpropanocarboxamida, N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 1-metoxi-N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, 1-metoxi-N-((6-metil-5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, 1-metoxi-N-((5-((2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, 2-metoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((2-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 1-metil-N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida, N-((4-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, 1-metoxi-N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida, 1-metoxi-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida, N-((5-((2-(2-metiloazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, 4-

metil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 1-metoxi-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida, 1-metoxi-N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida, 1-metoxi-N-((5-((2-(2-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida, N-((5-((2-(2-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 4-metil-N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 4-metil-N-((5-((2-(2-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2-(2-metiloxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 2-etoxi-2-metil-N-((5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 1-metoxi-N-((4-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida, 4-metil-N-((5-((2-(2-metiloxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 2-metoxi-2-metil-N-((4-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, N-((4,6-dimetil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 1-metoxi-N-((6-metil-5-((2-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida, N-((6-etil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 1-metoxi-N-((5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida, N-((5-((2-(2-isopropil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-metoxi-2-metilpropanamida, N-((5-((2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((2-(1-alil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-metoxi-2-metilpropanamida, N-((5-((2-(2-isopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-metoxi-2-metilpropanamida, N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)carbamoil)pivalamida, 4-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, N-((5-((2-(1-etil-2-isopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida y N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)pirazin-2-il)carbamoil)pivalamida o una sal, enantiómero, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En determinadas realizaciones, la invención comprende un método para tratar una enfermedad en mamíferos en donde la etiología o el avance de la enfermedad es al menos parcialmente mediada por la actividad de las cinasas c-FMS, PDGFR- β o c-KIT, donde la cinasa tiene forma de tipo salvaje, forma oncogénica mutante, forma de proteína de fusión aberrante o un polimorfo de las mismas, donde el método comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

En otras realizaciones, la presente invención comprende una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En determinadas realizaciones, la composición comprende un aditivo que se selecciona entre adyuvantes, excipientes, diluyentes o estabilizadores.

En algunas realizaciones, la invención incluye un método para tratar el cáncer, tumores del estroma gastrointestinal, enfermedades hiperproliferativas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, tumores sólidos, melanomas, glioblastomas, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cánceres pulmonares, cánceres de mama, cánceres renales, cánceres hepáticos, osteosarcomas, mielomas múltiples, carcinomas cervicales, metástasis de sitios de tumor primario, cánceres que son metastásicos hacia los huesos, carcinoma papilar de tiroides, cáncer de pulmón no microcítico, cánceres de colon, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, nefritis autoinmunitaria, lupus, enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoporosis, mastocitosis o leucemia de mastocitos, donde el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

En algunas realizaciones, la invención incluye un método para tratar glioblastomas, cánceres de mama, cánceres de páncreas, metástasis de sitios de tumor primario o cánceres que son metastásicos hacia los huesos, donde el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

En determinadas realizaciones de los presentes métodos, el compuesto se administra por vía oral, parenteral, por inhalación o por vía subcutánea.

En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento del cáncer, tumores del estroma gastrointestinal, enfermedades hiperproliferativas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, tumores sólidos, melanomas, glioblastomas, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cánceres pulmonares, cánceres de mama, cánceres renales, cánceres hepáticos, osteosarcomas, mielomas múltiples, carcinomas cervicales, metástasis de sitios de tumor primario, cánceres que son metastásicos hacia los huesos, carcinoma papilar de tiroides, cáncer de pulmón no microcítico, cánceres de colon, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, nefritis autoinmunitaria, lupus, enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoporosis, mastocitosis o leucemia de mastocitos, donde el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de glioblastomas, cánceres de mama, cánceres de páncreas, metástasis de sitios de tumor primario o cánceres que son metastásicos hacia los huesos, donde el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer, tumores del estroma gastrointestinal, enfermedades hiperproliferativas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, tumores sólidos, melanomas, glioblastomas, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cánceres pulmonares, cánceres de mama, cánceres renales, cánceres hepáticos, osteosarcomas, mielomas múltiples, carcinomas cervicales, metástasis de sitios de tumor primario, cánceres que son metastásicos hacia los huesos, carcinoma papilar de tiroides, cáncer de pulmón no microcítico, cánceres de colon, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, nefritis autoinmunitaria, lupus, enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoporosis, mastocitosis o leucemia de mastocitos.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de glioblastomas, cánceres de mama, cánceres de páncreas, metástasis de sitios de tumor primario o cánceres que son metastásicos hacia los huesos.

Los detalles de la invención se establecen en la descripción adjunta que figura a continuación. Si bien pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o experimentación de la presente invención, a continuación se describen métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

Con fines de conveniencia, se recogen determinados términos empleados en la presente memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente descripción tienen el mismo significado según lo entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente descripción. La definición inicial proporcionada para un grupo o término proporcionada en la presente descripción se aplica a ese grupo o término a lo largo de la presente divulgación de forma individual o como parte de otro grupo, a menos que se indique lo contrario.

Los compuestos de la presente descripción incluyen cualquier y todos los isómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables posibles de los mismos. Por lo tanto, las expresiones "compuesto", "compuestos", "compuesto de prueba" o "compuestos de prueba" tal como se usa en la presente divulgación se refieren a los compuestos de la presente divulgación y a cualquiera y todos los isómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables posibles de los mismos.

Definiciones

El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo de cadena lineal, donde la longitud de la cadena alquilo está indicada por un intervalo de números. En las realizaciones a modo de ejemplo, "alquilo" se refiere a una cadena alquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos (es decir, alquilo C1-C6). Los ejemplos de un grupo alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.

El término "alquilo ramificado" tal como se usa en el presente documento se refiere a una cadena alquilo donde existe un punto de ramificación en la cadena y el número total de carbonos está indicado por un intervalo de números. En las realizaciones a modo de ejemplo, "alquilo ramificado" se refiere a una cadena alquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene 3, 4, 5, 6, 7 o 8 carbonos (es decir, alquilo C3-C8 ramificado). Los ejemplos de un grupo alquilo ramificado incluyen, pero no se limitan a, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-hexilo y 3-hexilo.

El término "alcoxi" tal como se usa en el presente documento se refiere a -O-(alquilo), donde "alquilo" es tal como se ha definido anteriormente.

El término "alcoxi ramificado" tal como se usa en el presente documento se refiere a -O-(alquilo ramificado), donde "alquilo ramificado" es tal como se ha definido anteriormente.

El término "alquileno" tal como se usa en el presente documento se refiere a un resto alquilo interpuesto entre otros dos átomos. En las realizaciones a modo de ejemplo, "alquileno" se refiere a un resto alquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene 1, 2 o 3 carbonos. Los ejemplos de un grupo alquileno incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂-. En las realizaciones a modo de ejemplo, los grupos alquileno son ramificados.

El término "alquinilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a una cadena de carbono que contiene

un triple enlace carbono-carbono. En las realizaciones a modo de ejemplo, "alquinilo" se refiere a una cadena de carbono, tal como se ha descrito anteriormente, que contiene 2 o 3 carbonos (es decir, alquinilo C2-C3). Los ejemplos de un grupo alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etino y propino.

El término "arilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo cíclico, donde el anillo se caracteriza por electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre los miembros del anillo y donde el número de átomos del anillo está indicado por un intervalo de números. En las realizaciones a modo de ejemplo, "arilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico, tal como se ha descrito anteriormente, que contiene 6, 7, 8, 9 o 10 átomos del anillo (es decir, arilo C6-C10). Los ejemplos de un grupo arilo incluyen, pero no se limitan a, benceno, naftaleno, tetralina, indeno e indano.

El término "cicloalquilo" o "carbociclilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un anillo de carbono monocíclico saturado, donde el número de átomos del anillo está indicado por un intervalo de números. En las realizaciones a modo de ejemplo, "cicloalquilo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo de carbono tal como se ha definido anteriormente que contiene 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos en el anillo (es decir, cicloalquilo C3-C8). Los ejemplos de un grupo cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "halógeno" o "halo" tal como se usa en el presente documento se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heterociclo" o "heterociclilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo cíclico, donde al menos uno de los átomos del anillo es un O, N, o S, donde el número de átomos del anillo está indicado por un intervalo de números. Los restos heterociclilo, tal como se definen en el presente documento, tienen elementos de unión a C o N a través de los cuales el anillo heterociclilo se conecta a un resto adyacente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un átomo N de anillo del heterociclilo es el átomo de unión del resto heterocíclico. En las realizaciones a modo de ejemplo, "heterociclilo" se refiere a un hidrocarburo mono o bicíclico, que contiene 4, 5, 6, 7 o 8 átomos del anillo (es decir, heterociclilo C4-C8). Los ejemplos de un grupo heterociclo incluyen, pero no se limitan a, aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahidrofurano, pirano, tiopirano, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S-dióxido de tiomorfolina, oxazolina, tetrahidrotiofeno, piperidina, tetrahidropirano, tiano, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, dioxolano, ditiolano, piperazina, oxazina, ditiano, dioxano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

El término "heteroarilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo cíclico, donde al menos uno de los átomos del anillo es un O, N o S, el anillo se caracteriza por electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre los miembros del anillo y donde el número de átomos del anillo está indicado por un intervalo de números. Los restos heteroarilo, tal como se definen en el presente documento, tienen elementos de unión a C o N a través de los cuales el anillo heteroarilo se conecta a un resto adyacente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un átomo N del anillo del heteroarilo es el átomo de unión del resto heteroarilo. En las realizaciones a modo de ejemplo, "heteroarilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico, tal como se ha descrito anteriormente, que contiene 5 o 6 átomos del anillo (es decir, heteroarilo C5-C6). Los ejemplos de un grupo heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, pirrol, furano, tieno, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina y triazina.

El término "espirobicicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos de carbono saturado, bicíclico, en el cual los dos anillos están conectados a través de un único átomo. Los anillos espirobicicloalquilo se toman de, pero no se limitan a espiro[2.2]pentanilo, espiro[2.3]hexanilo, espiro[2.4]heptanilo, espiro[3.3]heptanilo, espiro[2.5]octanilo, espiro[3.4]octanilo, espiro[2.6]nonanilo, espiro[3.5]nonanilo, espiro[4.4]nonanilo, espiro[2.7]decanilo, espiro[3.6]decanilo, espiro[4.5]decanilo, espiro[3.7]undecanilo, espiro[4.6]undecanilo, espiro[5.5]undecanilo, espiro[4.7]dodecanilo y espiro[5.6]dodecanilo.

El término "sustituido", en relación con un resto, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente adicional que se une al resto en cualquier ubicación aceptable en el resto. A menos que se indique lo contrario, los restos pueden unirse a través de un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre o cualquier otro átomo aceptable.

El término "sales", tal como se usa en el presente documento, abarca sales farmacéuticamente aceptables que se usan comúnmente para formar sales de metales alcalinos de ácidos libres y para formar sales de adición de bases libres. La naturaleza de la sal no es importante, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Se pueden preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Las sales farmacéuticas a modo de ejemplo se describen en Stahl, P.H., Wermuth, C.G., Eds. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use; Verlag Helvetica Chimica Acta/Wiley-VCH: Zürich, 2002. Son ejemplos no limitantes específicos de los ácidos inorgánicos el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido alifático, cicloalifático, aromático, arilalifático y heterociclilo que contiene ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metansulfónico, etansulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, 3-hidroxibutírico, galactárico o galacturónico. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos que contienen ácidos libres descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sales de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa) y de otros metales fisiológicamente aceptables apropiadas. Dichas sales pueden estar elaboradas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Las sales orgánicas a modo de

ejemplo se pueden elaborar a partir de aminas primarias, aminas secundarias, aminas terciarias y sales de amonio cuaternario, por ejemplo, trometamina, dietilamina, tetra-*N*-metilamonio, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína.

Los términos "administrar", "administrando" o "administración", tal como se usan en el presente documento, se refieren a administrar directamente un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una composición a un sujeto.

El término "vehículo", tal como se usa en el presente documento, abarca vehículos, excipientes y diluyentes, significando un material, composición o vehículo, tal como un relleno, diluyente, excipiente, solvente o material encapsulante líquido o sólido involucrado en llevar o transportar un agente farmacéutico desde un órgano o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo.

El término "trastorno" se utiliza en la presente divulgación para significar, y se usa de manera intercambiable con, los términos enfermedad, afección o dolencia, a menos que se indique de otro modo.

Las expresiones "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se utilizan de manera intercambiable en la presente divulgación y se refieren a una cantidad de un compuesto que, cuando se le administra a un sujeto, es capaz de reducir un síntoma de un trastorno en un sujeto. La cantidad real que comprende la "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo de diversas condiciones que incluyen, pero no se limitan a, el trastorno particular que se está tratando, la gravedad del trastorno, el tamaño y la salud del paciente y la vía de administración. Un profesional médico experto puede determinar fácilmente la cantidad apropiada mediante el uso de métodos conocidos en la técnica de la medicina.

Los términos "aislado" y "purificado", tal como se usan en el presente documento, se refieren a un componente separado de otros componentes de una mezcla de reacción o de una fuente natural. En determinadas realizaciones, el aislado contiene al menos alrededor del 50 %, al menos alrededor del 55 %, al menos alrededor del 60 %, al menos alrededor del 65 %, al menos alrededor del 70 %, al menos alrededor del 75 %, al menos alrededor del 80 %, al menos alrededor del 85 %, al menos alrededor del 90 %, al menos alrededor del 95 % o al menos alrededor del 98 % del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto en peso del aislado.

La frase "farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos humanos y animales sin provocar una toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones excesivos, con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable.

Tal como se usa en la presente divulgación, los términos "paciente" o "sujeto" incluyen, pero no se limitan a, un ser humano o un animal. Los animales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, mamíferos tales como ratón, rata, cobaya, perro, felino, caballo, vaca, cerdo, mono, chimpancé, babuino o mono rhesus.

Los términos "tratamiento", "tratar" y "que trata" pretenden incluir el espectro completo de intervención para el cáncer que padece el paciente, tal como administración del compuesto activo para aliviar, ralentizar o revertir uno o más de los síntomas y para retrasar la evolución del cáncer incluso si el cáncer no está realmente eliminado. Tratar puede ser curar, mejorar o al menos mejorar de manera parcial el trastorno.

Las definiciones estructurales, químicas y estereoquímicas están extraídas, de manera general, de las recomendaciones de la IUPAC y más específicamente del Glosario de Términos usado en Química Orgánica Física (Recomendaciones de la IUPAC 1994) tal como lo resume Müller, P. Pure Appl. Chem. 1994, 66, págs. 1077-1184 y Basic Terminology of Stereochemistry (Recomendaciones de la IUPAC 1996) tal como lo resume Moss, G.P. Pure Appl. Chem. 1996, 68, págs. 2193-2222.

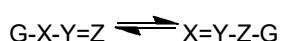
Los atropisómeros se definen como una subclase de conformeros que pueden estar aislados como especies químicas separadas y que surgen de la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo.

Los regioisómeros o isómeros estructurales se definen como isómeros que implican los mismos átomos en diferentes disposiciones.

Los enantiómeros se definen como uno de un par de entidades moleculares que son imágenes especulares entre sí y no superponibles.

Los diastereómeros o diastereoisómeros se definen como estereoisómeros que no son enantiómeros. Los diastereómeros o diastereoisómeros son estereoisómeros no relacionados como imágenes especulares. Los diastereoisómeros se caracterizan por diferencias en propiedades físicas, y por algunas diferencias en el comportamiento químico con respecto a reactivos aquirales así como también quirales.

El término "tautómero", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos producidos por el fenómeno en el cual un protón de un átomo de una molécula cambia a otro átomo. Véase March J., Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, 4.^a ed., John Wiley & Sons, págs. 69-74 (1992). El tautomerismo se define como isomerismo de la forma general



donde los isómeros (llamados tautómeros) son fácilmente interconvertibles; los átomos que conectan los grupos X, Y y Z son habitualmente cualquiera de C, H, O o S, y G es un grupo que se vuelve un electrófilo o nucleófilo durante la isomerización. El caso más común, en el que el electrófilo es H⁺, también se conoce como "prototropía". Los tautómeros se definen como isómeros que surgen del tautomerismo, independientemente de si los isómeros son aislables.

Los compuestos a modo de ejemplo de la presente invención están formulados preferentemente en forma de una composición farmacéutica que usa un vehículo farmacéuticamente aceptable y que se administra mediante diversas vías. Preferentemente, dichas composiciones son para administración oral. Dichas composiciones farmacéuticas y los procesos para prepararlas se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19.^a ed., Mack Publishing Co., 1995).

Los compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden preparar mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica, así como aquellos descritos más adelante. Las etapas de síntesis específicas se pueden combinar de diferentes maneras para preparar los compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos empleados como materiales de partida iniciales en la síntesis de los compuestos de fórmula I se conocen bien y, en la medida en que no estén comercialmente disponibles, son sintetizados fácilmente usando las referencias específicas proporcionadas, por procedimientos estándar comúnmente empleados por los expertos en la técnica o que se encuentran en textos de referencia generales.

Los ejemplos de procedimientos y métodos conocidos incluyen los descritos en los textos de referencia generales tales como Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc, 1989; Compendium of Organic Synthetic Methods, volúmenes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience; Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure, 5.^a edición, Michael B. Smith y Jerry March, Wiley Interscience, 2001; Advanced Organic Chemistry, 4.^a edición, parte B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey y Richard J. Sundberg, Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2000, etc., y las referencias mencionadas en los mismos.

Se utilizó ChemDraw versión 10 o 12 (CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA) para nombrar las estructuras de los intermedios y los compuestos a modo de ejemplo.

Las siguientes abreviaturas se utilizan en la presente divulgación y tienen las siguientes definiciones: "ADP" es adenosín difosfato, "ATP" es adenosín trifosfato, "conc." es concentrado, "CDI" es 1,1'-carbonyldiimidazol, "DBU" es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, "DCE" es 1,2-dicloroetano, "DCM" es diclorometano, "DIEA" es *N,N*-diisopropiletilamina, "DMA" es *N,N*-dimetilacetamida, "DMAP" es 4-(dimetilamino)piridina, "DMF" es *N,N*-dimetilformamida, "DPPF" es 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, "DMSO" es dimetilsulfóxido, "DPPA" es azida de difenilfosforilo, "EDC" es clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida, "ESI" es ionización por electrospray, "Et₂O" es dietiléter, "EtOAc" es acetato de etilo, "EtOH" es etanol, "GST" es glutatión S-transferasa, "h" es hora u horas, "Hex" es hexano, "HOBT" es 1-hidroxibenzotriazol, "Cl₅₀" es concentración inhibitoria máxima media, "IPA" se refiere a alcohol isopropílico, "LiHMDS" es bis(trimetilsilil)amida de litio, "MeCN" es acetonitrilo, "MeOH" es metanol, "Me₄tBuXPhos" es di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina, "MHz" es megahercios, "min" es minuto o minutos, "MS" es espectrometría de masas, "MTBE" es éter metil *tert*-butílico, "NADH" es dinucleótido de nicotinamida y adenina, "NBS" es *N*-bromosuccinimida, "RMN" es resonancia magnética nuclear, "PBS" es solución salina tamponada con fosfato, "Pd/C" es paladio sobre carbono, "Pd(OAc)₂" es acetato de paladio (II), "Pd₂(dba)₃" es tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), "Pd(PPh₃)₂Cl₂" es diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) "Pd(PPh₃)₄" es tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), "éter de pet." es éter de petróleo, "prep-HPLC" es cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa, "prep-TLC" es cromatografía de capa fina preparativa, "TA" es temperatura ambiente la cual también se conoce como "temp. ambiente", que se entenderá que consiste en un intervalo de temperaturas de laboratorio normales que oscilan entre 15-25 °C, "sat." es saturado, "t-butyl-X-fos" es 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, "TBAF" es fluoruro de tetrabutilamonio, "TBTU" es tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, "TEA" es trietilamina, "TFA" es ácido trifluoroacético, "THF" es tetrahidrofurano, "Tris" es tris(hidroximetil)aminometano, "Xantphos" es 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y "X-Phos" es 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo.

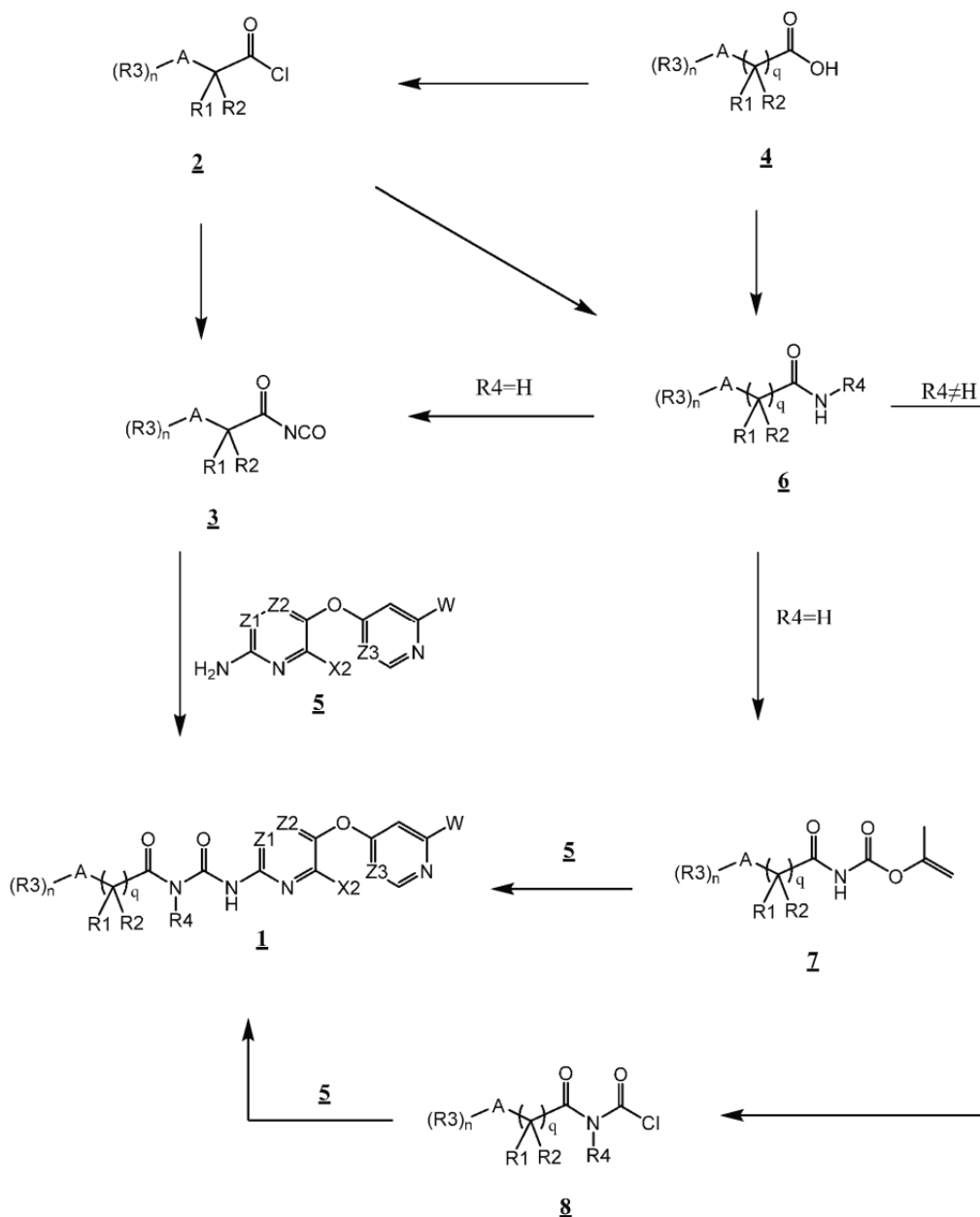
Química general

Los compuestos de fórmula I se preparan mediante los métodos de síntesis generales ilustrados en los esquemas a continuación y los ejemplos adjuntos. Las condiciones de reacción adecuadas para los pasos de estos esquemas se conocen bien en la técnica y las sustituciones apropiadas de disolventes y correactivos se encuentran dentro de la experiencia en la técnica. Los expertos en la técnica entenderán que los intermedios sintéticos pueden aislarse y/o purificarse mediante técnicas bien conocidas según se necesite o se desee y que será posible usar varios intermedios directamente en etapas de síntesis siguientes con poca o ninguna purificación. Además, los expertos en la técnica apreciarán que en algunos casos, el orden en el cual se introducen los restos no es importante. El orden particular de las etapas necesarias para producir los compuestos de fórmula I depende del compuesto particular a sintetizar, el compuesto de partida y la labilidad relativa de los restos sustituidos, como apreciará el químico experto. Todos los sustituyentes, salvo que se indique lo contrario, se encuentran definidos en general anteriormente.

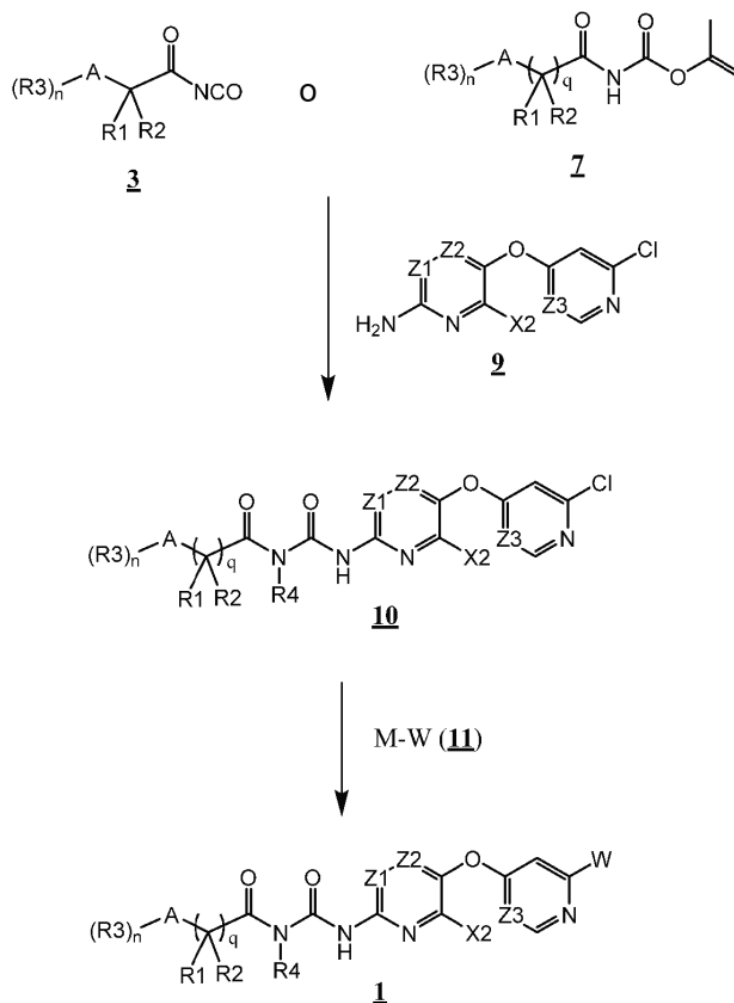
Los compuestos de fórmula I pueden contener restos -NH u -OH en las posiciones R1, R2, R3 y W. Los expertos en la técnica entenderán que en algunos casos puede ser ventajoso usar un grupo protector de amina o hidroxilo durante la síntesis para enmascarar temporalmente uno o más restos -NH u -OH. Dicho grupo protector puede ser eliminado de cualquier intermedio posterior que lleve a la síntesis del compuesto 1, usando condiciones estándar

que llevan a cabo la eliminación de dicho grupo protector, dichas condiciones serán familiares para los expertos en la técnica. Cuando no se especifica en un esquema, los expertos en la técnica entenderán que los restos R1, R2, R3 y W representados en los esquemas a continuación pueden contener opcionalmente grupos protectores estándar de hidroxilo o de amino que pueden ser eliminados en cualquier momento oportuno en la secuencia de síntesis.

Los compuestos 1 de la invención se pueden preparar como se ilustra en el esquema 1. En una realización, se hacen reaccionar los N-acilisocianatos de fórmula 3 con la amina 5, habitualmente en presencia de una base tal como trietilamina o piridina, para proporcionar el compuesto 1 (R4=H). El isocianato 3 se prepara a partir del cloruro ácido 2 mediante la reacción con cianato de plata o, alternativamente, a partir de la amida 6 (R4=H) mediante reacción con cloruro de oxalilo. Si no se encuentran disponibles en el mercado, 2 y 6 se pueden preparar fácilmente a partir del ácido 4 a través de métodos convencionales. En otra realización, se puede preparar el compuesto 1 (R4=H) mediante la reacción del carbamato de N-acilo 7 con la amina 5 en presencia de una base, por ejemplo, N-metilpirrolidina, habitualmente a temperatura elevada, por ejemplo, 50-80 °C. Se prepara el carbamato 7 a partir de la amida 6 (R4=H) mediante tratamiento con una base fuerte, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida de litio y la inactivación del anión resultante con cloroformiato de isopropenilo para proporcionar 7. En otra realización, se prepara el compuesto 1 (R4≠H) mediante la reacción del cloruro de carbonilo 8 (R4≠H) con la amina general 5. El intermedio 8 se prepara a partir de la amida 6 (R4≠H) mediante la reacción con fosgeno o similar. Los expertos en la técnica apreciarán que los intermedios del esquema 1 se pueden aislar o se pueden generar y utilizar *in situ*.

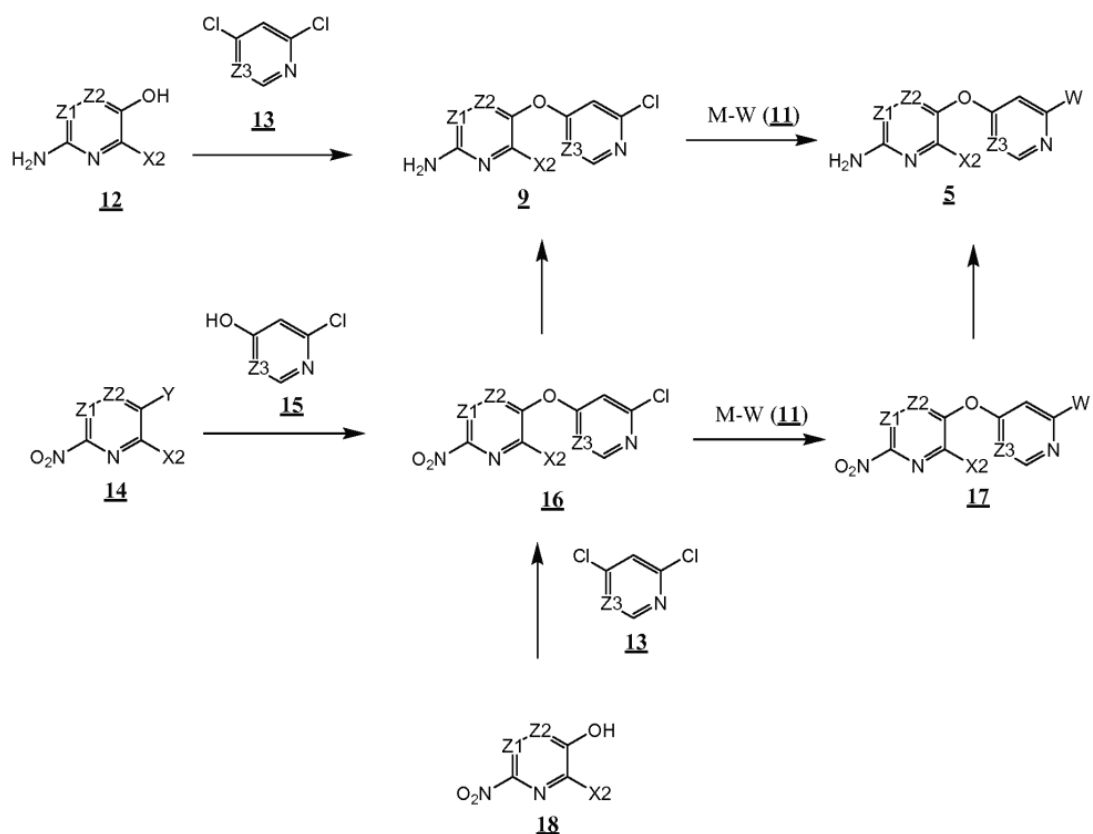


El esquema 2 ilustra una preparación alternativa de los compuestos de fórmula 1 mediante la reacción del intermedio 10 con el M-W (11) donde W es un resto arilo o heteroarilo y M es un ácido borónico, éster de boronato, resto trialquilestanilo u otro resto capaz de transferir un resto W en una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal de transición. Las condiciones para la transformación de 10 en 1 dependen de la naturaleza del resto W, pero en general incluyen el uso de catalizadores de paladio, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ o Pd₂(dba)₃, opcionalmente en presencia de ligandos adicionales, por ejemplo, Xantphos. Las condiciones generales para lograr esta transformación (incluido el acoplamiento de Suzuki y el acoplamiento de Stille) son bien conocidas por los expertos en la técnica. El intermedio 10 está disponible fácilmente a partir de la reacción del intermedio 9 con el isocianato 3 o el carbamato 7, tal como se describe anteriormente en el esquema 1.

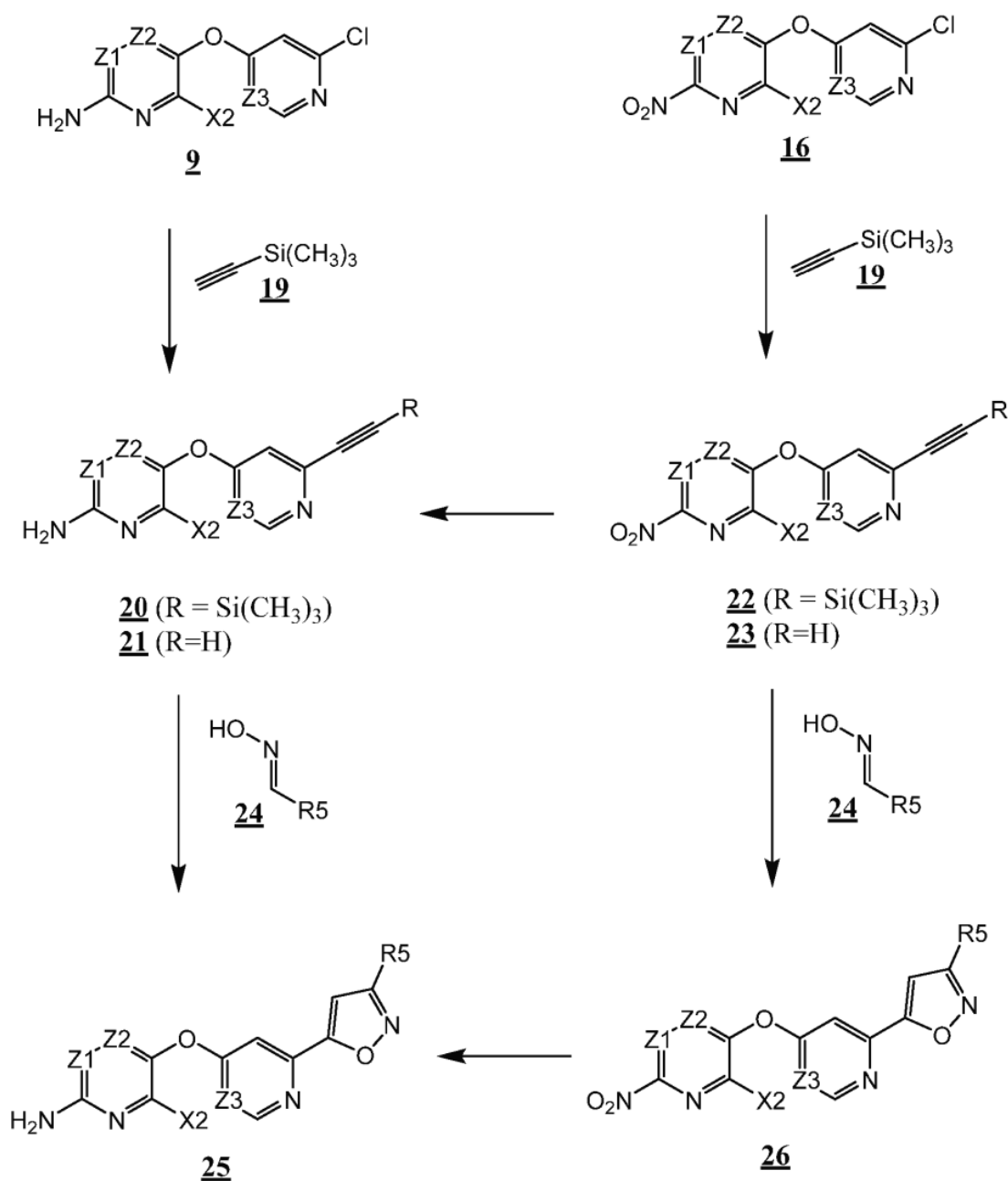


Esquema 2

Las aminas generales 5 y 9 se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos conocidos comúnmente por los expertos en la técnica, tal como se ilustra en el esquema 3. En una realización, se puede preparar la amina 9 directamente a partir de la reacción de 12 con el dicloruro 13. Las condiciones adecuadas incluyen combinar 12, 13 y *tert*-butóxido de potasio y calentar en un disolvente, por ejemplo, dimetilacetamida y calentar dicha mezcla a una temperatura de 80-120 °C. En otra realización, se puede preparar la amina 9 a partir del compuesto de nitró 16 mediante reducción en condiciones estándar, por ejemplo, mediante tratamiento con polvo de zinc en presencia de cloruro de amonio o mediante hidrogenación sobre níquel Raney. El compuesto de nitró 16 se prepara a su vez a partir de la reacción de 15 con el compuesto 14, en donde Y es un haluro. Las condiciones adecuadas para efectuar dicha transformación incluyen combinar 15 y 14 con una base, por ejemplo, carbonato de potasio, y calentar dicha mezcla a una temperatura de 80-120 °C en un disolvente tal como dimetilformamida para efectuar la formación de éter. En otra realización, se obtiene el nitró 16 mediante la reacción de 18 con el dicloruro 13. En una realización, mediante analogía con el esquema 2, la conversión adicional de 9 en 5 se efectúa mediante la reacción de 9 con el reactivo M-W (11), en donde M es trialquilestanilo o un ácido borónico o éster de boronato. Las condiciones para la transformación de 9 en 5 dependen de la naturaleza del resto W, pero en general incluyen el uso de catalizadores de paladio, tal como se ilustra adicionalmente en los ejemplos adjuntos. En otra realización, el intermedio 16 se puede transformar primero en el intermedio 17. La reducción adicional del grupo nitró de 17 proporciona la amina general 5.



- 5 El esquema 4 ilustra la síntesis de la amina 25, una variante de la amina general 5 en donde W es isoxazol-5-ilo. La reacción de la amina 9 con trimetilsililacetileno (19) en presencia de un catalizador de paladio proporciona 20. La eliminación del grupo trimetilsililo proporciona 21. La conversión de 21 en el isoxazol 25 se logra mediante la cicloadición de [3+2] con el reactivo derivado de oxima 24, N-clorosuccinimida y trietilamina. De manera alternativa, se puede preparar la amina 25 mediante la reducción del resto nitro de 26 disponible, a su vez, mediante una
- 10 secuencia similar de reacciones que comienzan con el cloruro de nitro 16.



Esquema 4

- Usando los procedimientos y métodos sintéticos descritos en el presente documento y los métodos conocidos por los expertos en la técnica, se elaboran los siguientes compuestos:
- trans-3-fluoro-3-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida, 3,3-dimetil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida, N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida, N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida, 3,3-dimetil-N-((5-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida, N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propionamide, N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida, trans-4-metil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexanocarboxamida, N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahydrofuran-3-carboxamida, N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida, 4,4-difluoro-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexanocarboxamida, 3,3-dimetil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida, 3,3-dimetil-N-((6-metil-5-((2-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida, N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-oxociclobutanocarboxamida, N-((6-metil-5-((2-(1-

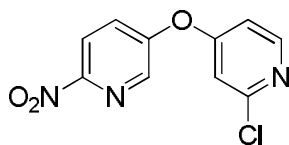
[illegible]

[illegible]

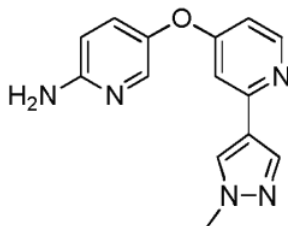
((6-metil-5-((2-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida, N-((6-etil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 1-metoxi-N-((5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida, N-((5-((2-(2-isopropil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-
 5 2-metoxi-2-metilpropanamida, N-((5-((2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((2-(1-alil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-metoxi-2-metilpropanamida, N-((5-((2-(2-isopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-metoxi-2-metilpropanamida, N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)carbamoil)pivalamida, 4-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, N-((5-((2-(1-etil-2-isopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida
 10 il)carbamoil)pivalamida y N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)pirazin-2-il)carbamoil)pivalamida.

Ejemplos

15 La divulgación se ilustra más detalladamente mediante los ejemplos siguientes, que no deben interpretarse como que limitan el alcance o espíritu de la presente divulgación a los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar determinadas realizaciones y que no se pretende por tanto que sean una limitación del alcance de la divulgación. Los ejemplos A, B y C no entran dentro del alcance de las reivindicaciones, son intermedios.

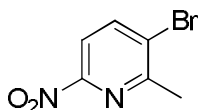


25 **Ejemplo A1:** Una solución de 5-bromo-2-nitropiridina (15 g, 73,9 mmol) en DMF (300 ml) se burbujeó con Ar, se trató con Cs₂CO₃ (48,2 g, 148 mmol) y 2-cloro-4-hidroxipiridina (10,53 g, 81 mmol), se burbujeó nuevamente con Ar y se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se filtró a través de un lecho de gel de sílice, se lavó meticulosamente con EtOAc, y el filtrado se trató con LiCl al 5 % y se agitó durante la noche. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con más EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El residuo que se disolvió en EtOAc, se trató con LiCl al 5 %, se agitó durante 1 h, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex). El material se suspendió en MTBE, se sonicó y el sólido resultante se recolectó mediante filtración para proporcionar 2-cloro-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (6,06 g, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,62 (d, J = 2,4, 1 H), 8,43-8,39 (m, 2 H), 8,06 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z: 252,0 (M+H⁺).

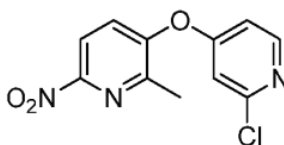


40 **Ejemplo A2:** Una suspensión de **ejemplo A1** (14,38 g, 57,1 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (13,08 g, 62,9 mmol) y Cs₂CO₃ (55,9 g, 171 mmol) en DMF (150 ml) se purgó con Ar, se trató con tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) [Pd(PPh₃)₄] (6,60 g, 5,71 mmol), se purgó nuevamente con Ar y se calentó a 90 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla a TA, los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró casi a sequedad. El residuo se trató con EtOAc, se lavó con LiCl al 5 % (1x) y la capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (4x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (12,28 g, 72 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,59 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 298,1 (M+H⁺).
 45 Una mezcla de 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (11,88 g, 40,0 mmol) y NH₄Cl (22,4 g, 419 mmol) en EtOH (200 ml) y agua (200 ml) se trató en porciones con hierro en polvo (22,4 g, 401 mmol), se agitó durante 0,5 h, se trató con más NH₄Cl (22,4 g, 419 mmol) y hierro en polvo (22,4 g, 401 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas y se lavaron con EtOAc y DCM. El filtrado se lavó con agua, se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía

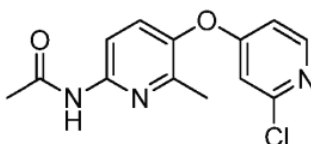
sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (6,4 g, 60 %). MS (ESI) m/z : 268,1 ($M+H^+$).



Ejemplo A3: Se trató una solución a 0 °C de ácido sulfúrico (125 ml) gota a gota con H₂O₂ (30%, 63,1 ml, 2058 mmol), se agitó durante 15 min, se trató gota a gota con una solución fría de 6-amino-3-bromo-2-picolina (35 g, 187 mmol) en ácido sulfúrico (125 ml), se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 4 h. Se vertió la mezcla en hielo (1,2 kg) y se recogió el sólido resultante mediante filtración, se disolvió en DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. Se combinaron el filtrado acuoso y los lavados, se extrajeron con DCM (2x) y se secaron los orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad, se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) y se combinaron con el sólido aislado anteriormente para proporcionar 3-bromo-2-metil-6-nitropiridina (25,59 g, 63 %). MS (ESI) m/z : 218,9 ($M+H^+$).



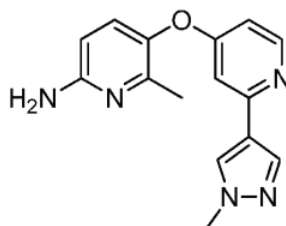
Ejemplo A4: Una solución de **ejemplo A3** (25,59 g, 118 mmol), K₂CO₃ (48,9 g, 354 mmol) y 2-cloro-4-hidroxipiridina (30,6 g, 236 mmol) en DMF (160 ml) se purgó con Ar, se calentó a 100 °C durante la noche, se enfrió a TA. La mezcla se trató con agua y EtOAc, los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas y se lavaron con agua, EtOAc y después DCM. El filtrado acuoso se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos se combinaron con los filtrados orgánicos, se lavaron con agua, después salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. Se trató el residuo con MTBE, se sonizó y se recogió el sólido resultante mediante filtración para proporcionar 3-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-2-metil-6-nitropiridina (17,16 g, 55 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,38 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 5,7, 2,3 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 266,0 ($M+H^+$).



Ejemplo A5: Una solución de 3-hidroxi-2-metilpiridina (20,0 g, 183 mmol) y Na₂CO₃ (38,8 g, 367 mmol) en H₂O (320 ml) y MeOH (200 ml) se trató con I₂ (46,5 g, 183 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se acidificó con HCl (2 M), se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se suspendió en EtOAc/Hex 1:1, se sonizó y el sólido se recolectó mediante filtración y se secó. El filtrado se concentró a sequedad, se trató con DCM, el sólido se combinó con el primer sólido para proporcionar 6-yodo-2-metilpiridin-3-ol (20,5 g, 48 %). MS (ESI) m/z : 236,0 ($M+H^+$).

Una mezcla de 6-yodo-2-metilpiridin-3-ol (6,8 g, 28,9 mmol), 2,4-dicloropiridina (8,56 g, 57,9 mmol) y K₂CO₃ (4,00 g, 28,9 mmol) en DMA (50 ml) se calentó a 110 °C durante 16 h en argón. La mezcla se enfrió a TA, se trató con H₂O, se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, después salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 3-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-yodo-2-metilpiridina (7,35 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 346,9 ($M+H^+$).

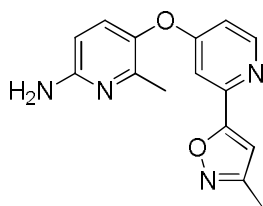
Una solución de 3-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-yodo-2-metilpiridina (8,5 g, 24,53 mmol) en dioxano (100 ml) se purgó con argón, se trató con acetamida (5,07 g, 86 mmol), Cs₂CO₃ (11,99 g, 36,8 mmol), X-Phos (0,585 g, 1,226 mmol) y Pd₂(dba)₃ (1,123 g, 1,226 mmol) y se calentó a 83 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc, los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se enjuagaron bien con EtOAc y el filtrado se lavó con H₂O, después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar N-(5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)acetamida (3,8 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z : 278,0 ($M+H^+$).



Ejemplo A6: Método 1: Una solución del **ejemplo A5** (3,83 g, 13,79 mmol) en dioxano (50 ml) se purgó con argón, se trató con una solución de K_2CO_3 (3,81 g, 27,6 mmol) en H_2O (10 ml), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3,44 g, 16,55 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,637 g, 0,552 mmol) y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con H_2O , se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , después salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El material se suspendió en EtOAc/Hex 3:2, se sonicó y el sólido resultante se recolectó mediante filtración y se secó. El filtrado se concentró a sequedad, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) y se combinó con el sólido aislado para proporcionar N-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida (3,88 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,60 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,58 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 324,1 ($M+H^+$).

Una solución de N-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida (3,88 g, 12,00 mmol) en THF (30 ml) se trató con HCl 2 M (30 ml, 60 mmol), se calentó a 65 °C durante 6 h, se enfrió a TA y se concentró a sequedad. La mezcla se trató con H_2O , se neutralizó con $NaHCO_3$ sólido, se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El material se suspendió en EtOAc/Hex 3:2, se sonicó y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (3,1 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 282,1 ($M+H^+$).

Método 2: Una mezcla de **ejemplo A8** (4,42 g, 18,76 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5,07 g, 24,38 mmol) y K_2CO_3 en dioxano (60 ml) y agua (15 ml) se purgó con Ar, se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (1,084 g, 0,938 mmol), se purgó con Ar nuevamente y se calentó a 90 °C durante 6 h. La reacción se enfrió a TA, se trató con salmuera saturada y se extrajo con EtOAc (3x). Se secaron los orgánicos sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. Se trató el residuo con EtOAc (30 ml) y se sonicó brevemente. Los sólidos se recolectaron mediante filtración, se lavaron con EtOAc (10 ml) y se secaron al vacío para obtener el producto (4,15 g, 79 % de rendimiento) de pureza por RMN adecuada. Este material (4,15 g, 14,75 mmol) se disolvió en THF (300 ml) y MeOH (15 ml) y se trató con gel de sílice modificado con tiol (1,2 mmol tiol/g, 4,92 g, 5,90 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 4 h, se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc (300 ml) y THF (400 ml). El filtrado se concentró hasta que se secó. Se trató el residuo con EtOAc (30 ml) y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con EtOAc y se secó al vacío a 80 °C para obtener 5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (3,6 g, 87 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,30 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,49 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,34 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,93 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,06 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 282,1 ($M+H^+$).

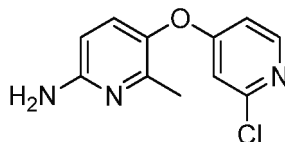


Ejemplo A7: Una solución de **ejemplo A5** (0,35 g, 1,260 mmol) en DMF (5 ml) se purgó con argón, se trató con TEA (1 ml) trimetilsililacetileno (0,531 ml, 3,78 mmol), yoduro de cobre (I) (0,024 g, 0,126 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$] (0,088 g, 0,126 mmol) y se calentó a 75 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Se enfrió la mezcla a TA, se trató con EtOAc, los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se enjuagaron bien con EtOAc y H_2O y las capas del filtrado se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El material resultante se disolvió en MeOH (20 ml), se trató con K_2CO_3 (300 mg) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con EtOAc, se sonicó, los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se enjuagaron bien con EtOAc y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar N-(5-((2-etinilpiridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)acetamida (102 mg, 30 %) en forma de un sólido de color rojo claro. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,62 (s, 1 H); 8,40 (d, J = 5,8 Hz, 1 H); 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 7,60 (d, J = 6,0 Hz, 1 H); 7,04 (d, J = 2,5 Hz, 1 H); 6,89 (dd, J = 5,8, 2,6 Hz, 1 H); 4,34 (s, 1 H); 2,22 (s, 3 H);

2,07 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 268,1 ($M+H^+$).

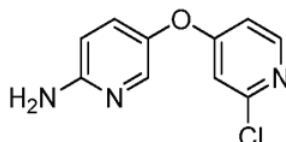
Una solución de N-clorosuccinimida (0,153 g, 1,145 mmol) en DMF (1 ml) se trató con acetaldoxima (0,068 g, 1,145 mmol), se agitó a TA durante 30 min, después se añadió a una solución de N-5-((2-etilpiridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)acetamida (0,102 g, 0,382 mmol) y TEA (0,5 ml) en DMF (1 ml) y se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con H₂O, se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, luego salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar N-(6-metil-5-((2-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida (110 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,64 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,96 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 325,1 ($M+H^+$).

Una mezcla de N-(6-metil-5-((2-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida (0,11 g, 0,339 mmol) y HCl 2 M (1,696 ml, 3,39 mmol) en THF (3 ml) se calentó a 60 °C durante 4 h. Se enfrió la mezcla a TA, se trató con EtOAc y H₂O, se neutralizó con NaHCO₃, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 6-metil-5-((2-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (90 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 1 H); 7,26 (d, J = 2,5 Hz, 1 H); 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 1 H); 6,95 (s, 1 H); 6,89 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H); 6,36 (d, J = 8,7 Hz, 1 H); 6,00 (s, 2 H); 2,28 (s, 3 H); 2,06 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 283,1 ($M+H^+$).

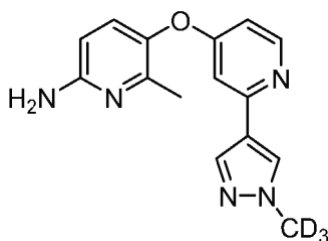


Ejemplo A8: Método 1: Una solución del **ejemplo A4** (1 g, 3,76 mmol) en EtOH (37,6 ml) se trató con cloruro de estaño (II) dihidrato (4,25 g, 18,82 mmol) y se agitó a 80 °C durante 30 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató lentamente con NaHCO₃ saturado (5 ml), se agitó durante varios minutos y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para proporcionar 5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-amina en bruto (645 mg, 73 %) en forma de un sólido de color naranja que se utilizó sin más purificación. MS (ESI) m/z : 236,1 ($M+H^+$).

Método 2: El **ejemplo A4** (5,0 g, 18,82 mmol) y cloruro de amonio (30,2 g, 565 mmol) se suspendieron en una mezcla de MeOH:THF (1:1, 100 ml). Se añadió zinc en polvo (12,31 g, 188 mmol) en porciones durante 10 min y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para obtener 5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-amina (3,72 g, 84 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,24 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 5,8, 2,3 Hz, 1 H), 6,35 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,02 (s, 2 H), 2,05 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 236,1 ($M+H^+$).



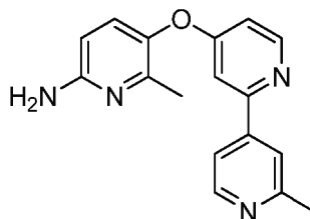
Ejemplo A9: Una solución del **ejemplo A1** (20,00 g, 79 mmol) en MeOH (40 ml) se hidrogenó en presencia de níquel Raney (2,00 g, 34,1 mmol) a 275,79 kPa (40 psi) durante 3 h. El catalizador se eliminó mediante filtración, se enjuagó con MeOH y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (18,52 g, 105 %) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) m/z : 222,0 ($M+H^+$).



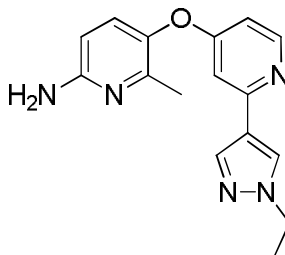
Ejemplo A10: Una suspensión de **ejemplo A4** (0,744 g, 2,80 mmol), **ejemplo C3** (0,65 g, 3,08 mmol) y Cs₂CO₃ (2,74 g, 8,40 mmol) en DMF (7,45 ml) se purgó con Ar durante 0,5 h con sonicación, se trató con Pd(PPh₃)₄ (0,323 g, 0,280 mmol), se purgó nuevamente con Ar y se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 2-metil-6-nitro-3-((2-(1-(trideuterometil)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridina (880 mg, 100 %) en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,47 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 2,50 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 315,1 ($M+H^+$).

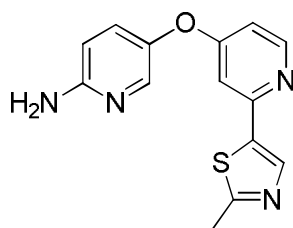
Una mezcla de 2-metil-6-nitro-3-((2-(1-(trideuterometil)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridina y NH_4Cl (4,27 g, 80 mmol) en MeOH (21 ml) y THF (21 ml) se trató en porciones con zinc en polvo (2,134 g, 32,6 mmol) y se agitó a TA durante 0,5 h. Se trató la mezcla con EtOAc, los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se enjuagaron bien con EtOAc y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc caliente, se dejó enfriar a TA y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar 6-metil-5-((2-(1-(trideuterometil)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (1,25 g, 86 %) en forma de un sólido de color rosa. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,77 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 6,98 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1 H), 3,26 (s, 1 H), 3,22 (s, 1 H), 2,57 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 285,1 ($M+H^+$).



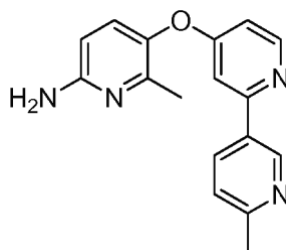
Ejemplo A11: Una mezcla del **ejemplo A8** (905 mg, 3,84 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,010 g, 4,61 mmol), carbonato de potasio (1,592 g, 11,52 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (222 mg, 0,192 mmol) en dioxano (16 ml) y agua (4 ml) se desgasificó con Ar, se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc (40 ml) y agua (50 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml). La fase orgánica se diluyó con metanol (5 ml), se trató con gel de sílice modificado con tior (4 g, 1,4 mmol tior/g, 5,6 mmol)) y se agitó suavemente durante 3 h. La mezcla se filtró lavando el lecho de gel de sílice con MeOH al 3 % /EtOAc (2 x 10 ml). Los filtrados se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/EtOAc) para proporcionar 6-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-amina en forma de un sólido de color castaño (806 mg, 71 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,07 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,67 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,35 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,96 (s, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H). MS (ESI) m/z : 293,2 ($M+H^+$).



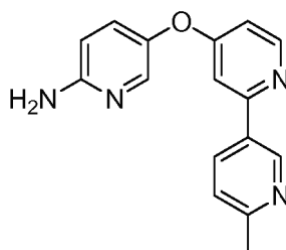
Ejemplo A12: Una solución desgasificada de **ejemplo A8** (0,28 g, 1,188 mmol) en dioxano (6 ml) se trató con ácido 1-etilpirazol-4-borónico (0,333 g, 2,376 mmol), una solución de K_2CO_3 (0,328 g, 2,376 mmol) en agua (1,5 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,137 g, 0,119 mmol) y se calentó a 90 °C durante la noche. Se añadió más ácido 1-etilpirazol-4-borónico (0,333 g, 2,376 mmol), K_2CO_3 (0,328 g, 2,376 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,137 g, 0,119 mmol) y se calentó la mezcla a 100 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con NaHCO_3 saturado, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener 5-((2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-amina (272 mg, 77 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,30 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,49 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,34 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,93 (s, 2 H), 4,13 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z : 295,9 ($M+H^+$).



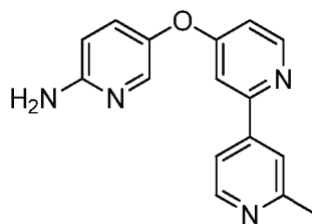
Ejemplo A13: Una suspensión de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,092 g, 0,079 mmol), K_2CO_3 (0,659 g, 4,77 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (0,429 g, 1,908 mmol) y el **ejemplo A1** (0,4 g, 1,590 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (1,5 ml) se purgó con Ar y se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con salmuera, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 2-metil-5-(4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)tiazol (191 mg, 38 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,61 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,02 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 2,65 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 315,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Una solución a 0 °C de 2-metil-5-(4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)tiazol (0,191 g, 0,608 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (3 ml) se trató con NH_4Cl (1,3 g, 24,31 mmol) seguido de la adición lenta de zinc en polvo (0,397 g, 6,08 mmol), se dejó que la mezcla se calentara a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla se trató con THF, los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron bien con THF, el filtrado se trató con EtOAc, se lavó con salmuera/ NaHCO_3 sat. 1:1, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad para proporcionar 5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (164 mg, 95 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,34 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1 H), 6,67 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,03 (s, 2 H), 2,64 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 285,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



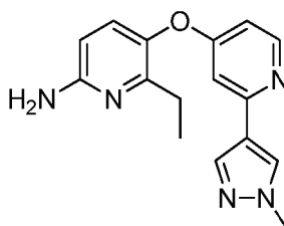
Ejemplo A14: Una solución desgasificada del **ejemplo A8** (0,237 g, 1,004 mmol) en dioxano (4 ml) se trató con una solución de K_2CO_3 (0,278 g, 2,008 mmol) en agua (1 ml), **ejemplo C2** (0,286 g, 1,305 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,116 g, 0,100 mmol) y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc, los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 6-metil-5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-amina (300 mg, 102 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,07 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,66 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,35 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,96 (s, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 412,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ejemplo A15: Una solución desgasificada del **ejemplo A9** (0,335 g, 1,510 mmol) en dioxano (6 ml) se trató con una solución de K_2CO_3 (0,417 g, 3,02 mmol) en agua (1,5 ml), **ejemplo C2** (0,430 g, 1,963 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,174 g, 0,151 mmol) y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc, los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-amina (420 mg, 100 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,07 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,34-7,29 (m, 2 H), 6,75 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,03 (s, 2 H), 2,50 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 279,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ejemplo A16: Una solución del **ejemplo A9** (0,440 g, 1,985 mmol) en dioxano (8 ml) se purgó con Ar, se trató con una solución de K_2CO_3 (0,549 g, 3,97 mmol) en agua (2 ml) y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,565 g, 2,58 mmol), se purgó nuevamente con Ar, se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (0,229 g, 0,199 mmol) y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc, los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-amina (490 mg, 89 %) en forma de un sólido de color pardo claro. MS(ESI) m/z : 279,2 ($M+H^+$).



Ejemplo A17: Una solución a 0 °C de 2-amino-6-etilpiridina (3,00 g, 24,56 mmol) en $CHCl_3$ (25 ml) se trató en porciones con NBS (4,37 g, 24,56 mmol) durante 30 minutos, se agitó durante 45 minutos y después se concentró a sequedad. Se trató el residuo con EtOAc, los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 5-bromo-6-etilpiridin-2-amina (3,83 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,20 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,03 (s, 2 H), 2,60 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,10 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS(ESI) m/z : 203,0 ($M+H^+$).

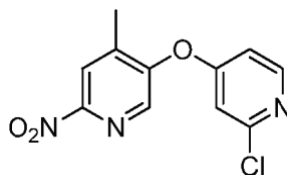
Una solución a 0 °C de H_2SO_4 (11 ml, 10,83 mmol) se trató lentamente con peróxido de hidrógeno al 30 % (5,5 ml, 9,42 mmol) en un matraz abierto, se agitó durante 5 minutos, se trató gota a gota con una solución de 5-bromo-6-etilpiridin-2-amina (3,83 g, 19,05 mmol) en H_2SO_4 (11 ml) y se agitó durante la noche mientras el baño de refrigeración perdía temperatura. La solución se vertió en agua helada, se trató con DCM, se enfrió en un baño de hielo y se trató lentamente con NaOH al 50 % hasta pH~9. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (1x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 3-bromo-2-etil-6-nitropiridina (2,31 g, 52 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,43 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,04-8,03 (m, 1 H), 2,96 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS(ESI) m/z : 233,0 ($M+H^+$).

Una mezcla de 3-bromo-2-etil-6-nitropiridina (2,31 g, 10,0 mmol), 2-cloropiridin-4-ol (2,59 g, 20,0 mmol) y K_2CO_3 (4,15 g, 30,0 mmol) en DMA (20 ml) se purgó con Ar y se calentó a 105 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc, se lavó sucesivamente con K_2CO_3 al 10 % (1x), LiCl al 5 % (1x) y salmuera (1x), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 3-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-2-etil-6-nitropiridina (892 mg, 25 %). MS(ESI) m/z : 280,1 ($M+H^+$).

Una mezcla de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (863 mg, 4,15 mmol), 3-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-2-etil-6-nitropiridina (892 mg, 3,19 mmol), K_2CO_3 (1,322 mg, 9,57 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (184 mg, 0,159 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (1,5 ml) se purgó con Ar, se calentó a 80 °C durante 24 h, después se enfrió a TA y se agitó durante 24 h. La mezcla se trató con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x), después salmuera (1x), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad para proporcionar 2-etil-3-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina (100 % de rendimiento supuesto) en forma de un aceite espeso. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. MS(ESI) m/z : 326,1 ($M+H^+$).

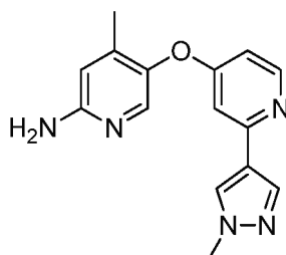
Una mezcla de 2-etil-3-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina en bruto (1,038 g, 3,19 mmol) en MeOH (12 ml) y THF (12 ml) se trató con NH_4Cl (6,83 g, 128 mmol), se enfrió a 0 °C, se trató en porciones con zinc en polvo (2,08 g, 31,9 mmol) y se agitó durante la noche mientras el baño de refrigeración perdía temperatura. La mezcla se trató con EtOAc, los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron bien con EtOAc tibio y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se trató con EtOAc, se calentó casi hasta reflujo, se filtró para eliminar los sólidos y el filtrado se concentró a sequedad. Los sólidos recolectados se trataron nuevamente con EtOAc, se calentaron a reflujo y se filtraron en caliente para proporcionar un sólido de color blanco. El filtrado concentrado se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc) y se combinó con el sólido aislado arriba para proporcionar 6-etil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (483 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (400 MHz,

DMSO-d₆): δ 8,30 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,18-7,16 (m, 1 H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,50-6,49 (m, 1 H), 6,36-6,34 (m, 1 H), 5,95-5,93 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,40-2,38 (m, 2 H), 1,04 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS(ESI) m/z : 296,2 (M+H⁺).



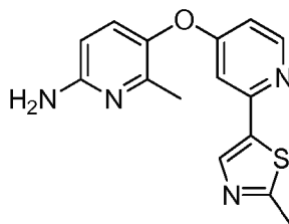
Ejemplo A18: Se enfrió ácido sulfúrico (20 ml) a 0-5 °C, se trató con H₂O₂ (13,4 ml, 131 mmol), se agitó durante 10 minutos, se trató con una solución de 2-amino-5-fluoro-4-metilpiridina (2,75 g, 21,8 mmol) en ácido sulfúrico (10 ml) a 0 °C, se agitó durante 15 minutos, se calentó a TA y se agitó durante 1 h. Se vertió la mezcla en hielo, se trató con tiosulfato de sodio al 10 % (50 ml), después con Na₂CO₃ sólido hasta que se precipitaron los sólidos y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 5-fluoro-4-metil-2-nitropiridina (2,75 g, 81 %) en forma de un sólido de color naranja. MS(ESI) m/z : 157,1 (M+H⁺).

Una mezcla de 5-fluoro-4-metil-2-nitropiridina (2,75 g, 17,6 mmol), 4-hidroxi-2-cloropiridina (3,42 g, 26,4 mmol) y K₂CO₃ (2,44 g, 17,6 mmol) en DMF (40 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y LiCl ac. al 10 % (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-4-metil-2-nitropiridina (3,0 g, 64 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS(ESI) m/z : 266,0 (M+H⁺).



Ejemplo A19: Una solución del **Ejemplo A18** (0,85 g, 3,20 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo (0,865 g, 4,16 mmol) en dioxano (20 ml) se burbujeó con Ar, se trató con una solución de K₂CO₃ (0,663 g, 4,80 mmol) en agua (5 ml), Pd(PPh₃)₄ (0,185 g, 0,160 mmol) y se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta TA, se trató con agua, se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-2-nitropiridina (830 mg, 83 %) en forma de un sólido amorfo de color pardo claro. MS(ESI) m/z : 312,1 (M+H⁺).

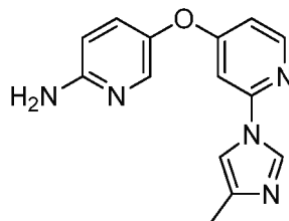
Una solución de 4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-2-nitropiridina (0,83 g, 2,67 mmol) en EtOAc (20 ml) se trató con paladio sobre carbono (50 % de humedad, 0,284 g, 0,267 mmol) y se hidrogenó ((101,325 kPa (1 atm.)) durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se enjuagaron bien con EtOAc y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina en bruto (750 mg, 100 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco que se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,30 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,51 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,91 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 1,95 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 282,1 (M+H⁺).



Ejemplo A20: Una suspensión de Pd(PPh₃)₄ (0,033 g, 0,028 mmol), K₂CO₃ (0,468 g, 3,39 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (0,508 g, 2,259 mmol) y el **ejemplo A4** (0,15 g, 0,565 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (1,5 ml) se purgó con Ar y se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con salmuera, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se

concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 2-metil-5-(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)tiazol (74 mg, 51 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 2,66 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 329,1 (M+H⁺).

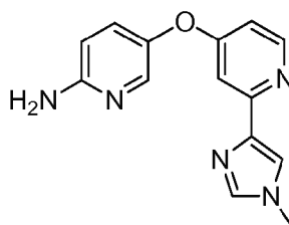
Una solución de 2-metil-5-(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)tiazol (0,094 g, 0,286 mmol) en MeOH (30 ml) se purgó con Ar, se trató con Pd al 10 % /C (50 % de humedad, 0,305 g, 0,286 mmol) y se hidrogenó ((101,325 kPa (1 atm.)) durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron bien con MeOH y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 6-metil-5-(2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (60 mg, 70 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,34 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,58 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 6,34 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,96 (s, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,07 (s, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 299,1 (M+H⁺).



Ejemplo A21: Una mezcla de tolueno (60 ml) y dioxano (12 ml) se purgó con Ar, se trató con Pd₂(dba)₃ (0,255 g, 0,278 mmol) y Me₄tBuXPhos [di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina] (0,267 g, 0,556 mmol) y se calentó a 120 °C durante 15 min, se enfrió parcialmente, se trató con el **ejemplo A1** (3,5 g, 13,91 mmol), K₃PO₄ (5,91 g, 27,8 mmol) y 4-metilimidazol (3,43 g, 41,7 mmol) y se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con salmuera y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x), se secaron sobre MgSO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (1,3 g, 31 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,64-8,63 (m, 1 H), 8,44-8,43 (m, 2 H), 8,41 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,06 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 7,65 (t, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1 H), 2,13 (d, J = 1,0 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 298,1 (M+H⁺).

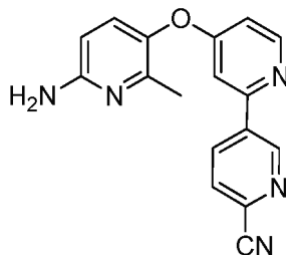
Método A: Una solución de 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (1,3 g, 4,37 mmol) en MeOH (20 ml)/THF (20 ml) se trató secuencialmente con NH₄Cl (7,02 g, 131 mmol) y zinc en polvo (2,86 g, 43,7 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con THF, los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con THF y el filtrado se concentró a sequedad. Se trató el material con THF, los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a sequedad, se trató con DCM y se sonicó. El sólido resultante se recolectó por filtración y se secó para proporcionar 5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (800 mg, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,39 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,31-7,30 (m, 2 H), 6,70 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,05 (s, 2 H), 2,14 (d, J = 1,0 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 268,2 (M+H⁺).

Método B: Una solución de 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (0,73 g, 2,46 mmol) en MeOH (10 ml)/THF (10 ml) se trató con Pd al 10 % /C (50 % de humedad, 0,261 g, 0,122 mmol) y la mezcla se hidrogenó (344,737 kPa (50 psi)) durante 16 h a TA. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con metanol al 10 % -DCM (3x10 ml). El filtrado combinado se concentró para proporcionar 5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (0,6 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) *m/z*: 268,2 (M+H⁺).

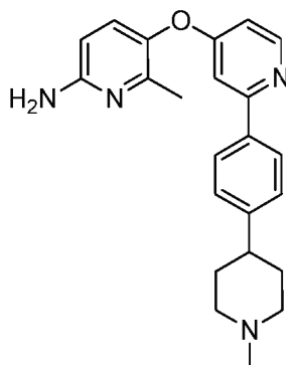


Ejemplo A22: Una mezcla del **ejemplo A1** (1,5 g, 5,96 mmol), N-metil-4-(tributilestanil)imidazol (3,32 g, 8,94 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,344 g, 0,298 mmol) en tolueno (30 ml) se purgó con Ar y se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con KF al 10 % y EtOAc, se agitó a TA durante 2 h, los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas y se lavaron con MeOH al 5 % /DCM. Las capas del filtrado se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). El material se lavó con una pequeña cantidad de Et₂O y se secó para proporcionar 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (1,61 g, 91 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 8,54 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,44-8,43 (m, 1 H), 7,98 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 6,97 (dd, J = 5,6, 2,6 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 298,1 (M+H⁺).

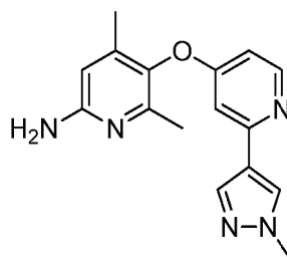
Una solución de 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (1,61 g, 5,42 mmol) en MeOH (30 ml) se trató con Pd al 10 %/C (50 % p/p de agua, 0,576 g, 0,542 mmol) y se hidrogenó (344,738 kPa (50 psi)) durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con MeOH tibio y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 5-((2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (1,311 g, 91 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,31 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,73 (dd, J = 5,7, 2,6 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,03 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 268,1 (M+H⁺).



Ejemplo A23: Una solución de **ejemplo A8** (0,47 g, 1,994 mmol) en dioxano (12 ml) se purgó con Ar, se trató con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo (0,551 g, 2,393 mmol), una solución de K₂CO₃ (0,413 g, 2,99 mmol) en agua (3 ml) y Pd(PPh₃)₄ (0,115 g, 0,100 mmol) y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron a sequedad. El material se trató con EtOAc al 60 %/Hex, se sonicó y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar 4-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)oxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-carbonitrilo (500 mg, 83 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,39 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,63 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,36 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,97-5,95 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 304,1 (M+H⁺).



Ejemplo A24: Una mezcla de Pd(PPh₃)₄ (0,325 g, 0,281 mmol), K₂CO₃ (1,165 g, 8,43 mmol), **ejemplo A4** (0,746 g, 2,81 mmol) y **ejemplo C4** (1,185 g, 3,93 mmol) en dioxano (11 ml) y agua (2,8 ml) se purgó con Ar y se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta TA, se trató con salmuera y EtOAc, y los sólidos se eliminaron por filtración a través de tierra de diatomeas. Las capas del filtrado se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 2-metil-3-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina (553 mg, 49 %). MS(ESI) *m/z*: 405,2 (M+H⁺). Una solución de 2-metil-3-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina (0,553 g, 1,367 mmol) en MeOH (20 ml) se trató con Pd al 10 %/C (50 % de humedad, 0,146 g, 0,137 mmol) y se hidrogenó (101,325 kPa (1 atm.)) durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con MeOH y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 6-metil-5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (446 mg, 87 %). MS(ESI) *m/z*: 375,2 (M+H⁺).

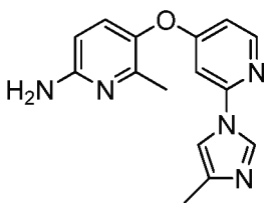


Ejemplo A25: Se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (30 %, 5 ml) a 0 °C a H₂SO₄ (9 ml) en un matraz abierto, se agitó durante 5 min, se trató gota a gota con una solución de 5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2-amina (3,00 g, 14,92 mmol) en H₂SO₄ (9 ml) y se agitó a TA durante la noche mientras el baño de refrigeración perdía temperatura. La mezcla se trató con hielo (~150 ml), se agitó hasta derretirse, el sólido resultante se recogió mediante filtración, se disolvió en DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para proporcionar 3-bromo-2,4-dimetil-6-nitropiridina (2,26 g, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,20 (s, 1 H), 2,67 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 231,0 (M+H⁺).

Una mezcla de 3-bromo-2,4-dimetil-6-nitropiridina (1,00 g, 4,33 mmol), 2-cloropiridin-4-ol (1,12 g, 8,66 mmol) y K₂CO₃ (1,79 g, 12,98 mmol) en DMA (5 ml) se purgó con Ar, se calentó a 105 °C durante la noche, después se enfrió a TA. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con K₂CO₃ al 10 %, LiCl al 5 %, después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 3-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-2,4-dimetil-6-nitropiridina (245 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,31 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,01 (dd, J = 5,8, 2,3 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 280,0 (M+H⁺).

Una mezcla de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (237 mg, 1,139 mmol), 3-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-2,4-dimetil-6-nitropiridina (245 mg, 0,876 mmol), K₂CO₃ (363 mg, 2,63 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (51 mg, 0,044 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se purgó con Ar, se calentó a 80 °C durante 24 h, después se enfrió a TA. La mezcla se diluyó con EtOAc. Se lavó con NaHCO₃ sat., después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para proporcionar 2,4-dimetil-3-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina (100 % de rendimiento supuesto) que se utilizó sin más purificación. MS(ESI) *m/z*: 326,1 (M+H⁺).

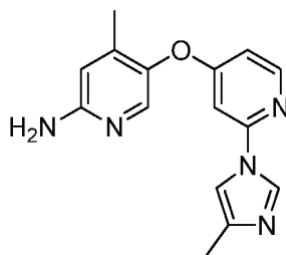
Una mezcla a 0 °C de 2,4-dimetil-3-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina (285 mg, 0,876 mmol) y NH₄Cl (1,87 g, 35 mmol) en MeOH (5 ml) y THF (5 ml) se trató en porciones con zinc en polvo (573 mg, 8,76 mmol), se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se calentó lentamente, los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas y se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc) para proporcionar 4,6-dimetil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (156 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco amorfo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,30 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,44 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,81 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H), 1,92 (s, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 296,1 (M+H⁺).



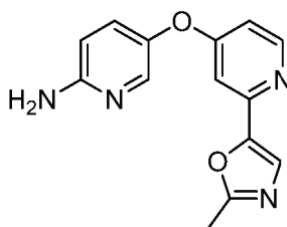
Ejemplo A26: Una solución de Pd₂(dba)₃ (0,172 g, 0,188 mmol) y Me₄t-BuXPhos (0,181 g, 0,376 mmol) en tolueno (2 ml) y dioxano (4 ml) se calentó a 120 °C durante 3 min, se enfrió a TA, se añadió a una suspensión desgasificada del **ejemplo A4** (2,500 g, 9,41 mmol), 4-metilimidazol (1,00 g, 12,18 mmol) y K₃PO₄ (4,00 g, 18,82 mmol) en tolueno (4 ml) y dioxano (8 ml) y se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, los sólidos se eliminaron mediante filtración y se lavaron con THF y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para proporcionar 2-metil-3-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina (1,52 g, 52 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,41 (m, 2 H), 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,64 (t, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 312,1 (M+H⁺).

Una suspensión de 2-metil-3-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina (1,50 g, 4,82 mmol) y NH₄Cl (6,00 g, 112 mmol) en MeOH (30 ml) se trató con zinc en polvo (3,00 g, 45,9 mmol) y se calentó a 40 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con DCM, los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con MeOH/DCM y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se trató con DCM, los sólidos se eliminaron nuevamente mediante filtración y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (1,02 g, 75 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,37 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,61 (t, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,60 (dd,

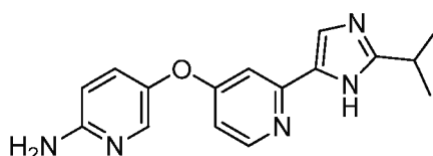
J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 6,34 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,97 (s, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 2,07 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 282,1 ($M+H^+$).



Ejemplo A27: Se combinaron Me₄t-BuXPhos (0,594 g, 1,235 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,565 g, 0,617 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano (18 ml) y tolueno (36 ml) y se calentó la mezcla a 105 °C en atmósfera de argón durante unos minutos. A esta solución se le añadió 4-metilimidazol (3,80 g, 46,3 mmol), el **ejemplo A18** (4,1 g, 15,43 mmol) y K₃PO₄ (2,62 g, 12,35 mmol) y se continuó agitando a 105 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (40 ml). Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas y se lavaron con EtOAc. (3 x 15 ml) El filtrado se lavó con agua (2 x 50 ml) y el material acuoso combinado se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para proporcionar 4-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)-2-nitropiridina (2,5 g, 52 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (s, 2 H), 8,40-8,39 (m, 2 H), 7,65 (t, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 312,1 ($M+H^+$). Una solución de 4-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)-2-nitropiridina (2,5 g, 8,03 mmol) en MeOH (40 ml) y THF (20 ml) con Pd al 10 %/C (50 % p/p de agua, 0,855 g, 0,8 mmol) y se hidrogenó (344,738 kPa (50 psi)) durante 24 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con MeOH y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se agitó con EtOAc al 60 %/Hex durante 15 min. La suspensión se recogió mediante filtración, se lavó con EtOAc al 60 %/Hex y se secó al vacío para proporcionar 4-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (1,75 g, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,38 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,94 (s, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 1,96 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 282,2 ($M+H^+$).



Ejemplo A28: una mezcla de **ejemplo A1** (600 mg, 2,38 mmol), 2-metil-5-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol) (648 mg, 3,10 mmol), K₂CO₃ (989 mg, 7,15 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (138 mg, 0,119 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se purgó con Ar y se calentó a 80 °C durante la noche. Se añadió más 2-metil-5-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol) (100 mg) y Pd(PPh₃)₄ (50 mg), la mezcla se calentó a 80 °C durante 5 h, después se enfrió a TA y se trató con agua y EtOAc. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, las capas del filtrado se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc) para proporcionar 2-metil-5-((4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)oxazol) (323 mg, 45 %). MS (ESI) m/z : 299,1 ($M+H^+$). Una mezcla a 0 °C de 2-metil-5-((4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)oxazol) (323 mg, 1,083 mmol) y NH₄Cl (2,317 g, 43,3 mmol) en MeOH (8 ml) y THF (8 ml) se trató en porciones con zinc en polvo (708 mg, 10,83 mmol), se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se calentó ligeramente, los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas y se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró a sequedad, se trató con EtOAc, se calentó a reflujo, los sólidos se eliminaron mediante filtración en caliente y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 5-((2-(2-metiloxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (324 mg, 112 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,43 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,07 (s, 2 H), 2,46 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 269,1 ($M+H^+$).



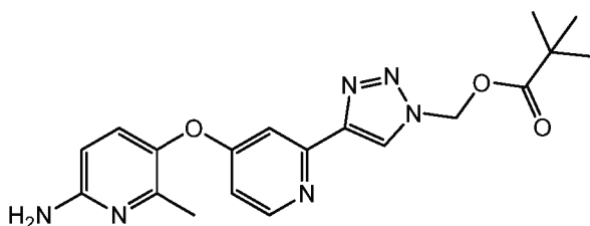
Ejemplo A29: Una mezcla de 2-isopropilimidazol (3,0 g, 27,2 mmol) y DIEA (5,28 g, 40,9 mmol) en DCM (75 ml) se trató gota a gota con cloruro de metoxietoximetilo [MEM-Cl] (4,24 g, 34,0 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para proporcionar 2-isopropil-1-((2-metoxietoxi)metil)-1H-imidazol (3,91 g, 72 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,11 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,47-3,46 (m, 2 H), 3,38-3,37 (m, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 3,08-3,07 (m, 1 H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 6 H).

Una solución a -78 °C de 2-isopropil-1-((2-metoxietoxi)metil)-1H-imidazol (1,50 g, 7,57 mmol) en THF (30 ml) se trató gota a gota con n-BuLi (2,5 N, 4,24 ml, 10,59 mmol), se agitó durante 10 min, se calentó a 0 °C durante 45 min. Se enfrió nuevamente la solución a -78 °C, se trató gota a gota con cloruro de trimetilestano (1,0 N, 7,19 ml, 7,19 mmol) durante 5 min, se calentó a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para proporcionar 2-isopropil-1-((2-metoxietoxi)metil)-5-(trimetilestanil)-1H-imidazol (2,45 g, 90 %). MS (ESI) *m/z*: 363,1 (M+H⁺).

Una mezcla de 2-isopropil-1-((2-metoxietoxi)metil)-5-(trimetilestanil)-1H-imidazol (2,45 g, 6,79 mmol) en tolueno (15 ml) se purgó con Ar, se trató con el **ejemplo A1** (759 mg, 3,02 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (174 mg, 0,151 mmol) y se calentó a 100 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ sat. y los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas y se lavaron con EtOAc y agua. Las capas se del filtrado separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se neutralizó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 2-(2-isopropil-1-((2-metoxietoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (660 mg, 52 %). MS (ESI) *m/z*: 414,2 (M+H⁺).

Una solución de 2-(2-isopropil-1-((2-metoxietoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (783 mg, 1,894 mmol) en dioxano (15 ml) se trató con HCl 6 N (9,0 ml), se calentó a 50 °C durante 16 h, se enfrió a TA y se evaporó para eliminar la mayoría de los orgánicos. El residuo acuoso se trató con EtOAc, se basificó con NaOH 1 N, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 2-(2-isopropil-1H-imidazol-5-il)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (612 mg, 99 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,01 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,47 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J = 5,4, 2,7 Hz, 1 H), 2,95-2,94 (m, 1 H), 1,23 (t, J = 6,9 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 326,1 (M+H⁺).

Se hidrogenó una mezcla de 2-(2-isopropil-1H-imidazol-5-il)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (612 mg, 1,881 mmol) y Pd al 10 %/C (50 % de humedad, 200 mg, 0,188 mmol) en MeOH (10 ml) (101,325 kPa (1 atm.)) durante 24 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con MeOH y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 5-((2-isopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (529 mg, 95 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,96 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,67 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,03 (s, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 296,1 (M+H⁺).

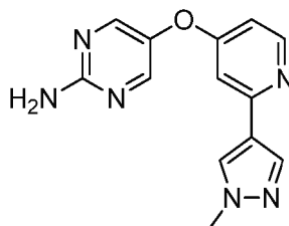


Ejemplo A30: A una solución desgasificada del **ejemplo A4** (5,0 g, 18,8 mmol) en DMF (30 ml), se le añadió TEA (7,87 ml, 56,5 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,661 g, 0,941 mmol), yoduro de cobre (I) (0,179 g, 0,941 mmol) y trimetilsililacetileno (7,9 ml, 56 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (60 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó el lecho con EtOAc (5 x 10 ml). Los filtrados combinados se concentraron a un volumen de ~20 ml, se trataron con una solución de TBAF (1 M en THF, 38 ml, 38 mmol) y se agitaron a TA durante 3 h. Se repartió la mezcla entre EtOAc (200 ml) y agua (200 ml) y se agitó durante algunos minutos. Se filtró la emulsión resultante a través de tierra de diatomeas, se lavó con agua (2 x 20 ml) y EtOAc (3 x 20 ml). Las capas del filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 3-((2-etinilpiridin-4-il)oxi)-2-metil-6-nitropiridina (0,51 g, 10,6 %) en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI) *m/z*: 256,1 (M+H⁺).

Una solución de 3-((2-etinilpiridin-4-il)oxi)-2-metil-6-nitropiridina (0,2 g, 0,78 mmol) y pivalato de azidometilo (0,209 g, 1,33 mmol; véase: Syn Lett. 2005, (18), 2847-2850) se combinó en *tert*-butanol (3 ml) y se trató con yoduro de cobre (I) (0,030 g, 0,157 mmol), seguido de una solución de 2,6-lutidina (0,091 ml, 0,78 mmol) en MeCN (3 ml) y se agitó la mezcla resultante a TA durante 3 h. Se repartió la mezcla entre agua (30 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice

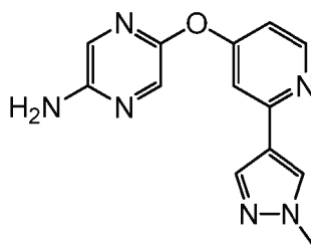
(EtOAc/Hex) para proporcionar pivalato de (4-(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo (0,27 g, 84 %) en forma de una espuma de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,74 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J = 5,6, 2,5 Hz, 1 H), 6,37 (s, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 1,11 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z*: 413,2 (M+H⁺).

Una solución de pivalato de (4-(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo (0,27 g, 0,655 mmol) en EtOAc (5 ml) se trató con Pd al 10 %/ C (50 % de humedad, 0,070 g, 0,066 mmol) y se agitó la mezcla en atmósfera de hidrógeno (101,325 kPa (1 atm.)) a TA durante 24 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y la torta de filtro se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad para proporcionar pivalato de (4-(4-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo (0,24 g, 96 %) en forma de una espuma incolora. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,67 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,86 (dd, J = 5,7, 2,6 Hz, 1 H), 6,38-6,35 (m, 3 H); 5,99 (s, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,11 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z*: 383,2 (M+H⁺).



Ejemplo A31: Una solución de 2-amino-5-hidroxipirimidina (1,00 g, 9,00 mmol) en DMA (25 ml) se trató con *tert*-butoxido de potasio (1,24 g, 11,05 mmol). La mezcla espesa se agitó a TA durante 1 h. Se esta le añadió una solución de 2,4-dicloropiridina (1,21 g, 8,18 mmol) en DMA (10 ml) y se la reacción agitó a TA durante la noche en atmósfera de Ar. La mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con LiCl al 5 % (100 ml) y salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Los disolventes se evaporaron a presión reducida para proporcionar 5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)pirimidin-2-amina en forma de un sólido de color amarillo claro (592 mg, 32 %). MS (ESI) *m/z*: 223,0 (M+H⁺).

5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)pirimidin-2-amina (676 mg, 3,04 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (758 mg, 3,64 mmol), carbonato de potasio (1,259 g, 9,11 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (175 mg, 0,152 mmol) se combinaron en dioxano (12 ml) y agua (3 ml). La mezcla se desgasificó con argón y se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (75 ml) y agua (40 ml) y se filtró para recoger un sólido de color blanquecino. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (40 ml) y se evaporó a presión reducida para proporcionar más sólido de color blanquecino. Los dos cultivos de sólidos se combinaron y se trituraron con EtOAc (15 ml) con sonicación. El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con EtOAc (2 x 5 ml) y se secó al vacío para proporcionar 5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)pirimidin-2-amina (455 mg, 55 %). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,34 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,22 (s, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 7,19 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,77 (s, 2 H), 6,67 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 269,1 (M+H⁺).



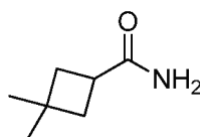
Ejemplo A32: Una mezcla de 2,5-dibromopirazina (2,42 g, 10,2 mmol), 2-cloro-4-hidroxipiridina (1,2 g, 9,3 mmol) y Cs₂CO₃ (3,02 g, 9,26 mmol) en DMF (15 ml) se calentó a 70 °C durante 16 h con agitación. Se vertió la mezcla en agua (150 ml) y se agitó durante 15 min. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua (4 x 4 ml) y se secó al vacío para proporcionar 2-bromo-5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)pirazina (2,24 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) *m/z*: 285,9/287,9 (M+H⁺).

Se desgasificó una solución de 2-bromo-5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)pirazina (1,2 g, 4,19 mmol) en dioxano (20 ml), se trató con acetamida (0,495 g, 8,38 mmol), Cs₂CO₃ (2,05 g, 6,28 mmol), X-Phos (0,200 g, 0,419 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,192 g, 0,209 mmol) y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se enjuagaron bien con EtOAc y se lavó el filtrado con H₂O, después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar N-(5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)pirazin-2-il)acetamida (0,35 g, 31 %). MS (ESI) *m/z*: 265,0 (M+H⁺).

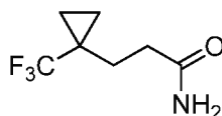
A una solución desgasificada de N-(5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)pirazin-2-il)acetamida (0,25 g, 0,945 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió una solución de K₂CO₃ (0,261 g, 1,889 mmol) en agua (1,5 ml), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,255 g, 1,228 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,109 g, 0,094 mmol). Se agitó

la mezcla a 80 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar N-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)pirazin-2-il)acetamida (240 mg, 82 %) de producto en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,86 (s, 1 H), 8,97 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,43 (dd, J = 5,6, 0,5 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 6,92 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 311,1 (M+H⁺).

Una solución de N-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)pirazin-2-il)acetamida (0,38 g, 1,22 mmol) en THF (10 ml) se trató con HCl acuoso (2 M, 6,12 ml, 12,24 mmol) y se agitó la solución a 60 °C durante 4 h. Se evaporó el disolvente y se diluyó el residuo en bruto con agua (40 ml), se basificó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar 5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)pirazin-2-amina (0,32 g, 97 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,34 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,44 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 269,1 (M+H⁺).



Ejemplo B1: Una solución de ácido carboxílico de 3,3-dimetilciclobutano (0,5 g, 3,90 mmol) y cloruro de oxalilo (0,512 ml, 5,85 mmol) en DCM (10 ml) se trató con DMF (1 gota) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con DCM (5 ml) y se concentró a sequedad una segunda vez. El cloruro ácido en bruto se disolvió en THF (5 ml), se añadió gota a gota a una solución de NH₄OH (~15 M, 3,80 ml, ~57 mmol) en THF (5 ml), se agitó durante 30 min, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para proporcionar 3,3-dimetilciclobutanocarboxamida (448 mg, 90 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,07 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 1,86 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,10 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).



Ejemplo B2: Una solución de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropan-1-carboxílico (3 g, 19,47 mmol) en THF (32,4 ml) se trató con complejo de borano-THF (1,0 M, 31,2 ml, 31,2 mmol) y se calentó a 40 °C durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se inactivó cuidadosamente con NH₄Cl sat., se filtró a través de tierra de diatomeas y se enjuagó bien con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ sat., después salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 1-(trifluorometil)ciclopropilmetanol (2,46 g, 90 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,93 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,52 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 0,86-0,75 (m, 4 H).

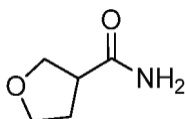
Una solución a 0 °C de 1-(trifluorometil)ciclopropilmetanol (2,46 g, 17,56 mmol), TEA (2,94 ml, 21,1 mmol) y DMAP (0,215 g, 1,76 mmol) en DCM (35 ml) se trató con cloruro de p-toluenosulfonilo (3,38 g, 17,7 mmol), se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se trató con más DCM, se lavó con HCl 2 N (3x), seguido de NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 1-(trifluorometil)ciclopropilmetilo (3,42 g, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,77 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 4,16 (s, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 1,04 (m, 2 H), 0,92 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 295,1 (M+H⁺).

Una solución a 0 °C de malonato de diisopropilo (4,10 ml, 21,58 mmol) en DMF (30 ml) se trató con NaH (60 % en aceite mineral, 1,036 g, 25,9 mmol), se calentó a TA, se trató con NaI (0,647 g, 4,32 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de 4-metilbencenosulfonato de 1-(trifluorometil)ciclopropilmetilo (2,54 g, 8,63 mmol) en DMF (30 ml) y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se inactivó con NH₄Cl sat., se extrajo con hexano (3x) y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE/Hex) para proporcionar 2-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)malonato de diisopropilo (1,53 g, 57,1 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,91 (m, 2 H), 3,47 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 2,10 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,17 (dd, J = 7,3, 6,3 Hz, 12 H), 0,89 (m, 2 H), 0,76 (m, 2 H).

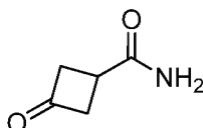
Una solución de 2-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)malonato de diisopropilo (1,53 g, 4,93 mmol) en MeOH (10 ml), dioxano (10 ml) y H₂O (10 ml) se trató con NaOH (1,183 g, 29,6 mmol) y se calentó a 40 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, los orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se acidificó con HCl 3 M, se extrajo con DCM y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido 2-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)malónico (1,13 g, 101 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,91 (s, 2 H), 3,36-3,34 (t, J = 7,09 Hz, 1 H), 2,08 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 0,88 (m, 2 H), 0,77 (m, 2 H).

Una solución de ácido 2-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)malónico (1,13 g, 5,00 mmol) en piridina (25 ml) se calentó a 100 °C durante la noche, se enfrió a TA y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en HCl 3 N, se extrajo con DCM (3x), los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanoico (664 mg, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,18 (s, 1 H), 2,32 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,79 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 0,86 (m, 2 H), 0,75 (m, 2 H).

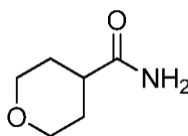
Una solución de ácido 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanoico (0,2 g, 1,098 mmol) y cloruro de oxalilo (0,144 ml, 1,647 mmol) en DCM (5 ml) y DMF (1 gota) se agitó a TA durante 2 h, después se concentró a sequedad. Se coevaporó el residuo con DCM (1x), después se disolvió en THF (5 ml), se añadió gota a gota a una solución de NH₄OH (~15 M, 1,07 ml, ~16 mmol) en THF (5 ml) y se agitó a TA durante 0,5 h. La mezcla se trató con salmuera, se extrajo con EtOAc (3x), los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida (179 mg, 90 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,30 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 2,16 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 0,85 (m, 2 H), 0,71 (m, 2 H).



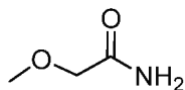
Ejemplo B3: Una solución de ácido tetrahydrofuran-3-carboxílico (1,50 g, 12,92 mmol) en DCM (20 ml) se trató con cloruro de oxalilo (2,00 g, 15,76 mmol), seguido de 1 gota de DMF, se agitó a TA durante 2 h, se concentró a sequedad, se trató con amoníaco (0,5 M en THF, 40 ml, 20 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con DCM, los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar tetrahydrofuran-3-carboxamida (980 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,35 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 3,79 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 3,61 (m, 3 H), 2,84 (m, 1 H), 1,91 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 138,1 (M+Na⁺).



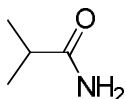
Ejemplo B4: Una solución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (0,500 g, 4,38 mmol) en EtOAc (10 ml) se trató con CDI (0,924 g, 5,70 mmol), se agitó a TA durante 30 min, después se trató con NH₄OH (14 M, 1,565 ml, 21,91 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con H₂O, después con NaHCO₃ sat. y se lavó con EtOAc (2x). La capa acuosa se trató con NaCl sólido hasta la saturación y se extrajo con EtOAc/THF 1:1 (6x). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 3-oxociclobutanocarboxamida (327 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,56 (s, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 3,20-3,00 (m, 5 H).



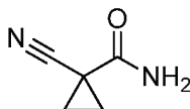
Ejemplo B5: Una solución a 0 °C de ácido tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (0,5 g, 3,84 mmol) en MeCN (15 ml) se trató con EDC (0,884 g, 4,61 mmol) y HOBT (0,706 g, 4,61 mmol) en atmósfera de argón y se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió lentamente hidróxido de amonio (~15 M, 0,512 ml, 7,68 mmol) y se calentó la mezcla a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se trató con agua, se saturó con NaCl sólido y la capa acuosa se extrajo con THF (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (0,23 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,20 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 3,82-3,81 (m, 2 H), 3,30-3,21 (m, 2 H), 2,30-2,27 (m, 1 H), 1,60-1,46 (m, 4 H).



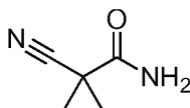
Ejemplo B6: Se añadió una solución de cloruro de metoxiacetilo (0,421 ml, 4,61 mmol) en THF (5 ml) gota a gota a una mezcla de NH₄OH (~15 M, 12,3 ml, ~184 mmol) en THF (12,29 ml) y se agitó a TA durante 0,5 h. Se saturó la mezcla con NaCl sólido, se extrajo con DCM (5x) y los orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ sat., se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 2-metoxiacetamida (226 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,20 (s, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,27 (s, 3 H).



Ejemplo B7: Se añadió una solución de cloruro de isobutirilo (0,983 ml, 9,39 mmol) en THF (5 ml) gota a gota a una mezcla de THF (25 ml) y NH_4OH (~15 M, 25 ml, ~375 mmol), se agitó a TA durante 30 min, se trató con NaCl sólido hasta que se saturó y se extrajo con DCM (5x). Los orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 sat., se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para proporcionar isobutiramida (811 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,15 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 2,34-2,24 (m, 1 H), 0,96 (d, J = 6,9 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z : 88,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

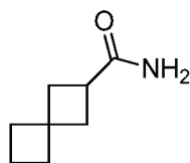


Ejemplo B8: Se añadió lentamente carbonildiimidazol (0,730 g, 4,50 mmol) a una solución de ácido 1-ciano-1-ciclopropanocarboxílico (0,5 g, 4,50 mmol) en EtOAc (45 ml) en atmósfera de argón, se calentó a 50 °C durante 1 h, después se enfrió a TA y se añadió gota a gota a NH_4OH (~15 M, 2,4 ml, ~36 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 0,5 h, se trató con NaHCO_3 sat. y se extrajo con EtOAc (5x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-cianociclopropanocarboxamida (412 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z : 111,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ejemplo B9: Una solución de KOH (2,63 g, 46,8 mmol) en MeOH (26,2 ml) se trató con 2-ciano-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,5 g, 3,93 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad, se disolvió en H_2O , se acidificó a pH=2 con HCl 3 M, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido 2-ciano-2-metilpropanoico (320 mg, 72 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

Se añadió lentamente CDI (0,717 g, 4,42 mmol) a una solución de ácido 2-ciano-2-metilpropanoico (0,5 g, 4,42 mmol) en EtOAc (44 ml) en atmósfera de argón, se calentó a 50 °C durante 1 h, después se enfrió a TA y se añadió gota a gota a NH_4OH (2,357 ml, 35,4 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 0,5 h, se trató con NaHCO_3 sat. y se extrajo con EtOAc (5x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para proporcionar 2-ciano-2-metilpropanamida (347 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino.



Ejemplo B10: Una solución a 0 °C de 1,1-ciclobutanodicarboxilato de dietilo (3 g, 14,98 mmol) en Et_2O (74,9 ml) se trató lentamente con LiAlH_4 (2 M en THF, 15 ml, 30,0 mmol), se calentó a 35 °C durante 3 h, se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con H_2O (1,14 ml), KOH al 20 % (1,14 ml) y H_2O (3,42 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min, se secó sobre MgSO_4 y los insolubles se eliminaron mediante filtración y se lavaron bien con EtOAc. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar ciclobutano-1,1-diildimetanol (1,77 g, 102 %).

Una solución a 0 °C de ciclobutano-1,1-diildimetanol (1,77 g, 15,24 mmol) en piridina (30 ml) se trató en porciones con cloruro de p-toluenosulfonilo (8,72 g, 45,7 mmol) durante 10 min, se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con DCM y el filtrado se trató con H_2O y se extrajo con DCM (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con HCl 2 M (2x), después NaHCO_3 sat. (1x), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para proporcionar bis(4-metilbencenosulfonato) de ciclobutano-1,1-diilbis(metileno) (5,92 g, 92 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,72 (m, 4 H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 4 H), 3,93 (s, 4 H), 2,41 (s, 6 H), 1,76-1,64 (m, 6 H); MS (ESI) m/z : 447,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

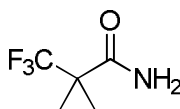
Una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 1,394 g, 34,9 mmol) en DMF (35 ml) se trató en porciones con malonato de diisopropilo (5,30 ml, 27,9 mmol), seguido de bis(4-metilbencenosulfonato) de ciclobutano-1,1-diilbis(metileno) (5,92 g, 13,94 mmol) y KI (0,231 g, 1,394 mmol) y se calentó a 140 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se vertió sobre NH_4Cl sat., se extrajo con hexano (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a sequedad para proporcionar espiro[3.3]heptan-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (5,17 g, 138 %) que se siguió utilizando sin purificación.

Se trató una solución de espiro[3.3]heptan-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (2,85 g, 10,62 mmol) en MeOH

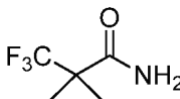
(20 ml) con NaOH 2 N (31,9 ml, 63,7 mmol) y se calentó a 50 °C durante la noche. Se retiraron los orgánicos a presión reducida, se acidificó el residuo acuoso con HCl 3 M, se enfrió a 5 °C y el sólido se recogió mediante filtración. Se extrajo el filtrado con DCM (2x), después EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se combinó con el primer sólido para proporcionar ácido espiro[3.3]heptan-2,2-dicarboxílico (1,737 g, 89 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,58 (s, 2 H), 2,39 (s, 4 H), 1,91 (t, J = 7,5 Hz, 4 H), 1,71 (m, 2 H).

Una solución de ácido espiro[3.3]heptan-2,2-dicarboxílico (1,737 g, 9,43 mmol) en piridina (20 ml) se calentó a 115 °C durante la noche, se enfrió a TA y se concentró a sequedad. El residuo se trató con HCl 6 M, se extrajo con DCM (3x), los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido espiro[3.3]heptan-2-carboxílico (1,21 g, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,98 (s, 1 H), 2,85 (m, 1 H), 2,15-2,03 (m, 4 H), 1,96 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 1,84 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 1,76-1,70 (m, 2 H).

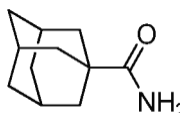
Una solución de ácido espiro[3.3]heptan-2-carboxílico (0,5 g, 3,57 mmol) en DCM (5 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,406 ml, 4,64 mmol) y 1 gota de DMF y se agitó a TA durante 2 h. Se añadió la mezcla gota a gota a una mezcla de NH₄OH (5 ml, 128 mmol) y THF (5 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con H₂O, los sólidos se eliminaron mediante filtración, se saturó el filtrado con NaCl sólido, se extrajo con DCM/THF 3:1 (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ sat., después salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar espiro[3.3]heptan-2-carboxamida (440 mg, 89 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,07 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 2,76 (m, 1 H), 2,01 (m, 4 H), 1,96 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 1,76-1,69 (m, 2 H).



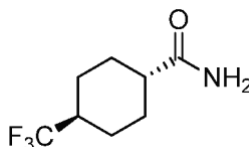
Ejemplo B11: Una solución de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropan-1-carboxílico (0,5 g, 3,24 mmol) en DCM (5 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,355 ml, 4,06 mmol) y 1 gota de DMF, se agitó durante 1 h a TA, se añadió gota a gota a una solución de NH₄OH (~15 M, 5 ml, ~75 mmol) en THF (5 ml) y se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas y se enjuagaron bien con DCM/THF 4:1. Se saturó el filtrado con NaCl sólido, se extrajo con DCM/THF 4:1 (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida (440 mg, 89 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,31 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 1,29-1,24 (m, 2 H), 1,19-1,15 (m, 2 H).



Ejemplo B12: Una solución de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (0,5 g, 3,20 mmol) en DCM (5 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,350 ml, 4,00 mmol) y 1 gota de DMF, se agitó a TA durante 1 h, se añadió gota a gota a una solución de NH₄OH (~15 M, 5 ml, ~75 mmol) en THF (5 ml) y se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se enjuagaron bien con DCM/THF 4:1, se saturó el filtrado con NaCl sólido, se extrajo con DCM 4:1/THF (3x) y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamida (370 mg, 74 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,42 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 1,29 (s, 6 H).

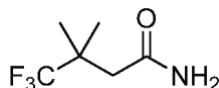


Ejemplo B13: Una solución de ácido adamantan-1-carboxílico (2,00 g, 11,10 mmol) en EtOAc (20 ml) se trató con CDI (2,00 g, 12,33 mmol), se agitó a TA durante 20 minutos, se trató con NH₄OH (~14 M, 5 ml, ~70 mmol) y se agitó a TA durante 20 minutos. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con NaHCO₃ sat. y se recogieron los sólidos mediante filtración y se secaron para proporcionar adamantan-1-carboxamida (1,74 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,91 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 1,92 (m, 3 H), 1,74-1,71 (m, 6 H), 1,68-1,57 (m, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 180,1 (M+H⁺).

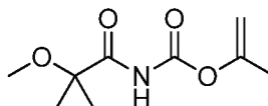


Ejemplo B14: Una solución de ácido trans-4-trifluorometilciclohexanocarboxílico (0,5 g, 2,55 mmol) en cloruro de

tionilo (3,70 ml, 51,0 mmol) se calentó a 60 °C durante 1 h, se enfrió a TA y se concentró a sequedad. Se coevaporó el material con tolueno (2x), se disolvió en EtOAc (5 ml), se trató con NaHCO₃ sat. (5 ml), seguido de NH₄OH (~13 M, 0,588 ml, ~7,65 mmol) y se agitó a TA durante 0,5 h. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar trans-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxamida (380 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco.



Ejemplo B15: Una solución de ácido 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoico [véase: documento US2010/0240663] (0,6 g, 3,53 mmol) en cloruro de tionilo (6 ml, 82 mmol) se calentó a 60 °C durante 2 h, se enfrió a TA y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (2 ml), se añadió gota a gota a una mezcla de THF (8 ml) y NH₄OH (~15 M, 8 ml, ~120 mmol) y se agitó a TA durante la noche. Se añadió NaCl sólido hasta saturación, se extrajo la mezcla con 4:1 DCM/THF (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ sat., después salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanamida (240 mg, 40 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,46 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 2,20 (s, 2 H), 1,18 (s, 6 H).

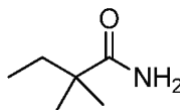


Ejemplo B16: Una solución a 0 °C de 2-hidroxiisobutirato de metilo (2 g, 16,93 mmol) en DMF (20 ml) se trató con NaH (60 % en aceite mineral, 0,813 g, 20,33 mmol), se agitó durante 0,5 h a 0 °C, se trató con yodometano (1,269 ml, 20,29 mmol), se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se inactivó con NH₄Cl sat. frío, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ sat., LiCl al 10 %, después salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 2-metoxi-2-metilpropanoato de metilo (2,08 g, 93 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,64 (s, 3 H), 3,11 (s, 3 H), 1,30 (s, 6 H).

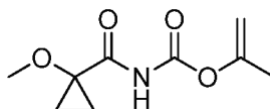
Una solución de 2-metoxi-2-metilpropanoato de metilo (2,08 g, 15,74 mmol) en MeOH (20 ml) se trató con una solución de KOH (1,766 g, 31,5 mmol) en agua (10 ml) y se agitó a TA durante 4 h. Los orgánicos se eliminaron a presión reducida, se lavó el residuo acuoso con 1:1 hex/Et₂O, se acidificó con HCl 3 N, se extrajo con DCM (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido 2-metoxi-2-metilpropanoico (1,24 g, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,48 (s, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 1,27 (s, 6 H).

Una solución de ácido 2-metoxi-2-metilpropanoico (1,24 g, 10,50 mmol) y HOBt (2,090 g, 13,65 mmol) en MeCN (26,2 ml) se trató en porciones con EDC (2,62 g, 13,65 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. Se añadió NH₄OH (~15 M, 2,04 ml, ~30,6 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. La mezcla se trató con salmuera sat. al 50 %, se saturó con NaHCO₃ sólido, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 2-metoxi-2-metilpropanamida (860 mg, 70 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,14 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 1,21 (s, 6 H).

Una solución a -78 °C de 2-metoxi-2-metilpropanamida (0,25 g, 2,134 mmol) en THF (6 ml) se trató gota a gota con bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 2,77 ml, 2,77 mmol), se agitó durante 0,5 h. Se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de isopropenilo (0,257 ml, 2,347 mmol) en THF (1 ml) y se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h. Se calentó la mezcla a TA, se agitó durante 1 h, se inactivó con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x), los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar (2-metoxi-2-metilpropanoil)carbamato de prop-1-en-2-ilo (440 mg, 102 %). MS(ESI) *m/z*: 202,1 (M+H⁺).



Ejemplo B17: Una solución de ácido 2,2-dimetilbutírico (1,0 g, 8,61 mmol) en DCM (30 ml) se trató con cloruro de oxalilo (1,130 ml, 12,91 mmol), seguido de una cantidad catalítica de DMF (1 gota) y se agitó a TA durante 2 h. Se añadió gota a gota una solución de NH₄OH (~15 M, 4 ml, 60 mmol) en THF (10 ml) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad y se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad para proporcionar 2,2-dimetilbutanamida (500 mg, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,95 (s, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 1,42 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,00 (s, 6 H), 0,73 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 116,2 (M+H⁺).

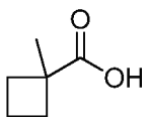


Ejemplo B18: Una solución a 0 °C de 1-hidroxyciclopropan-1-carboxilato de metilo (1 g, 8,61 mmol) en DMF (10 ml) se trató con NaH (60 % en aceite mineral, 0,689 g, 17,22 mmol), se agitó a 0 °C durante 0,5 h, se trató con yodometano (0,646 ml, 10,33 mmol), se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante 2 h. Se inactivó la mezcla con NH₄Cl sat., se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con agua, después salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar 1-metoxiciclopropan-1-carboxilato de metilo (1,10 g, 98 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,62 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 1,12-1,11 (m, 4 H).

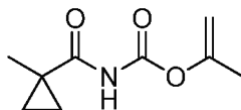
Una solución de 1-metoxiciclopropan-1-carboxilato de metilo (1,10 g, 8,45 mmol) en MeOH (10 ml) se trató gota a gota con una solución de KOH (0,948 g, 16,90 mmol) en agua (5 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró a un volumen pequeño, se lavó con Hex/Et₂O 1:1 y la capa acuosa se vertió en hielo y se acidificó con HCl 3 M. La mezcla se extrajo con DCM (3x) y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido 1-metoxiciclopropan-1-carboxílico (392 mg, 40 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,53 (s, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 1,06-1,05 (m, 4 H).

Una solución de ácido 1-metoxiciclopropan-1-carboxílico (0,392 g, 3,38 mmol) y HOBt (0,672 g, 4,39 mmol) en MeCN (8,44 ml) se trató en porciones con EDC (0,841 g, 4,39 mmol), se agitó a TA durante 2 h, se trató con NH₄OH (~15 M, 0,657 ml, ~9,9 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con salmuera, se extrajo con EtOAc/THF 4:1 (4x) y los orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ sat., después con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-metoxiciclopropan-1-carboxamida (230 mg, 59 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,47 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 0,95-0,94 (m, 4 H).

Una solución a -78 °C de 1-metoxiciclopropan-1-carboxamida (0,23 g, 1,998 mmol) en THF (6 ml) se trató gota a gota con bis(trimetilsilil)amida de litio (THF 1 M, 2,80 ml, 2,80 mmol), se agitó durante 0,5 h, se trató gota a gota con una solución de cloroformiato de isopropenilo (0,262 ml, 2,397 mmol) en THF seco (1 ml), se agitó durante 1 h a -78 °C, se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante 1 h. Se inactivó la mezcla con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x), los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar (1-metoxiciclopropan-1-carbonil)carbamato de prop-1-en-2-ilo (0,423 g, 106 %). MS(ESI) *m/z*: 222,1 (M+Na⁺).

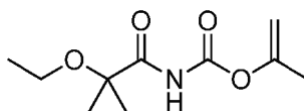


Ejemplo B19: Una solución a 0 °C de diisopropilamina (17 ml, 121 mmol) en THF (50 ml) se trató con *n*-butil litio (2,5 M en hexano, 48 ml, 120 mmol), se agitó durante 10 minutos, se trató con ácido ciclobutano carboxílico (5,00 g, 49,9 mmol) y se agitó durante 0,5 h. Se añadió yoduro de metilo (9,00 g, 63,4 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 3 h, después se concentró a sequedad. La mezcla se trató con NH₄Cl sat., se extrajo con DCM (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido 1-metilciclobutanocarboxílico (3,54 g, 62 %) en forma de un aceite de color pardo.



Ejemplo B20: Una solución de ácido 1-metilciclopropan-1-carboxílico (1,24 g, 12,39 mmol) y HOBt (2,47 g, 16,1 mmol) en MeCN (31 ml) se trató en porciones con EDC (3,09 g, 16,1 mmol), se agitó a TA durante 2 h, se trató con NH₄OH (~15 M, 2,4 ml, ~36 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con salmuera sat. al 50 %, después NaHCO₃ sólido hasta saturación y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-metilciclopropanocarboxamida (1,35 g, 110 %) que se utilizó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,01 (s a, 1 H), 6,81 (s a, 1 H), 1,20 (s, 3 H), 0,92-0,88 (m, 2 H), 0,47-0,43 (m, 2 H).

Una solución a -78 °C de 1-metilciclopropanocarboxamida (1,35 g, 13,62 mmol) en THF (30 ml) se trató gota a gota con bis(trimetilsilil)amida de litio (THF 1 M, 17,7 ml, 17,7 mmol), se agitó durante 0,5 h, se trató gota a gota con una solución de cloroformiato de isopropenilo (1,94 ml, 17,7 mmol) en THF (5 ml), se agitó a -78 °C durante 1 h, se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. Se inactivó la mezcla con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x), los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar (1-metilciclopropanocarbonil)carbamato de prop-1-en-2-ilo en bruto (2,9 g, 116 %) que se utilizó sin más purificación.

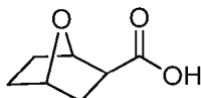


Ejemplo B21: Una suspensión a 0 °C de NaH (60 % en peso en aceite mineral, 1,4 g, 35,0 mmol) en DMF (11 ml) en atmósfera de Ar se trató gota a gota con una solución de 2-hidroxiisobutirato de metilo (2,0 g, 16,93 mmol) en THF (5 ml), se agitó a 0 °C durante 0,5 h, se dejó calentar a TA y se agitó durante 0,5 h. Se enfrió nuevamente la mezcla a 0 °C, se trató gota a gota con yodoetano (6,0 g, 35,3 mmol) y se agitó durante la noche mientras el baño de refrigeración perdía temperatura. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con Et₂O (5x) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 2-etoxi-2-metilpropanoato de metilo (1,6 g, 65 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,63 (s, 3 H), 3,31 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,30 (s, 6 H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

Una solución de 2-etoxi-2-metilpropanoato de metilo (1,6 g, 10,95 mmol) en MeOH (14 ml) se trató gota a gota con una solución de KOH (1,228 g, 21,89 mmol) en agua (7 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con agua, se lavó con Et₂O (2x) y se acidificó la capa acuosa a pH 2 con HCl 2 M. Se extrajo la mezcla con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido 2-etoxi-2-metilpropanoico (1,1 g, 76 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,42 (s, 1 H), 3,34 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,28 (s, 6 H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

Una solución de ácido 2-etoxi-2-metilpropanoico (1,1 g, 8,32 mmol) en MeCN (15 ml) se trató con EDC (1,596 g, 8,32 mmol) y HOBT (1,275 g, 8,32 mmol), se agitó a TA durante 2 h, se trató con NH₄OH (~15 M, 1,7 ml, ~25,5 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat. y agua, se extrajo con EtOAc (5x) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 2-etoxi-2-metilpropanamida (1,1 g, 101 %) en forma de un sólido de color. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,03 (s, 2 H), 3,31 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,21 (s, 6 H), 1,10 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

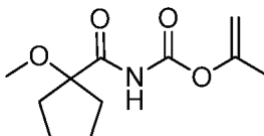
Una solución a -78 °C de 2-etoxi-2-metilpropanamida (1,1 g, 8,39 mmol) en THF (37 ml), en atmósfera de Ar, se trató con LiHMDS (1 M en THF, 11 ml, 11 mmol), se agitó durante 0,5 h, se trató con una solución de cloroformiato de isopropenilo (1,46 g, 12,10 mmol) en THF (2 ml), se agitó durante 15 minutos a -78 °C, después se calentó lentamente a TA mientras el baño de refrigeración perdía temperatura. La mezcla se trató con NH₄Cl sat., se extrajo con DCM (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar (2-etoxi-2-metilpropanoil)carbamato de prop-1-en-2-ilo (2,0 g, 84 %) en forma de un aceite naranja.



Ejemplo B22: Se trató acrilonitrilo (2,50 g, 47,1 mmol) en porciones con cloruro de zinc (1,926 g, 14,13 mmol), se agitó a TA durante 10 minutos, se trató con furano (10,38 ml, 143 mmol) y se agitó a TA durante 14 h. La mezcla se trató con agua, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar una mezcla exo/endo de 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonitrilo (4,75 g, 83 %) en forma de un aceite claro.

La mezcla exo/endo de 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonitrilo (4,70 g, 38,8 mmol) en EtOAc (30 ml) se disolvió en EtOAc (30 ml), se trató con Pd al 10 %/C (0,300 g, 0,282 mmol) y se hidrogenó (137,895 kPa (20 psi)) durante 2 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar una mezcla exo/endo de 7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonitrilo (4,80 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro.

Una solución de la mezcla exo/endo de 7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonitrilo (4,80 g, 39,0 mmol) en EtOH (30 ml) se trató con KOH (10 M, 10 ml, 100 mmol), se calentó a 100 °C durante 90 minutos, se enfrió a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con agua, se acidificó a pH 1 con HCl conc., se saturó con NaCl sólido y se extrajo con MTBE (3x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico (2,40 g, 43 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,13 (s, 1 H), 4,64 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,51 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 2,57 (dd, J = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 1,88-1,83 (m, 1 H), 1,63-1,38 (m, 5 H).



Ejemplo B23: Una solución de ciclopentanona (2,0 g, 23,78 mmol) en DCM (30 ml) se trató con cloruro de zinc (0,5 M en THF, 4,76 ml, 2,378 mmol), seguido de cianida de trimetilsililo (3,83 ml, 28,5 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con DCM (1x) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. El residuo se trató con THF (5 ml) y HCl (2 M,

4 ml), se agitó a TA durante 3 h, los orgánicos se eliminaron a presión reducida. Se añadió más HCl (12 M, 5 ml), se calentó la mezcla a 100 °C durante 3 h, se enfrió a TA, se trató con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido 1-hidroxyciclopentanocarboxílico (2,3 g, 74 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,28 (s, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 1,93-1,83 (m, 2 H), 1,74-1,57 (m, 6 H).

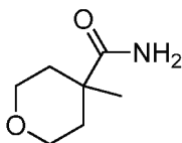
Una solución de ácido 1-hidroxyciclopentanocarboxílico (1,4 g, 10,76 mmol) en MeOH (10 ml) se trató con H₂SO₄ conc. (1 gota), se calentó a 65 °C durante 2 h, se enfrió a TA y se concentró a sequedad. El residuo se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con DCM (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-hidroxyciclopentanocarboxilato de metilo (1,45 g, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,79 (s, 3H), 2,92 (s a, 1 H), 2,11-2,00 (m, 2 H), 1,91-1,83 (m, 2 H), 1,82-1,72 (m, 4 H).

Una suspensión a 0 °C de NaH (60 % en aceite mineral, 0,644 g, 16,09 mmol) (prelavado con hexanos, 2x) en THF (10 ml) se trató lentamente con una solución de 1-hidroxyciclopentanocarboxilato de metilo (1,45 g, 10,06 mmol) en THF (10 ml), se agitó a 0 °C durante 15 min, se trató con yodometano (1,258 ml, 20,12 mmol), se calentó a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en NH₄Cl sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-metoxyciclopentanocarboxilato de metilo (1,0 g, 63 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,76 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 1,98-1,96 (m, 4 H), 1,76-1,74 (m, 4 H).

Una solución de 1-metoxyciclopentanocarboxilato de metilo (1,00 g, 6,32 mmol) en THF (10 ml) se trató con una solución de LiOH (0,531 g, 12,64 mmol) en agua (5 ml), se agitó a TA durante la noche y se concentró a sequedad. Se diluyó el residuo con agua, se acidificó con HCl (2 M, 6 ml), se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido 1-metoxyciclopentanocarboxílico (900 mg, 99 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,31 (s, 3 H), 2,05-2,03 (m, 4 H), 1,78-1,77 (m, 4 H) [no se observó CO₂H].

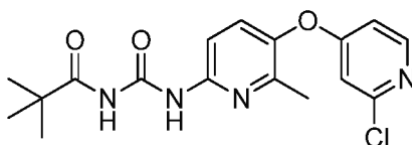
Una solución de ácido 1-metoxyciclopentanocarboxílico (0,9 g, 6,24 mmol) en EtOAc (30 ml) se trató con CDI (1,316 g, 8,12 mmol), se agitó a TA durante 0,5 h, se trató con NH₄OH (~15 M, 0,729 ml, ~10,9 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con agua, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-metoxyciclopentanocarboxamida (900 mg, 101 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,45 (s a, 1 H), 5,42 (s a, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 2,07-2,04 (m, 2 H), 1,90-1,87 (m, 2 H), 1,75-1,73 (m, 4 H).

Una solución a -78 °C de 1-metoxyciclopentanocarboxamida (0,9 g, 6,29 mmol) en THF (40 ml), en atmósfera de Ar, se trató con LiHMDS (1 M en THF, 8,17 ml, 8,17 mmol), se agitó durante 0,5 h, se trató con una solución de cloroformiato de isopropenilo (0,824 ml, 7,54 mmol) en THF (5 ml), se agitó a -78 °C durante 15 min, se calentó a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla se trató con NH₄Cl sat., las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar (1-metoxyciclopentanocarbonil)carbamato de prop-1-en-2-ilo en bruto (1,5 g, 105 %), que se utilizó sin más purificación. MS (ESI) *m/z*: 228,1 (M+H⁺).

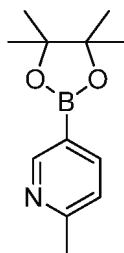


Ejemplo B24: Una solución de 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (5,00 g, 31,6 mmol) en dioxano/agua/MeOH 1:1:1 (60 ml) se trató con hidróxido de litio hidrato (5,31 g, 126 mmol) y se agitó a TA durante la noche. Se concentró parcialmente la mezcla, se diluyó con agua y EtOAc y se acidificó a pH=1 con HCl 6 M. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con más EtOAc (50 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (4,61 g, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,29 (s, 1 H), 3,65 (dt, J = 11,8, 4,3 Hz, 2 H), 3,33-3,32 (m, 2 H), 1,87-1,86 (m, 2 H), 1,35 (ddd, J = 13,5, 9,9, 4,1 Hz, 2 H), 1,13 (s, 3 H).

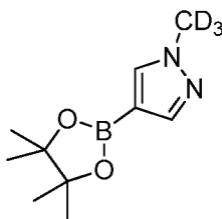
Una mezcla de ácido 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (2,60 g, 18,0 mmol), HOBt (2,76 g, 18,0 mmol) y EDC (4,49 g, 23,4 mmol) en MeCN (75 ml) se agitó a TA durante 3 h, se trató con NH₄OH (~15 M, 7 ml, ~105 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad y se dividió el residuo entre salmuera sat. (40 ml) y DCM (100 ml). La capa acuosa se extrajo con THF (50 ml) y DCM (5 x 30 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con 10 % de K₂CO₃ ac. (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (1,83 g, 70 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,14 (s, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 3,60 (dt, J = 11,7, 4,5 Hz, 2 H), 3,36 (m, 2 H), 1,91-1,89 (m, 2 H), 1,30 (m, 2 H), 1,08 (s, 3 H).



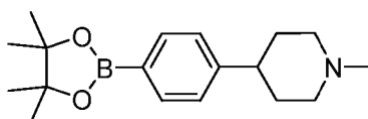
Ejemplo C1: Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,330 g, 3,26 mmol) en DCE (9,05 ml) se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,285 ml, 3,26 mmol), se calentó a 80 °C durante 2 h, se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A8** (0,640 g, 2,72 mmol) y piridina (1,289 g, 16,29 mmol) en THF (9,05 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con Na₂CO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN, se recolectó el sólido mediante filtración y se secó para proporcionar N-((5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)pivalamida (813 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,15 (s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 5,8, 2,3 Hz, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 1,19 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z*: 363,1 (M+H⁺).



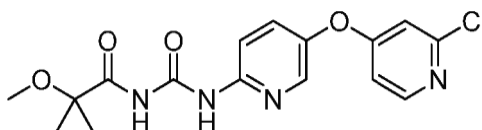
Ejemplo C2: Una suspensión de 5-bromo-2-metilpiridina (0,4 g, 2,325 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,768 g, 3,02 mmol), KOAc (0,685 g, 6,98 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,114 g, 0,140 mmol) en dioxano (7,05 ml) se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc, se eliminaron los sólidos mediante filtración a través de tierra de diatomeas y se enjuagó bien con EtOAc. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (509 mg, 100 %) en forma de un aceite de color pardo.



Ejemplo C3: Una suspensión a 0 °C de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,928 g, 23,2 mmol) en DMF (12 ml) se trató con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3,00 g, 15,46 mmol) en atmósfera de argón y se agitó durante 0,5 h. Se añadió trideuteroyodometano (2,98 g, 20,56 mmol), se calentó la mezcla a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con NH₄Cl sat., se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(trideuterometil)-1H-pirazol (1,05 g, 32 %) en forma de un aceite. MS (ESI) *m/z*: 212,2 (M+H⁺).

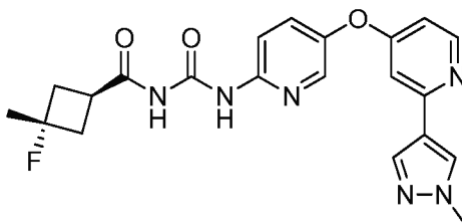


Ejemplo C4: Una suspensión de 4-(4-bromo-fenil)-1-metil-piperidina (0,3 g, 1,18 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,390 g, 1,534 mmol), acetato de potasio [KOAc] (0,232 g, 2,361 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,096 g, 0,118 mmol) en dioxano (6 ml) se purgó con Ar y se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta TA, se trató con EtOAc y los sólidos se eliminaron por filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (100 % de rendimiento supuesto). MS(ESI) *m/z*: 302,3 (M+H⁺).



Ejemplo C5: Una solución del **ejemplo B16** (0,545 g, 2,71 mmol), el **ejemplo A9** (0,30 g, 1,354 mmol) y N-metilpirrolidina (0,141 ml, 1,354 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 80 °C durante la noche y después se enfrió a TA. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. Se purificó el producto en bruto

mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar N-((5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)-2-metoxi-2-metilpropanamida (0,25 g, 50 %). MS(ESI) m/z : 365,1 ($M+H^+$).



5

Ejemplo 1: Se añadió lentamente carbonildiimidazol (42,6 g, 263 mmol) a una solución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (25,0 g, 219 mmol) en DCM (500 ml), se agitó a TA durante 2 h, se trató con alcohol bencílico (24,17 g, 223 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con DCM (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 3-oxociclobutanocarboxilato de bencilo (29,5 g, 66 %) en forma de un jarabe incoloro. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,38-7,35 (m, 5 H); 5,14 (s, 2 H); 3,62 (m, 5 H); MS (ESI) m/z : 227,1 ($M+Na^+$).

10

Una solución a $-78^\circ C$ de 3-oxociclobutanocarboxilato de bencilo (11,05 g, 54,1 mmol) en THF (155 ml) se trató gota a gota con bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O , 27,1 ml, 81 mmol) y la mezcla se agitó a $-78^\circ C$ durante 30 min. Se añadió NH_4Cl saturado, se extrajo la mezcla con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se secaron, se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetona/Hex) para proporcionar 3-hidroxi-3-metilciclobutanocarboxilato de bencilo (5,589 g, 47 %) en forma de un aceite incoloro. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,36-7,29 (m, 5 H); 5,08 (m, 3 H); 2,75-2,66 (m, 1 H); 2,13-2,12 (m, 4 H); 1,21 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 243,1 ($M+Na^+$).

15

Una solución a $-78^\circ C$ de 3-hidroxi-3-metilciclobutanocarboxilato de bencilo (5,589 g, 25,4 mmol) en DCM (125 ml), en atmósfera de Ar, se trató con DAST (5,03 ml, 38,1 mmol), se agitó la mezcla a $-78^\circ C$ durante 0,5 h, se dejó calentar a TA durante la noche. La mezcla se inactivó con $NaHCO_3$ sat., se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (Et_2O /Hex) para proporcionar 3-metil-trans(3-fluorociclobutanocarboxilato) de bencilo (3,82 g, 68 %) en forma de un aceite incoloro. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,35 (m, 5 H); 5,10 (s, 2 H); 3,23 (m, 1 H); 2,54 (m, 2 H); 2,32 (m, 2 H); 1,38 (d, $J = 22,3$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z : 245,1 ($M+Na^+$).

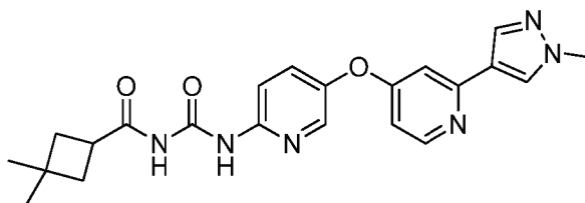
25

Una solución de 3-metil-trans(3-fluorociclobutanocarboxilato) de bencilo (3,823 g, 17,20 mmol) en MeOH (100 ml) se trató con paladio al 10 % sobre carbono (seco) (1,831 g, 1,720 mmol) y se hidrógenó a presión atmosférica (balón) durante la noche. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar ácido 3-metil-trans(3-fluorociclobutanocarboxílico) (1,83 g, 81 %) en forma de un aceite incoloro. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,29 (s, 1 H); 3,10-3,01 (m, 1 H); 2,48-2,47 (m, 2 H); 2,32-2,21 (m, 2 H); 1,39 (d, $J = 22,3$ Hz, 3 H).

30

Una solución de 3-metil-trans(ácido 3-fluorociclobutanocarboxílico) (0,124 g, 0,935 mmol) en DCM (5 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,246 ml, 2,81 mmol) y DMF catalítico (1 gota) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad, se disolvió en tolueno (5 ml), se trató con cianato de plata en polvo (0,561 g, 3,74 mmol) y se calentó a $90^\circ C$ durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una solución del **ejemplo A2** (0,1 g, 0,374 mmol) en piridina (5 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con EtOAc y NaOH 1 N, se filtró a través de tierra de diatomeas y las capas del filtrado se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x); la capa acuosa se neutralizó con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (2x). La torta del filtro se lavó con HCl 2 N, el filtrado se neutralizó con $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (2x). Todos los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante TLC preparativa (MeOH/DCM). El material se eliminó del sílice lavando con MeOH/DCM, se concentró a sequedad, se disolvió en MeCN/ H_2O , se congeló y se liofilizó para proporcionar trans-3-fluoro-3-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)ciclobutanocarboxamida (15 mg, 9,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,95 (s, 1 H), 10,81 (s, 1 H), 8,32 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 8,22-8,20 (m, 2 H), 8,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,91 (d, $J = 0,7$ Hz, 1 H), 7,68 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1 H), 7,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,65 (dd, $J = 5,7, 2,4$ Hz, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 2,39-2,25 (m, 4 H), 1,35 (m, 3 H); MS (ESI) m/z : 425,2 ($M+H^+$).

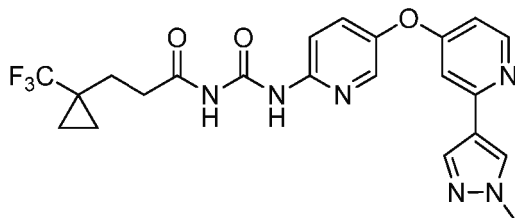
45



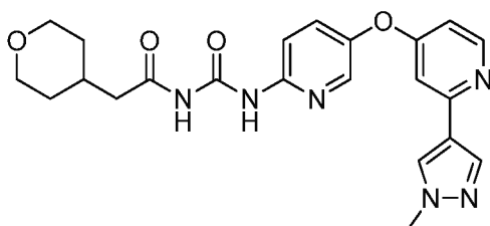
50

Ejemplo 2: Una suspensión del **ejemplo B1** (0,074 g, 0,584 mmol) en DCE (6 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,051 ml, 0,584 mmol), se agitó a TA durante 30 min, después se calentó a $83^\circ C$ durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA y se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A2** (0,13 g, 0,486 mmol) en THF (6,0 ml) y

piridina (0,197 ml, 2,43 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, se trató con NaHCO_3 sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a sequedad. El residuo se trituró con MeCN, se sonicó durante 5 min y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 3,3-dimetil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida (125 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,11 (s, 1 H), 10,70 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27-8,25 (m, 2 H), 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,24 (m, 1 H), 2,03-1,87 (m, 4 H), 1,13 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 421,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

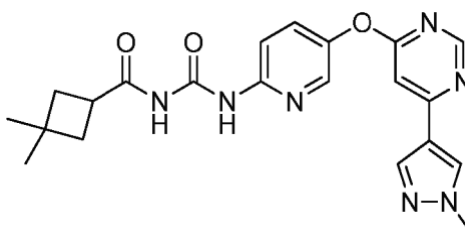


Ejemplo 3: Una suspensión del **ejemplo B2** (0,081 g, 0,449 mmol) en DCE (6 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,039 ml, 0,449 mmol), se agitó a TA durante 0,5 h, después se calentó a 83 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A2** (0,10 g, 0,374 mmol) y piridina (0,151 ml, 1,871 mmol) en THF (6 ml) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se trató con NaHCO_3 sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN, se sonicó durante 5 min y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida (98 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,98 (s, 1 H), 10,89 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27-8,25 (m, 2 H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,73 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,57 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,87 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 0,91 (m, 2 H), 0,78 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 475,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ejemplo 4: Una solución a 0 °C de cloruro de tetrahidropiran-4-ilacetilo (0,500 g, 3,07 mmol) en THF (25 ml) se trató gota a gota con NH_4OH (~15 M, 2,05 ml, ~30,7 mmol), se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad, se coevaporó con IPA (2x), después se suspendió en IPA y los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida (510 mg, 116 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,25 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 3,78 (dd, J = 11,4, 4,1 Hz, 2 H), 3,29-3,19 (m, 2 H), 2,15-1,92 (m, 2 H), 1,91-1,78 (m, 1 H), 1,58-1,48 (m, 2 H), 1,23-1,06 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 144,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

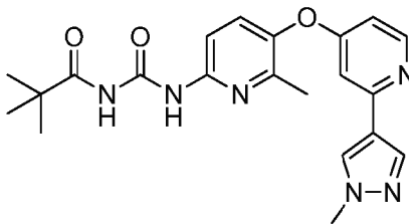
Una suspensión de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida (0,44 g, 3,07 mmol) en DCE (15 ml) se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,336 ml, 3,84 mmol), después se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA y se concentró a sequedad para proporcionar isocianato de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetilo en bruto (470 mg, 90 %). Una solución de isocianato de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetilo (0,100 g, 0,591 mmol) y el **ejemplo A2** (0,105 g, 0,394 mmol) en THF (6 ml) se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc). El material aislado se purificó nuevamente mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/ H_2O con TFA al 0,1 %) y los orgánicos se eliminaron a presión reducida. El residuo acuoso se congeló y se liofilizó. El sólido se trató con NaHCO_3 sat., se extrajo con DCM (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , se concentraron a sequedad, se disolvieron en MeCN/ H_2O 4:1, se congelaron y se liofilizaron para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida (22 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,44 (s, 1 H), 10,89 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,68 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,80 (m, 2 H), 3,26 (d, J = 11,7 Hz, 2 H), 2,22 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,94 (m, 1 H), 1,56 (d, J = 13,1 Hz, 2 H), 1,18 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 437,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



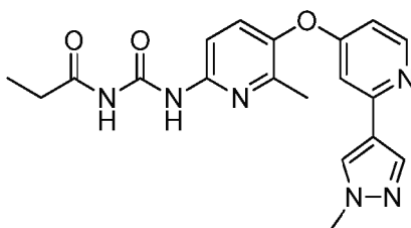
Ejemplo 5: Una suspensión a -10 °C de NaH (60 % en aceite mineral, 0,726 g, 18,16 mmol) en DMA anhidro (15 ml) se trató con 6-aminopiridin-3-ol (1,0 g, 9,08 mmol), se agitó en frío durante 30 min, se trató gota a gota con una solución de 4,6-dicloropirimidina (2,029 g, 13,62 mmol) en DMA (10 ml), se calentó a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla se trató con H₂O, se extrajo con DCM (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con LiCl al 5 %, después salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar 5-((6-cloropirimidin-4-il)oxi)piridin-2-amina (1,0 g, 49 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,62 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,33-7,26 (m, 2 H), 6,48 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,00 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 223,0 (M+H⁺).

Una mezcla de 5-((6-cloropirimidin-4-il)oxi)piridin-2-amina (0,50 g, 2,246 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,467 g, 2,246 mmol) y Cs₂CO₃ (1,463 g, 4,49 mmol) en dioxano/H₂O (5:1, 6 ml) se purgó con argón, se trató con Pd(PPh₃)₄ (0,260 g, 0,225 mmol), se purgó nuevamente con argón y se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, los sólidos se eliminaron mediante filtración, se enjuagaron con dioxano y el filtrado se concentró a sequedad. El material se trató con EtOAc, el sólido se recogió mediante filtración, se enjuagó con EtOAc y H₂O y se secó para obtener el producto. Las capas del filtrado se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad, se trituró con EtOAc y el sólido se recogió mediante filtración y se combinó con el producto anteriormente aislado para proporcionar 5-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)piridin-2-amina (410 mg, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,60 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,30-7,25 (m, 2 H), 6,48 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 5,94 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 269,1 (M+H⁺).

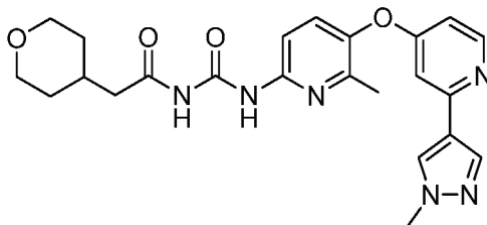
Una solución del **ejemplo B1** (0,120 g, 0,944 mmol) en dioxano (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,120 g, 0,945 mmol), se calentó a 100 °C durante 3 h, se concentró a sequedad, se disolvió en DCM (10 ml), se añadió a una solución de 5-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)piridin-2-amina (0,120 g, 0,447 mmol) en DCM (10 ml) y piridina (0,070 g, 0,885 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con MeCN y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 3,3-dimetil-N-((5-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida (95 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,07 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,30 (m, 1 H), 2,00 (m, 4 H), 1,13 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 422,2 (M+H⁺).



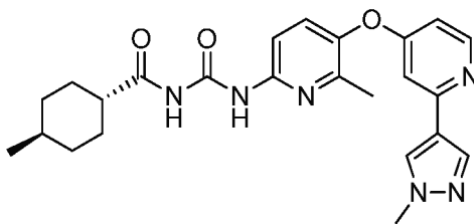
Ejemplo 6: Una suspensión de 2,2,2-trimetilacetamida (0,065 g, 0,640 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,056 ml, 0,640 mmol), se agitó a TA durante 1 h, se calentó a 80 °C durante 2,5 h, se enfrió a TA y se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A6** (0,15 g, 0,533 mmol) en THF (4 ml) y piridina (0,215 ml, 2,67 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con EtOAc, se dejó reposar a TA y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (150 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,16 (s, 1 H), 10,41 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,91 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z*: 409,2 (M+H⁺).



Ejemplo 7: Una suspensión de propionamida (0,047 g, 0,640 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,056 ml, 0,640 mmol), se agitó a TA durante 1 h, se calentó a 80 °C durante 2,5 h, se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A6** (0,15 g, 0,533 mmol) en THF (4 ml) y piridina (0,215 ml, 2,67 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se trató con NaHCO₃, se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material resultante se trató con EtOAc, se dejó reposar a TA y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propionamida (110 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,00 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,41 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z: 381,2 (M+H⁺).

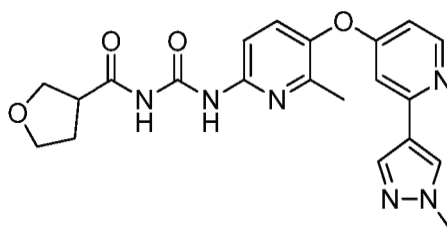


Ejemplo 8: Una solución de isocianato de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetilo en bruto (0,110 g, 0,650 mmol, véase el ejemplo 4) en DCE (7 ml) se trató con el **ejemplo A6** (0,183 g, 0,650 mmol) y se agitó a TA durante la noche. Se añadió piridina (0,11 ml, 1,3 mmol), se agitó la mezcla a TA durante 4 h, se trató con THF, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad. El material resultante se trató con MeCN y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida (56 mg, 19 %) en forma de un sólido de color castaño claro. MS (ESI) m/z: 451,2 (M+H⁺).



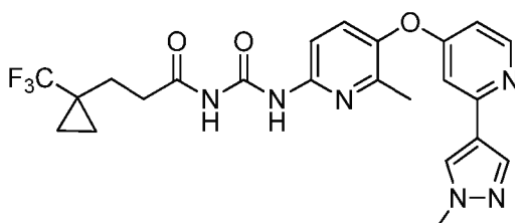
Ejemplo 9: Una solución de ácido trans-4-metilciclohexan carboxílico (1,00 g, 7,03 mmol) en EtOAc (15 ml) se trató con CDI (1,425 g, 8,79 mmol) y se agitó a TA durante 20 minutos. Se añadió hidróxido de amonio (~14 M, 5,00 ml, ~70,0 mmol), se agitó la mezcla durante 20 minutos, después se concentró a sequedad. El material se trató con NaHCO₃ sat. y los sólidos se recogieron mediante filtración y se secaron para proporcionar trans-4-metilciclohexanocarboxamida (842 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,13 (s, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 1,70 (m, 4 H), 1,25 (m, 3 H), 0,84 (m, 5 H); MS (ESI) m/z: 142,1 (M+H⁺).

Una solución de trans-4-metilciclohexanocarboxamida (0,275 g, 1,94 mmol) en dioxano (7,5 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,300 g, 2,36 mmol) y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (8 ml) y se añadió a una suspensión del **ejemplo A6** (0,250 g, 0,889 mmol) en DCM (8 ml) y piridina (0,100 g, 1,264 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con MeCN y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar trans-4-metil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexanocarboxamida (262 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,05 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,36 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,75 (m, 4 H), 1,38 (m, 3 H), 0,88 (m, 5 H); MS (ESI) m/z: 449,2 (M+H⁺).

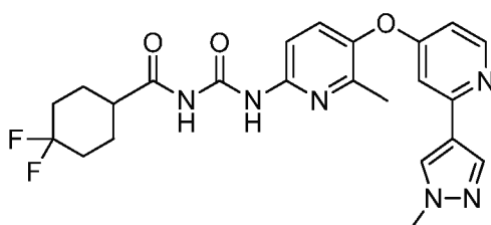


Ejemplo 10: Método A: Una solución del **ejemplo B3** (0,200 g, 1,737 mmol) en dioxano (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,200 g, 1,576 mmol), se calentó a 100 °C durante 3 h, después se enfrió a TA y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (8 ml) y se añadió a una solución del **ejemplo A6** (0,202 g, 0,716 mmol) en DCM (8 ml) y piridina (0,170 g, 2,149 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (50 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 423,2 (M+H⁺).

Método B: Una solución de ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (4,00 g, 34,4 mmol) en DCM (40 ml) se trató con cloruro de oxalilo (5,00 g, 39,4 mmol) y una gota de DMF y se agitó la mezcla a TA durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (40 ml), se trató con cianato de plata (8,00 g, 53,4 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. Se añadieron el **ejemplo A6** (3,20 g, 11,4 mmol) y piridina (0,090 g, 1,138 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con DCM y THF. Los filtrados combinados se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (THF/EtOAc). El residuo purificado se agitó en agua (60 ml) durante 4 h y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó y se secó al vacío para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (2,3 g, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,98 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,88 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,79-3,73 (m, 2 H), 3,68 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,07 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 423,2 (M+H⁺).



Ejemplo 11: Una solución del **ejemplo B2** (0,087 g, 0,480 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,048 ml, 0,544 mmol) y se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió a una solución del **ejemplo A6** (0,09 g, 0,320 mmol) y TEA (0,133 ml, 0,960 mmol) en DCM (2 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM), se disolvió en MeCN/H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida (107 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,92 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,57 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,87 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 0,91 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 0,78 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 489,2 (M+H⁺).



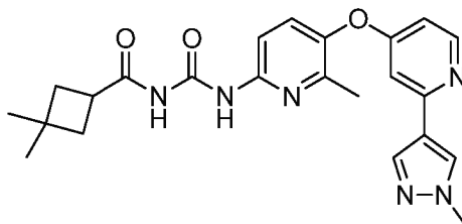
Ejemplo 12: Una solución de trihidrofluoruro de trietilamina (0,479 ml, 2,94 mmol) en DCE (6 ml) a TA se trató con XtalFluor-M (1,071 g, 4,41 mmol), seguido de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (0,500 g, 2,94 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con NaHCO₃ sat. y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con más DCM (1x) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron a través de un lecho pequeño de gel de sílice, se enjuagaron bien con DCM. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM/Hex) para proporcionar 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de etilo (390 mg, 69 %) en forma de un

aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,49 (m, 1 H), 2,02-1,77 (m, 6 H), 1,65-1,50 (m, 2 H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

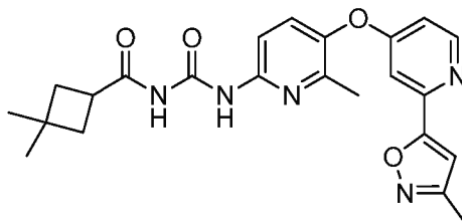
Una solución de 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de etilo (0,385 g, 2,003 mmol) en THF (12 ml) se trató con H_2O (6 ml), seguido de hidróxido de litio monohidrato (0,420 g, 10,02 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a TA durante la noche. La mezcla se trató con EtOAc, se acidificó con HCl 1 M hasta pH 4, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc (1x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (318 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,28 (s, 1 H), 2,40 (m, 1 H), 2,02-1,75 (m, 6 H), 1,59 (m, 2 H).

Una solución de ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (0,217 g, 1,322 mmol) en DCM (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,174 ml, 1,983 mmol), seguido de DMF catalítico (1 gota) y la mezcla se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla se concentró a sequedad, se coevaporó con DCM (1x) y el residuo resultante se disolvió en THF (2 ml), se añadió a una solución en agitación de NH_4OH (~14 M, 2 ml, 28,0 mmol) en THF (2 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a sequedad para proporcionar 4,4-difluorociclohexanocarboxamida (167 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,28 (s, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,00 (m, 2 H), 1,86-1,67 (m, 4 H), 1,57 (m, 2 H).

Una suspensión ligera de 4,4-difluorociclohexanocarboxamida (0,083 g, 0,510 mmol) en DCE (5 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,045 ml, 0,510 mmol), se agitó a TA durante 30 minutos, después se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A6** (0,120 g, 0,425 mmol) y piridina (0,172 ml, 2,126 mmol) en THF (5 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO_3 sat., se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a sequedad. El material resultante se trituró con DCM, el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 4,4-difluoro-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexanocarboxamida (88 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,94 (s, 1 H), 10,91 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,58 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,08 (m, 2 H), 1,98-1,57 (m, 6 H); MS (ESI) m/z : 471,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

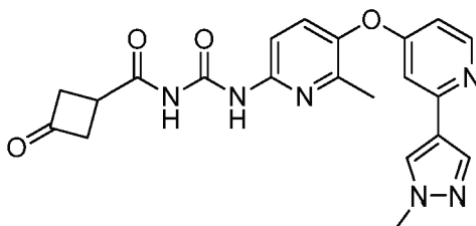


Ejemplo 13: Una suspensión del **ejemplo B1** (0,054 g, 0,427 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,037 ml, 0,427 mmol), se calentó a 83 °C durante 2 h, se enfrió a TA y se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A6** (0,1 g, 0,355 mmol) en THF (4 ml) y piridina (0,144 ml, 1,777 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 2 h, se trató con NaHCO_3 sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron a sequedad, se trituraron con MeCN y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 3,3-dimetil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida (134 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,06 (s, 1 H), 10,69 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,24 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,02-1,87 (m, 4 H), 1,13 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 435,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

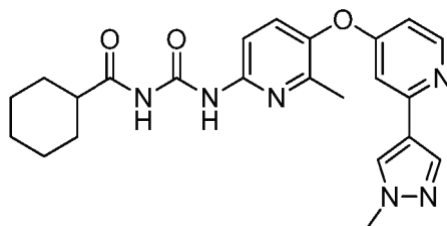


Ejemplo 14: Una solución del **ejemplo B1** (0,028 g, 0,221 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,019 ml, 0,221 mmol), se calentó a 83 °C durante 2 h, se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A7** (0,052 g, 0,184 mmol) y piridina (0,074 ml, 0,921 mmol) en THF (4,0 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se trató con NaHCO_3 sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a sequedad. El material resultante se trató con MeCN y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 3,3-dimetil-N-((6-metil-5-((2-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida (51 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,08 (s, 1 H), 10,70 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz,

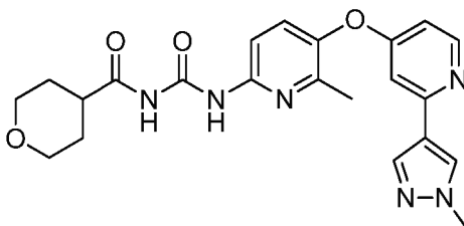
1 H), 7,35 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,98-6,95 (m, 2 H), 3,25 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,02-1,88 (m, 4 H), 1,13 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 436,2 (M+H⁺).



Ejemplo de referencia 15: Una suspensión ligera del **ejemplo B4** (0,055 g, 0,407 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,036 ml, 0,407 mmol), se agitó a TA durante 30 minutos, después se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A6** (0,095 g, 0,339 mmol) y piridina (0,137 ml, 1,696 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a sequedad. Se trituró el material con Et₂O, el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)-3-oxociclobutanocarboxamida (116 mg, 81 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,11 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,42 (m, 1 H), 3,30 (m, 2 H), 3,29 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 421,1 (M+H⁺).

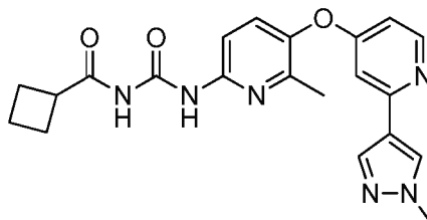


Ejemplo 16: Una solución de ácido ciclohexanocarboxílico (1,00 g, 7,80 mmol) en EtOAc (10 ml) se trató con CDI (1,581 g, 9,75 mmol), se agitó a TA durante 20 minutos, se trató con hidróxido de amonio (5,00 ml, 70,0 mmol) y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar ciclohexanocarboxamida (1,109 g, 112 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,61 (s, 2 H), 2,13 (m, 1 H), 1,89 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,66 (m, 1 H), 1,42 (m, 2 H), 1,24 (m, 3 H). Una solución de ciclohexanocarboxamida (0,260 g, 2,044 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,15 ml, 1,747 mmol), se calentó a 100 °C durante 1,5 h, se enfrió a TA y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (5 ml), se trató gota a gota con una solución del **ejemplo A6** (0,100 g, 0,355 mmol) en DCM (1 ml) y piridina (0,2 ml, 2,483 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se trató con H₂O, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material resultante se suspendió en MeCN y se sonizó brevemente. Se recogió el sólido mediante filtración y se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). El material se suspendió en MeCN/H₂O, se congeló, se liofilizó y se secó al vacío a 80 °C para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)ciclohexanocarboxamida (93 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,05 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,44-2,38 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,84-1,66 (m, 4 H), 1,65-1,57 (m, 1 H), 1,42-1,10 (m, 5 H); MS (ESI) m/z : 435,2 (M+H⁺).



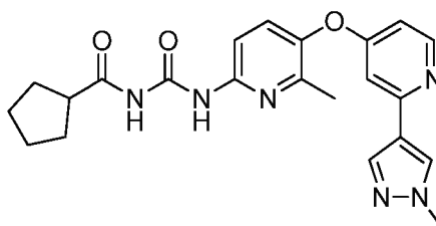
Ejemplo 17: Una solución del **ejemplo B5** (0,103 g, 0,800 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,070 ml, 0,800 mmol) y se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió a una solución del **ejemplo A6** (0,09 g, 0,320 mmol) y TEA (0,129 g, 1,280 mmol) en DCM (2 ml) y se agitó a TA durante la noche.

La mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (88 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,00 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,89-3,87 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,32-3,28 (m, 2 H), 2,70-2,67 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,72 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 1,61-1,58 (m, 2 H); MS (ESI) m/z: 437,2 (M+H⁺).



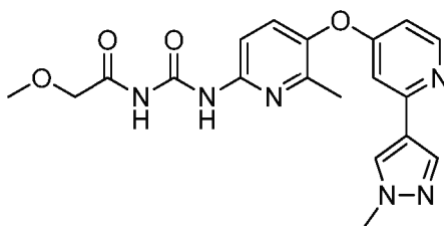
Ejemplo 18: Una solución de ácido ciclobutanocarboxílico (0,75 g, 7,49 mmol) en DCM se trató con cloruro de oxalilo (0,820 ml, 9,36 mmol), seguido de DMF (1 gota) y se agitó a TA durante 2 h. Se añadió la mezcla gota a gota a una solución de NH₄OH (~15 M, 15 ml, ~225 mmol) en THF (15 ml) y se agitó a TA durante la noche. Se eliminó el sólido mediante filtración. Se trató el filtrado con NaCl sólido hasta la saturación, se extrajo con DCM/THF 4:1 (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar ciclobutanocarboxamida (507 mg, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,07 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 2,93 (td, J = 8,5, 1,0 Hz, 1 H), 2,12-2,02 (m, 2 H), 2,01-1,92 (m, 2 H), 1,89-1,77 (m, 1 H), 1,75-1,65 (m, 1 H).

Una solución de ciclobutanocarboxamida (0,042 g, 0,427 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,037 ml, 0,427 mmol), se calentó a 83 °C durante 2 h, se enfrió a TA, se añadió a una solución del **ejemplo A6** (0,1 g, 0,355 mmol) en THF (4 ml) y piridina (0,173 ml, 2,133 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a sequedad. Se trituró el material con MeCN y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida (81 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,04 (s, 1 H), 10,69 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,31 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,26-2,06 (m, 4 H), 1,99-1,88 (m, 1 H), 1,85-1,76 (m, 1 H); MS (ESI) m/z: 407,2 (M+H⁺).

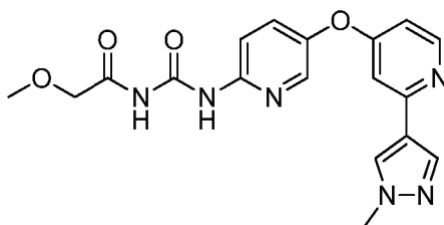


Ejemplo 19: Se añadió gota a gota una solución de cloruro de ciclopentilcarbonilo (0,6 g, 4,53 mmol) en THF (5 ml) y se añadió gota a gota a una solución de NH₄OH (~15 M, 15 ml, ~225 mmol) en THF (15 ml) y se agitó a TA durante la noche. Se saturó la mezcla con NaCl sólido, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar ciclopentanocarboxamida (584 mg, 114 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,18 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 2,53-2,44 (m, 1 H), 1,74-1,65 (m, 2 H), 1,62-1,52 (m, 4 H), 1,50-1,42 (m, 2 H).

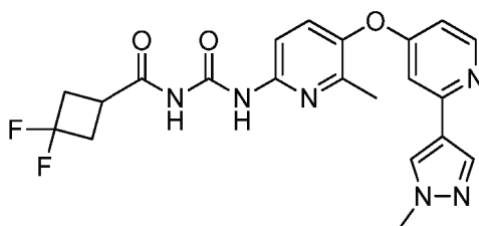
Una solución de ciclopentanocarboxamida (0,048 g, 0,427 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,037 ml, 0,427 mmol), se calentó a 83 °C durante 2 h, se enfrió a TA, se añadió a una solución del **ejemplo A6** (0,1 g, 0,355 mmol) en THF (4 ml) y piridina (0,173 ml, 2,133 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a sequedad. Se trituró el material resultante con MeCN y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el cultivo 1. El filtrado se concentró a sequedad, se trituró nuevamente con MeCN, el sólido se recogió mediante filtración y se combinó con el cultivo 1 para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida (57 mg, 38 %) en forma de un sólido de color rosa claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,06 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,86 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,85 (m, 2 H), 1,74-1,61 (m, 4 H), 1,54 (m, 2 H); MS (ESI) m/z: 421,2 (M+H⁺).



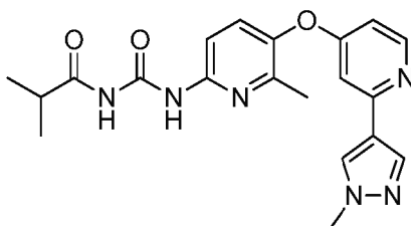
Ejemplo 20: Una suspensión del **ejemplo B6** (0,057 g, 0,640 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,056 ml, 0,640 mmol), se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A6** (0,15 g, 0,533 mmol) y piridina (0,215 ml, 2,67 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con Na₂CO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN, se sonicó y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar 2-metoxi-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)acetamida (152 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,69 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 397,1 (M+H⁺).



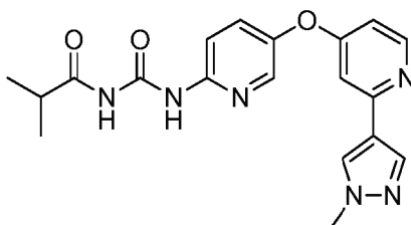
Ejemplo 21: Una suspensión del **ejemplo B6** (0,060 g, 0,673 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,059 ml, 0,673 mmol), se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A2** (0,15 g, 0,561 mmol) y piridina (0,226 ml, 2,81 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con Na₂CO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN, se sonicó y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar 2-metoxi-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)acetamida (186 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,78 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,03 (m, 1 H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 4,11 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 383,1 (M+H⁺).



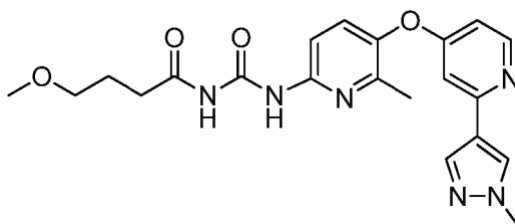
Ejemplo 22: Una solución a 0 °C del **ejemplo 16** (0,10 g, 0,238 mmol) en DCM (20 ml) se trató con DAST (0,157 ml, 1,189 mmol), se calentó a TA, se agitó durante 3 h, después se calentó a 40 °C durante la noche. Se añadió más DAST (0,1 ml) y DCM (10 ml) y se calentó la mezcla a 40 °C durante la noche. Se recogió el sólido mediante filtración, se trató con DCE (5 ml), se calentó a 70 °C durante 3 h y a 55 °C durante la noche. Se recogió el sólido mediante filtración y se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se combinaron las fracciones enriquecidas y se coevaporaron con MeOH, se neutralizó la mezcla acuosa restante con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron a sequedad para proporcionar el cultivo 1. Se concentró a sequedad el filtrado de la filtración de la mezcla de reacción inicial y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar el cultivo 2. Se combinaron ambos cultivos, se trataron con MeCN/H₂O 1:1, se congelaron y se liofilizaron para proporcionar 3,3-difluoro-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida (19 mg, 18 %) en forma de un sólido de color gris claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,98 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H); 7,95 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,20 (m, 1 H), 2,80 (m, 4 H), 2,26 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 443,1 (M+H⁺).



Ejemplo 23: Una suspensión del **ejemplo B7** (0,056 g, 0,640 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,056 ml, 0,640 mmol), se agitó a TA durante 1 h, se calentó a 80 °C durante 1,5 h, se enfrió a TA y se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A6** (0,15 g, 0,533 mmol) en THF (4 ml) y piridina (0,215 ml, 2,67 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante la noche, se trató con Na₂CO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). El material resultante se disolvió en MeCN/H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida (59 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,05 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,43 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z: 395,2 (M+H⁺).

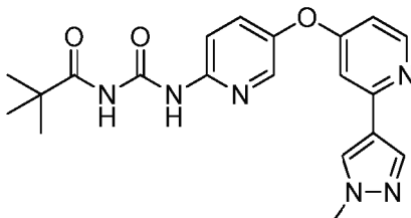


Ejemplo 24: Una suspensión del **ejemplo B7** (0,059 g, 0,673 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,059 ml, 0,673 mmol), se agitó a TA durante 1 h, se calentó a 80 °C durante 2,5 h, se enfrió a TA y se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A2** (0,15 g, 0,561 mmol) en THF (4 ml) y piridina (0,226 ml, 2,81 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante la noche, se trató con Na₂CO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). El material resultante se disolvió en MeCN/H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida (89 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,11 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26-8,25 (m, 2 H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,43 (m, 1 H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z: 381,1 (M+H⁺).

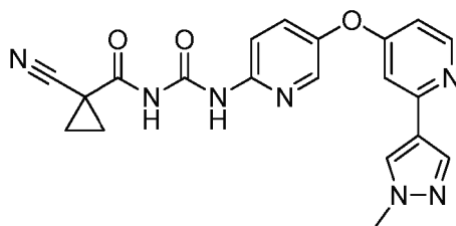


Ejemplo 25: Una solución de 4-metoxibutanoato de metilo (1,0 g, 7,57 mmol) en THF (20 ml) se trató con una solución de LiOH (0,362 g, 15,13 mmol) en H₂O (5 ml) y se agitó a TA durante 16 h. Se concentró a sequedad la mezcla, se acidificó con HCl 2 M, se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido 4-metoxibutanoico (860 mg, 96 %) en forma de un aceite viscoso. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,02 (s, 1 H), 3,28 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 2,21 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 1,69 (m, 2 H). Una solución de ácido 4-metoxibutanoico (0,86 g, 7,28 mmol) en MeCN (30 ml) se trató con EDC (1,814 g, 9,46 mmol) y HOBT (1,449 g, 9,46 mmol), se agitó a TA durante 1 h, después se trató con NH₄OH (~15 M, 0,850 ml, ~12,8 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se saturó con NaCl sólido, se extrajo con THF (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, después salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 4-metoxibutanamida (390 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,22 (s, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 3,26 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 2,05 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,68-1,66 (m, 2 H). Una solución de 4-metoxibutanamida (0,083 g, 0,711 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,062 ml, 0,711 mmol) y se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una solución del

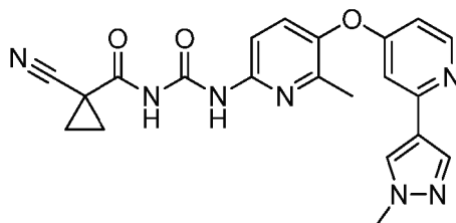
ejemplo A6 (0,1 g, 0,355 mmol) y TEA (0,197 ml, 1,422 mmol) en DCM (2 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM), se disolvió en MeCN/H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar 4-metoxi-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)butanamida (105 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,00 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 6,64 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,33 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 2,44 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,82-1,74 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 425,2 (M+H⁺).



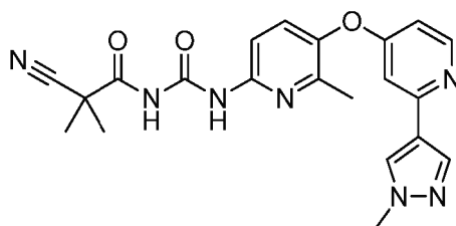
Ejemplo 26: Una suspensión de 2,2,2-trimetilacetamida (0,045 g, 0,449 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,039 ml, 0,449 mmol), se agitó a TA durante 1 h, se calentó a 80 °C durante 2,5 h, después se enfrió a TA y se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A2** (0,10 g, 0,374 mmol) en THF (4 ml) y piridina (0,215 ml, 2,67 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 1 h, se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (2x), los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN, se sonicó y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)pivalamida (106 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,22 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27-8,25 (m, 2 H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z*: 395,2 (M+H⁺).



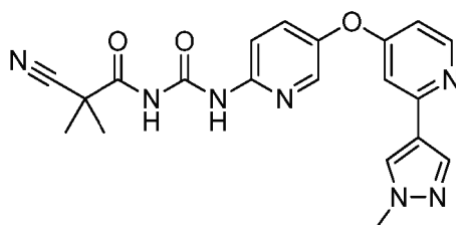
Ejemplo 27: Una suspensión del **ejemplo B8** (0,074 g, 0,673 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,059 ml, 0,673 mmol), se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A2** (0,15 g, 0,561 mmol) y piridina (0,226 ml, 2,81 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener 1-ciano-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)ciclopropanocarboxamida (176 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) *m/z*: 404,1 (M+H⁺).



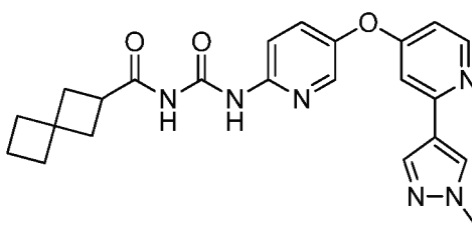
Ejemplo 28: Una suspensión del **ejemplo B8** (0,070 g, 0,640 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,056 ml, 0,640 mmol), se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A6** (0,15 g, 0,533 mmol) y piridina (0,215 ml, 2,67 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener 1-ciano-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)ciclopropanocarboxamida (103 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) *m/z*: 418,1 (M+H⁺).



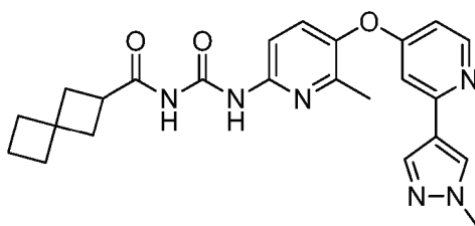
Ejemplo 29: Una suspensión del **ejemplo B9** (0,072 g, 0,640 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,056 ml, 0,640 mmol), se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A6** (0,15 g, 0,533 mmol) y piridina (0,215 ml, 2,67 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con Na₂CO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener 2-ciano-2-metil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)propanamida (93 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,10 (s, 1 H), 10,65 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 1,66 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 420,1 (M+H⁺).



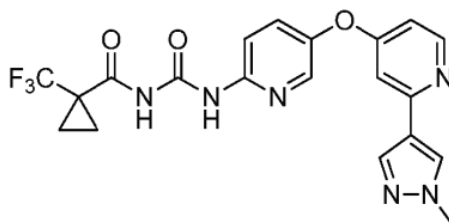
Ejemplo 30: Una suspensión del **ejemplo B9** (0,076 g, 0,673 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,059 ml, 0,673 mmol), se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A2** (0,15 g, 0,561 mmol) y piridina (0,226 ml, 2,81 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con Na₂CO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener 2-ciano-2-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)propanamida (178 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,16 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,04 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 1,66 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 406,1 (M+H⁺).



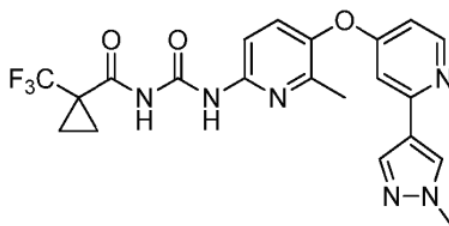
Ejemplo 31: Una solución del **ejemplo B10** (0,060 g, 0,431 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,038 ml, 0,431 mmol), se calentó a 80 °C durante 2 h, se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A2** (0,096 g, 0,359 mmol) y piridina (0,145 ml, 1,796 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM). El material se trató con MeCN y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)espiro[3.3]heptan-2-carboxamida (75 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,07 (s, 1 H), 10,70 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25-8,24 (m, 2 H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,71 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,13 (m, 1 H), 2,15 (d, J = 8,4 Hz, 4 H), 2,01-1,95 (m, 2 H), 1,86 (m, 2 H), 1,77-1,71 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 433,1 (M+H⁺).



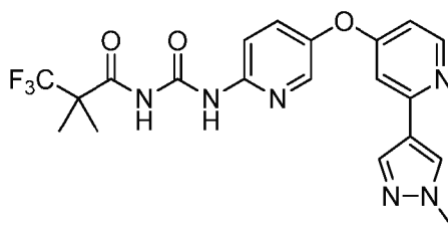
Ejemplo 32: Una solución del **ejemplo B10** (0,060 g, 0,431 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,038 ml, 0,431 mmol), se calentó a 80 °C durante 2 h, se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A6** (0,101 g, 0,359 mmol) y piridina (0,145 ml, 1,796 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM). El material se trató con MeCN y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)espiro[3.3]heptan-2-carboxamida (78 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,02 (s, 1 H), 10,68 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,59 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,12 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,15 (d, J = 8,3 Hz, 4 H), 2,00-1,96 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,77-1,70 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 447,2 (M+H⁺).



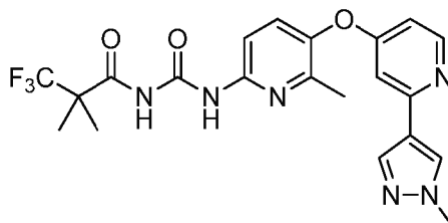
Ejemplo 33: Una solución del **ejemplo B11** (0,060 g, 0,392 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,034 ml, 0,392 mmol), se calentó a 80 °C durante 2 h, se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A2** (0,087 g, 0,327 mmol) y piridina (0,132 ml, 1,633 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN, el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarbamoil (127 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,80 (s, 1 H), 10,62 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,73 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 1,61 (m, 2 H), 1,38 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 447,1 (M+H⁺).



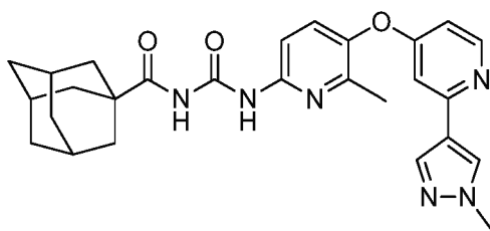
Ejemplo 34: Una solución del **ejemplo B11** (0,06 g, 0,392 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,041 ml, 0,470 mmol), se calentó a 80 °C durante 2 h, se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A6** (0,110 g, 0,392 mmol) y piridina (0,158 ml, 1,959 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN, el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarbamoil (124 mg, 69%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,75 (s, 1 H), 10,54 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,59 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 1,62 (m, 2 H), 1,38 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 461,1 (M+H⁺).



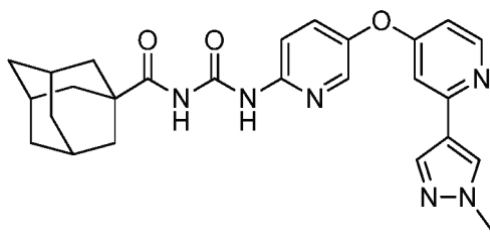
Ejemplo 35: Una solución del **ejemplo B12** (0,060 g, 0,387 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,034 ml, 0,387 mmol), se calentó a 80 °C durante 2 h, se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A2** (0,086 g, 0,322 mmol) y piridina (0,130 ml, 1,612 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN, el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (101 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,84-10,67 (m a, 2 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,03 (m, 1 H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 1,49 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 449,1 (M+H⁺).



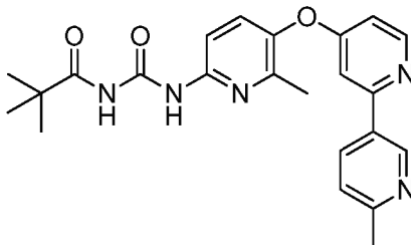
Ejemplo 36: Una solución del **ejemplo B12** (0,060 g, 0,387 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,041 ml, 0,464 mmol), se calentó a 80 °C durante 2 h, se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A6** (0,109 g, 0,387 mmol) y piridina (0,156 ml, 1,934 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN, el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (77 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,77 (s, 1 H), 10,69 (m a, 1 H), 8,34 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,86 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,49 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 463,1 (M+H⁺).



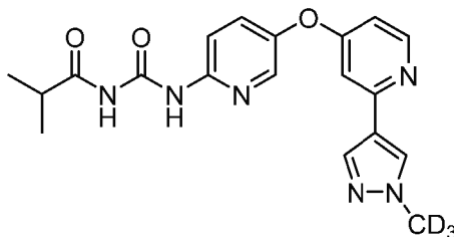
Ejemplo 37: Una solución del **ejemplo B13** (0,150 g, 0,837 mmol) en dioxano (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,150 g, 1,182 mmol), se calentó a 100 °C durante 2 h, se enfrió a TA y se concentró a sequedad. El residuo se trató con una solución del **ejemplo A6** (0,150 g, 0,533 mmol) y piridina (0,080 g, 1,011 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó a TA durante 2 días. La mezcla se concentró a sequedad, se trató el residuo con MeCN y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)adamantan-1-carboxamida (200 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,18 (s, 1 H), 10,32 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 1,98 (m, 3 H), 1,89 (m, 6 H), 1,66 (m, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 487,2 (M+H⁺).



Ejemplo 38: Una solución del **ejemplo B13** (0,150 g, 0,837 mmol) en dioxano (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,150 g, 1,182 mmol), se calentó a 100 °C durante 2 h, se enfrió a TA y se concentró a sequedad. El residuo se trató con una solución del **ejemplo A2** (0,150 g, 0,561 mmol) y piridina (0,080 g, 1,011 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó a TA durante 2 días. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)adamantan-1-carboxamida (80 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,24 (s, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25-8,24 (m, 2 H), 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 1,98 (m, 3 H), 1,89 (m, 6 H), 1,66 (m, 6 H); MS (ESI) m/z: 473,2 (M+H⁺).



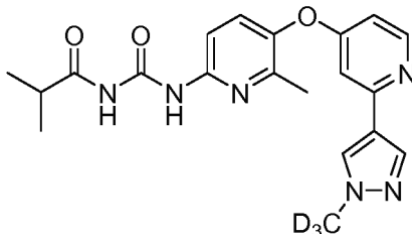
Ejemplo 39: Una suspensión del **ejemplo C1** (0,20 g, 0,551 mmol), **ejemplo C2** (0,254 g, 1,158 mmol) y NaHCO₃ sat. (1,1 ml) en dioxano (4,4 ml) se purgó con Ar con sonicación, se trató con Pd(PPh₃)₄ (0,064 g, 0,055 mmol), se purgó nuevamente con Ar, se calentó a 80 °C durante 3 h, después a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se purificó adicionalmente el material mediante cromatografía de gel de sílice en fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se combinaron las fracciones puras y se concentraron a presión reducida. Se neutralizó el residuo acuoso con Na₂CO₃ sat. y el sólido se recogió mediante filtración, se disolvió en MeCN/H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar N-((6-metil-5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (150 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,15 (s, 1 H), 10,39 (s, 1 H), 9,08 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,91 (m, 1 H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,20 (s, 9 H); MS (ESI) m/z: 420,2 (M+H⁺).



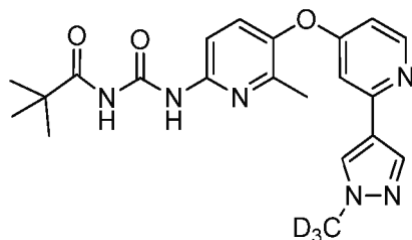
Ejemplo 40: Una suspensión del **ejemplo A9** (1,103 g, 4,97 mmol), **ejemplo C3** (1,05 g, 4,97 mmol), K₂CO₃ (1,375 g, 9,95 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,200 g, 0,173 mmol) en dioxano (20 ml) y H₂O (4 ml) se calentó en atmósfera de argón a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad y se trató con DCM. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y se lavaron con DCM y THF. El filtrado se concentró combinado a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 5-((2-(1-(trideuterometil)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (290 mg, 22 %) en forma de un sólido de color rosa. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,30 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,56 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 5,99 (s, 2 H); MS (ESI) m/z: 271,1 (M+H⁺).

Una suspensión del **ejemplo B7** (0,077 g, 0,888 mmol) en DCE (5,5 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,078 ml, 0,888 mmol), se agitó a TA durante 1 h, se calentó a 80 °C durante 1,5 h, se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución de 5-((2-(1-(trideuterometil)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (0,200 g, 0,740 mmol) y piridina (0,299 ml, 3,70 mmol) en THF (8 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con Na₂CO₃

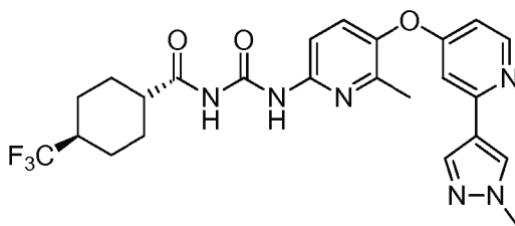
sat., se extrajo con EtOAc (6x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se disolvió el material en MeCN/H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar N-((5-((2-(1-(trideuterometil)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida (199 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,10 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25-8,24 (m, 2 H), 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 2,66 (m, 1 H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z: 384,2 (M+H⁺).



Ejemplo 41: Una suspensión del **ejemplo B7** (0,074 g, 0,844 mmol) en DCE (5,25 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,074 ml, 0,844 mmol), se agitó a TA durante 1 h, se calentó a 80 °C durante 1,5 h, se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A10** (0,200 g, 0,703 mmol) y piridina (0,284 ml, 3,52 mmol) en THF (8 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con Na₂CO₃ sat., se extrajo con EtOAc (6x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se disolvió el material en MeCN/H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-(trideuterometil)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida (202 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,04 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,59 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z: 398,2 (M+H⁺).

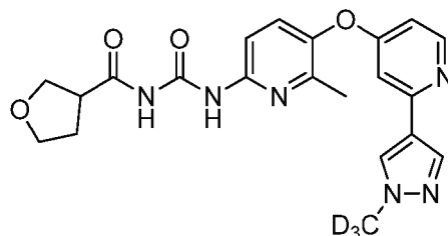


Ejemplo 42: Una mezcla del **ejemplo C1** (0,18 g, 0,496 mmol), **ejemplo C3** (0,115 g, 0,546 mmol) y K₂CO₃ (0,206 g, 1,488 mmol) en dioxano (4 ml) y H₂O (1 ml) se purgó con Ar, se trató con Pd(PPh₃)₄ (0,029 g, 0,025 mmol), se purgó nuevamente con Ar y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con salmuera, se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). El material se trató con MeCN/H₂O 1:1, se congeló, se liofilizó y se trató el sólido resultante con MeCN, el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-(trideuterometil)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (110 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,16 (s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS (ESI) m/z: 412,2 (M+H⁺).

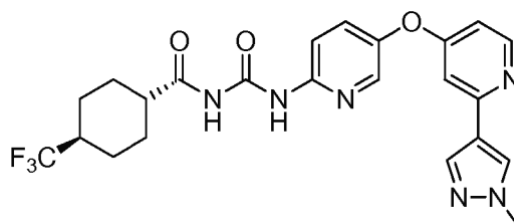


Ejemplo 43: Una mezcla del **ejemplo B14** (0,190 g, 0,97 mmol) en DCE (4,8 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,125 ml, 1,46 mmol), se agitó a TA durante 5 minutos, se calentó a 80 °C durante 1 h, se enfrió a TA, se añadió a una solución del **ejemplo A6** (0,200 g, 0,711 mmol) y piridina (0,057 ml, 0,711 mmol) en DCE (5 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con H₂O, las capas se separaron, se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. El material se suspendió en MeCN, se sonicó, el sólido se recogió mediante filtración, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) y se

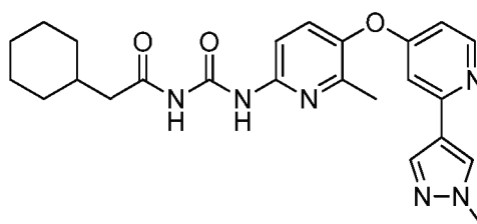
secó bien para proporcionar trans-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxamida (85 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,98 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,40 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,94 (m, 4 H), 1,71-1,59 (m, 1 H), 1,52-1,40 (m, 2 H), 1,29-1,17 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 503,2 (M+H⁺).



Ejemplo 44: Una solución del **ejemplo B3** (0,970 g, 8,43 mmol) en dioxano (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,400 g, 3,15 mmol), se calentó a 100 °C durante 1 h, se enfrió a TA, se concentró a sequedad, se disolvió en DCM (15 ml), se añadió a una solución del **ejemplo A10** (0,470 g, 1,653 mmol) y piridina (0,392 g, 4,96 mmol) en DCM (8 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (THF/DCM) y se purificó nuevamente mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-(trideuterometil)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (98 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco amorfo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,96 (s, 1 H), 10,93 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,87 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 3,79-3,73 (m, 2 H), 3,67 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,07 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 426,2 (M+H⁺).

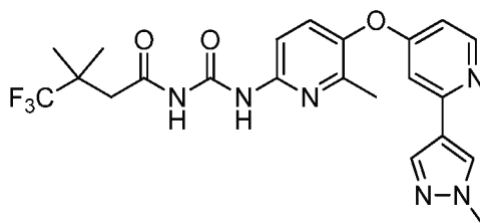


Ejemplo 45: Una mezcla del **ejemplo B14** (0,190 g, 0,97 mmol) en DCE (4,8 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,125 ml, 1,46 mmol), se agitó a TA durante 5 minutos, se calentó a 80 °C durante 1 h, se enfrió a TA, se añadió a una solución del **ejemplo A2** (0,200 g, 0,748 mmol) y piridina (0,060 ml, 0,748 mmol) en DCE (5 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con H₂O, las capas se separaron, se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. El material se suspendió en MeCN y se soncó brevemente. Se recogió el sólido mediante filtración, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc) para proporcionar trans-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxamida (64 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,04 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25-8,23 (m, 2 H), 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,30 (m, 1 H), 1,93 (m, 4 H), 1,69-1,59 (m, 1 H), 1,46 (m, 2 H), 1,28-1,15 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 489,2 (M+H⁺).

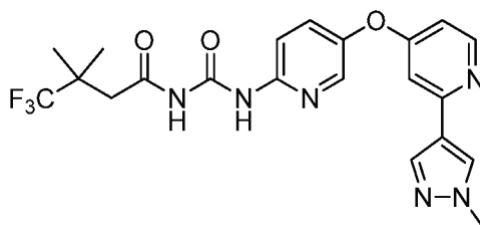


Ejemplo 46: Se añadió cloruro de ciclohexilacetilo (1 ml, 6,52 mmol) a una solución de NH₄OH (~15 M, 5 ml, ~75 mmol) en EtOAc (5 ml) y NaHCO₃ sat. (5 ml) y se agitó a TA durante 20 minutos. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 2-ciclohexilacetamida (481 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. Una mezcla de 2-ciclohexilacetamida (0,151 g, 1,066 mmol) en DCE (5 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,15 ml, 1,747 mmol), se calentó a 80 °C durante 0,5 h, se enfrió a TA, se concentró a sequedad, se disolvió en

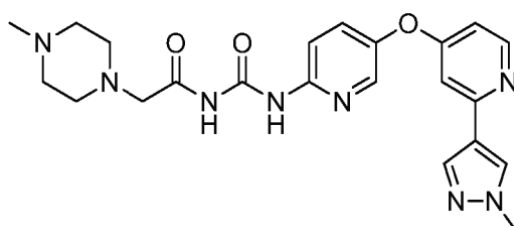
DCM (5 ml), se añadió a una solución del **ejemplo A6** (0,200 g, 0,711 mmol) y piridina (0,100 ml, 1,244 mmol) en DCM (1 ml) y se agitó a TA durante 0,5 h. La mezcla se trató con H₂O, las capas se separaron, se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc) para proporcionar 2-ciclohexil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoi)acetamida (218 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,05 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,27 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,74 (m, 1 H), 1,69-1,56 (m, 5 H), 1,27-1,08 (m, 3 H), 1,00-0,89 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 449,2 (M+H⁺).



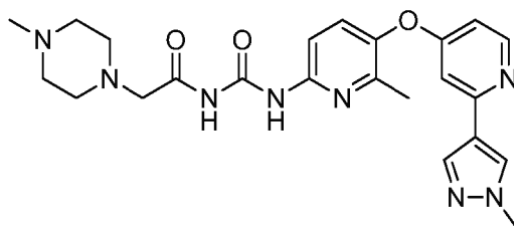
Ejemplo 47: Una solución del **ejemplo B15** (0,07 g, 0,414 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,036 ml, 0,414 mmol) y se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió a una solución del **ejemplo A6** (0,090 g, 0,318 mmol) y piridina (0,154 ml, 1,910 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se purificó adicionalmente el material mediante cromatografía de gel de sílice en fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se combinaron las fracciones puras y se concentraron a presión reducida. Se neutralizó el residuo acuoso con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. Se disolvió el material en MeCN, se trató con H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoi)butanamida (26 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,01 (s, 1 H), 10,92 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,62 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,24 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 477,1 (M+H⁺).



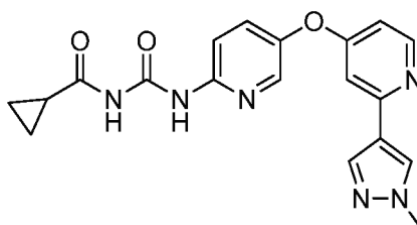
Ejemplo 48: Una solución del **ejemplo B15** (0,07 g, 0,414 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,036 ml, 0,414 mmol) y se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió a una solución del **ejemplo A2** (0,085 g, 0,318 mmol) y piridina (0,154 ml, 1,910 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se purificó adicionalmente el material mediante cromatografía de gel de sílice en fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %), los orgánicos se eliminaron a presión reducida y se neutralizó el residuo acuoso con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. Se disolvió el material en MeCN, se trató con H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoi)butanamida (13 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,02 (s, 1 H), 10,99 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27-8,25 (m, 2 H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,63 (s, 2 H), 1,24 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 463,1 (M+H⁺).



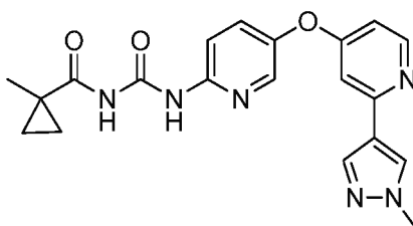
Ejemplo 49: Una solución del **ejemplo A2** (0,15 g, 0,561 mmol) en THF (3 ml) se trató con TEA (0,114 g, 1,122 mmol) e isocianato de 2-cloroacetilo (0,107 g, 0,898 mmol), se agitó a TA durante 2 h, se trató con N-metilpiperazina (0,112 g, 1,122 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se agitó durante varios minutos, los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (NH₄OH/MeOH/DCM). El material se suspendió en 2:1 EtOAc/DCM y se eliminó el sólido mediante filtración y se desechó. El filtrado se concentró a sequedad y se trató con EtOAc/Hex 3:2. Se sonicó brevemente la mezcla. Se recogió el sólido mediante filtración, se disolvió en MeCN/H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (76 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,88 (s, 1 H), 10,48 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27-8,24 (m, 2 H), 8,07-8,00 (m, 1 H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,22 (s, 2 H), 2,51 (m, 4 H), 2,35 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 451,2 (M+H⁺).



Ejemplo 50: Una solución del **ejemplo A6** (0,15 g, 0,533 mmol) en THF (4 ml) se trató con TEA (0,108 g, 1,066 mmol) y acetilisocianato de 2-cloro (0,096 g, 0,800 mmol), se agitó a TA durante 2 h, se trató con N-metilpiperazina (0,107 g, 1,066 mmol) y se agitó a TA durante 20 h. La mezcla se concentró a sequedad, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (NH₄OH/MeOH/DCM), se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice en fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se neutralizaron las fracciones combinadas con NaHCO₃ sat., se trataron con NaCl sólido y se extrajeron con THF (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad, se disolvieron en MeCN/H₂O, se congelaron y se liofilizaron para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (26 mg, 10,5 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 465,2 (M+H⁺).

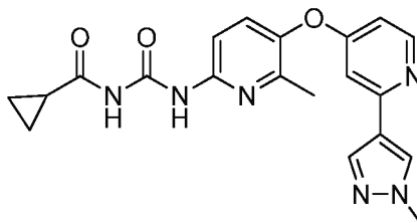


Ejemplo 51: Una solución de cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,200 g, 1,913 mmol) en dioxano (10 ml) se trató con cianato de plata (0,280 g, 1,871 mmol) y se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con el **ejemplo A2** (0,250 g, 0,935 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, el filtrado se concentró a sequedad y se trituró el residuo resultante con MeCN para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida (323 mg, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,19 (s, 1 H), 11,10 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 1,88 (m, 1 H), 0,93 (t, J = 5,7 Hz, 4 H); MS(ESI) *m/z*: 379,1 (M+H⁺).

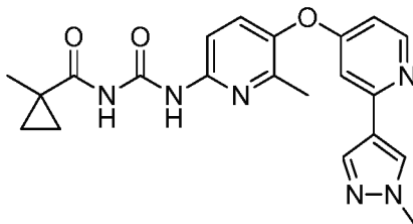


Ejemplo 52: Una solución de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (0,300 g, 3,00 mmol) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,571 g, 4,49 mmol), seguido de una cantidad catalítica de DMF (0,022 g, 0,300 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad, se disolvió en dioxano (10 ml), se trató con cianato de plata (0,280 g, 1,871 mmol) y se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con el **ejemplo A2** (0,250 g, 0,935 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, el

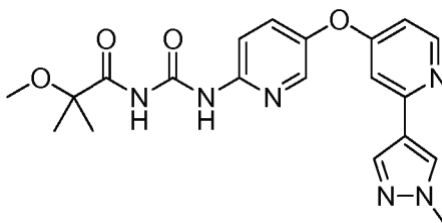
filtrado se concentró a sequedad y se trituró el residuo resultante con MeCN para proporcionar 1-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida (251 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,24 (s, 1 H), 10,06 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26-8,24 (m, 2 H), 8,07 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,73 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 1,35 (s, 3 H), 1,20 (m, 2 H), 0,75 (m, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 393,1 (M+H⁺).



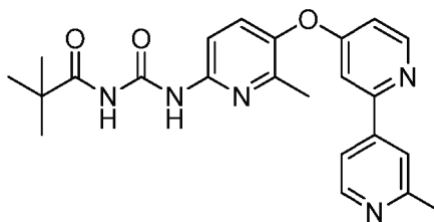
Ejemplo 53: Una solución de cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,200 g, 1,913 mmol) en dioxano (10 ml) se trató con cianato de plata (0,300 g, 2,002 mmol) y se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con el **ejemplo A6** (0,120 g, 0,427 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se enjuagaron con THF y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida (53 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,17 (s, 1 H), 11,05 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,91 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 0,92 (m, 4 H); MS(ESI) *m/z*: 393,1 (M+H⁺).



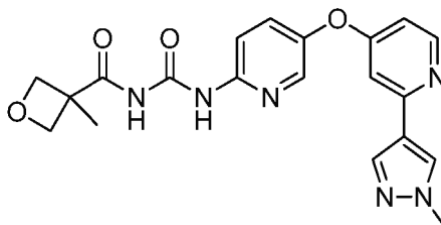
Ejemplo 54: Una solución de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (0,200 g, 1,998 mmol) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,200 g, 1,576 mmol), seguido de una cantidad catalítica de DMF (3,90 mg, 0,053 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad, se disolvió en dioxano (10 ml), se trató con cianato de plata (0,160 g, 1,066 mmol) y se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con el **ejemplo A6** (0,150 g, 0,533 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se enjuagaron con THF y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para proporcionar 1-metil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida (80 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,19 (s, 1 H), 10,05 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 1,35 (s, 3 H), 1,19 (m, 2 H), 0,75 (m, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 407,2 (M+H⁺).



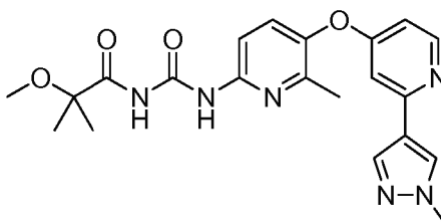
Ejemplo 55: Una solución del **ejemplo B16** (0,200 g, 0,994 mmol) y el **ejemplo A2** (0,166 g, 0,621 mmol) en dioxano (4 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (0,065 ml, 0,621 mmol) y se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). El material resultante se disolvió en MeCN/H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (114 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,81 (s, 1 H), 10,23 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27-8,24 (m, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 1,35 (s, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 411,2 (M+H⁺).



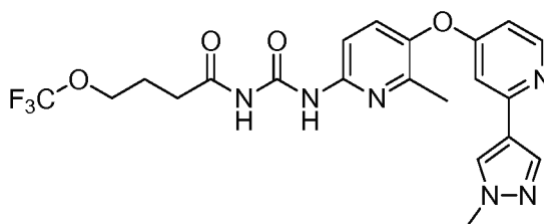
Ejemplo 56: Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,034 g, 0,332 mmol) en DCE (1,4 ml) se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,032 ml, 0,360 mmol), después se agitó durante 0,5 h a TA, se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una solución del **ejemplo A11** (0,081 g, 0,277 mmol) y piridina (0,112 ml, 1,385 mmol) en THF (1,4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). El material resultante se disolvió en MeCN y H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar N-((6-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (39 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,16 (s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,94-7,88 (m, 2 H), 7,80 (m, 1 H), 7,68-7,65 (m, 2 H), 6,88 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z: 420,2 (M+H⁺).



Ejemplo 57: Una solución de ácido 3-metiloxetan-3-carboxílico (0,400 g, 3,44 mmol) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,400 g, 3,15 mmol), seguido de una cantidad catalítica de DMF (6,84 mg, 0,094 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. Se añadió cianato de plata (0,500 g, 3,34 mmol), se sonicó la mezcla durante 10 minutos, se trató con el **ejemplo A2** (0,250 g, 0,935 mmol) y se sonicó durante otros 10 minutos. Se añadió MeCN (10 ml), se calentó la mezcla a 60 °C durante 1 h, se enfrió a TA. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se enjuagaron con DCM, después THF, el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 3-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)oxetan-3-carboxamida (82 mg, 19 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,97 (s, 1 H), 10,91 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 4,80 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 4,31 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 1,60 (s, 3 H); MS(ESI) m/z: 409,1 (M+H⁺).



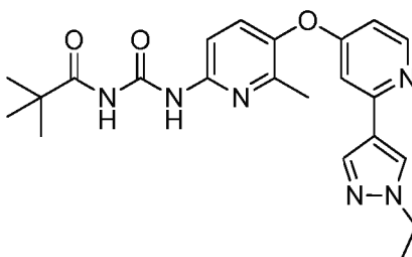
Ejemplo 58: Una solución del **ejemplo B16** (0,200 g, 0,994 mmol) y el **ejemplo A6** (0,112 g, 0,398 mmol) en dioxano (4 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (0,041 ml, 0,398 mmol), se calentó a 80 °C durante 4 h, después se enfrió a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc). Se disolvió el material en 1:1 MeCN/H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar 2-metoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (84 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,78 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 1,35 (s, 6 H); MS(ESI) m/z: 424,9 (M+H⁺).



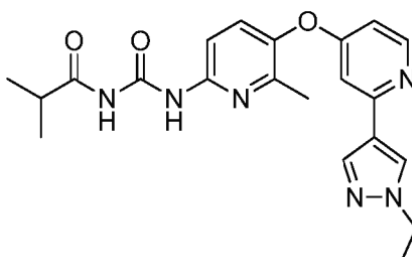
Ejemplo 59: Una mezcla de ácido 4-(trifluorometoxi)butanoico (1,0 g, 5,81 mmol) y HOBt (1,157 g, 7,55 mmol) en MeCN (20 ml) se trató con EDC (1,448 g, 7,55 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. Se añadió hidróxido de amonio (~15 M, 0,7 ml, ~10,5 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 20 h. La mezcla se trató con Et₂O, agua y salmuera, las capas se separaron y se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 4-(trifluorometoxi)butanamida (1,024 g, 103 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,30 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 4,04 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,13 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 1,82 (m, 2 H).

Una mezcla a -78 °C de 4-(trifluorometoxi)butanamida (175 mg, 1,023 mmol) en THF (5 ml) se trató gota a gota con LiHMDS (1,0 M en THF, 1,33 ml, 1,33 mmol), se agitó durante 0,5 h, se trató gota a gota con una solución de clorofornio de isopropenilo (0,129 ml, 1,176 mmol) en THF (1 ml). Se dejó calentar la mezcla a TA, se trató con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar (4-(trifluorometoxi)butanoil)carbarnato de prop-1-en-2-ilo (100 % de rendimiento supuesto).

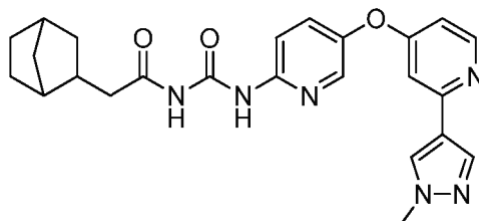
Una mezcla de (4-(trifluorometoxi)butanoil)carbarnato de prop-1-en-2-ilo (261 mg, 1,023 mmol) y el **ejemplo A6** (180 mg, 0,639 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (54 mg, 0,639 mmol) y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con 0,1 % de TFA). Se concentraron las fracciones puras combinadas para retirar los orgánicos y se neutralizó la mezcla acuosa resultante con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en MeCN, se trató con agua, se congeló y se liofilizó para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-4-(trifluorometoxi)butanamida (38 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,92 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 4,11 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,53 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,95 (t, J = 6,8 Hz, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 479,2 (M+H⁺).



Ejemplo 60: Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,053 g, 0,528 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,046 ml, 0,528 mmol), se calentó a 80 °C durante 0,5 h, se enfrió a TA y se trató gota a gota con una solución del **ejemplo A12** (0,12 g, 0,406 mmol) y piridina (0,164 ml, 2,032 mmol) en THF (3 ml). Se agitó la mezcla a TA durante la noche, se trató con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (4x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc). El residuo se disolvió en 1:1 MeCN/H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar N-((5-((2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)pivalamida (124 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,15 (s, 1 H), 10,39 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,91 (m, 1 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 4,12 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) *m/z*: 423,2 (M+H⁺).

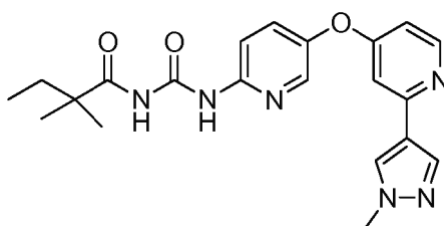


Ejemplo 61: Una solución del **ejemplo B7** (0,046 g, 0,528 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,046 ml, 0,528 mmol), se calentó a 80 °C durante 0,5 h, después se enfrió a TA y se trató gota a gota con una solución del **ejemplo A12** (0,12 g, 0,406 mmol) y piridina (0,164 ml, 2,032 mmol) en THF (3 ml). Se agitó la mezcla a TA durante la noche, se trató con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (4x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc). El residuo se disolvió en MeCN/H₂O 1:1, se congeló y se liofilizó para proporcionar N-((5-((2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)isobutiramida (89 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,05 (s, 1 H), 10,83 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 4,12 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,66-2,65 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 409,2 (M+H⁺).

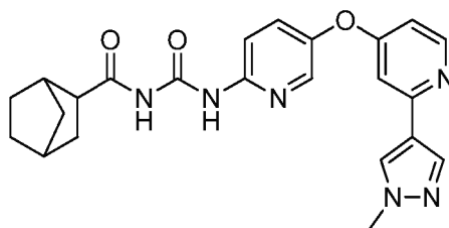


Ejemplo 62: Una solución de ácido 2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)acético (0,50 g, 3,24 mmol) en DCM (30 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,426 ml, 4,86 mmol), seguido de una cantidad catalítica de DMF (1 gota) y se agitó a TA durante 2 h. Se añadió gota a gota una solución de NH₄OH (~15 M, 2 ml, ~30 mmol) en THF (5 ml) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad y se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad para proporcionar 2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)acetamida (480 mg, 97 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,19 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 2,14 (s, 1 H), 1,91 (m, 3 H), 1,75 (m, 1 H), 1,35 (m, 4 H), 1,11 (m, 4 H); MS(ESI) *m/z*: 154,2 (M+H⁺).

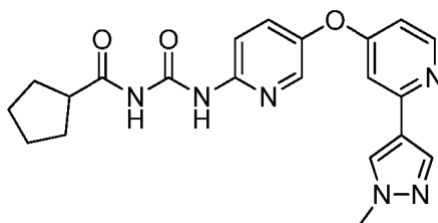
Una suspensión de 2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)acetamida (0,069 g, 0,449 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,039 ml, 0,449 mmol) y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A2** (0,10 g, 0,374 mmol) y piridina (0,151 ml, 1,871 mmol) en THF (3 ml) y se agitó a TA durante 3 días. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc, MeOH/DCM). El material se trató con MeCN, el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-((5-((2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)acetamida (138 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,10 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26-8,25 (m, 2 H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,36 (dd, J = 14,7, 7,8 Hz, 1 H), 2,23 (dd, J = 14,7, 7,8 Hz, 1 H), 2,21 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,45-1,38 (m, 3 H), 1,31 (m, 1 H), 1,11-1,07 (m, 4 H); MS(ESI) *m/z*: 447,3 (M+H⁺).



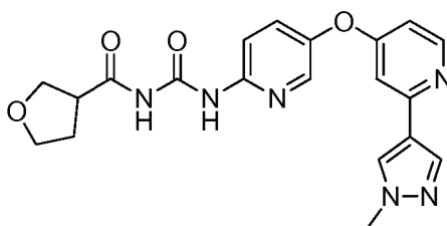
Ejemplo 63: Una suspensión del **ejemplo B17** (0,052 g, 0,449 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,039 ml, 0,449 mmol) y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA y se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A2** (0,10 g, 0,374 mmol) y piridina (0,151 ml, 1,871 mmol) en THF (3 ml) y se agitó a TA durante 3 días. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc, MeOH/DCM). El material se trató con MeCN y el sólido de color blanco se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 2,2-dimetil-N-((5-((2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)butanamida (104 mg, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,25 (s, 1 H), 10,4 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 1,64 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,17 (s, 6 H), 0,78 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 409,2 (M+H⁺).



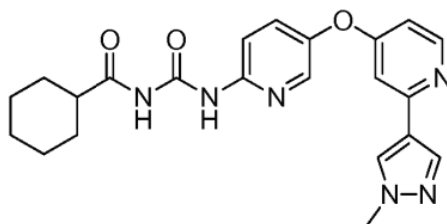
Ejemplo 64: Una solución de ácido endo-norbornan-2-carboxílico (0,200 g, 1,427 mmol) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,200 g, 1,576 mmol), seguido de DMF catalítico (5,47 mg, 0,075 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con DCM (10 ml) y cianato de plata (0,250 g, 1,668 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. Se añadió el **ejemplo A2** (0,200 g, 0,748 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con DCM y THF y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex). El material resultante se trató con MeOH y se recogieron los sólidos mediante filtración y se secaron al vacío para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida (185 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,15 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 2 H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,91-2,86 (m, 1 H), 2,63 (s, 1 H), 2,21 (s, 1 H), 1,45-1,38 (m, 8 H); MS(ESI) m/z: 433,2 (M+H⁺).



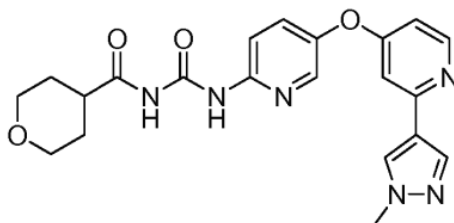
Ejemplo 65: Una solución de cloruro de ciclopentanocarbonilo (0,400 g, 3,02 mmol) en DCM (10 ml) se trató con cianato de plata (0,500 g, 3,34 mmol), se agitó a TA durante 4 h, se trató con el **ejemplo A2** (0,300 g, 1,122 mmol) y se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con DCM y THF y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se trató con MeCN y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida (310 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,11 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 2 H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,84 (m, 1 H), 1,83 (m, 2 H), 1,63-1,60 (m, 6 H); MS(ESI) m/z: 407,2 (M+H⁺).



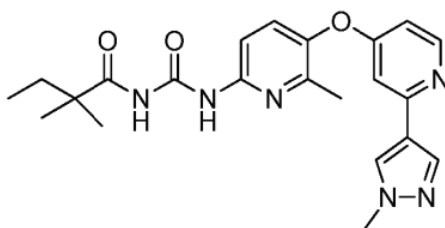
Ejemplo 66: Una solución de ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (0,400 g, 3,44 mmol) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,450 g, 3,55 mmol), seguido de DMF catalítico (8,20 mg, 0,112 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad, se disolvió en DCM (10 ml), se trató con cianato de plata (0,550 g, 3,67 mmol), se agitó durante 2 h, se trató con el **ejemplo A2** (0,300 g, 1,122 mmol) y se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con DCM y THF y el filtrado se concentró a sequedad. El material se trató con MeCN y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (115 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,98 (s, 2 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26-8,24 (m, 2 H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,73 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,92 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,77-3,75 (m, 2 H), 3,67 (q, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,21-3,19 (m, 1 H), 2,08-2,06 (m, 2 H); MS(ESI) m/z: 409,2 (M+H⁺).



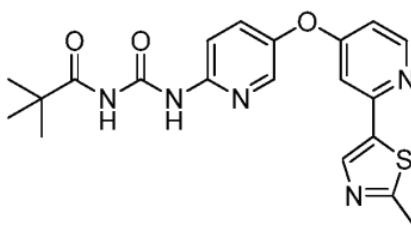
Ejemplo 67: Una solución de carbonilcloruro de ciclohexano (0,400 g, 2,73 mmol) en DCM (10 ml) se trató con cianato de plata (0,500 g, 3,34 mmol), se agitó a TA durante 4 h, se trató con el **ejemplo A2** (0,300 g, 1,122 mmol) y se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con DCM y THF y el filtrado se concentró a sequedad. El material se trató con MeCN, el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexanocarboxamida (308 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,11 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s a, 2 H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,41 (s, 1 H), 1,76-1,70 (m, 5 H), 1,31-1,25 (m, 5 H); MS(ESI) m/z: 421,2 (M+H⁺).



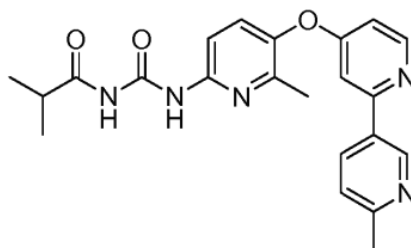
Ejemplo 68: Una solución de ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (0,400 g, 3,07 mmol) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,450 g, 3,55 mmol), seguido de DMF catalítico (8,20 mg, 0,112 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad, el residuo se disolvió en DCM (10 ml), se trató con cianato de plata (0,550 g, 3,67 mmol), se agitó a TA durante 2 h, se trató con el **ejemplo A2** (0,300 g, 1,122 mmol) y se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con DCM y THF y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se trató con MeCN y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (170 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,05 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26-8,24 (m, 2 H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,88 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,31 (m, 2 H), 2,68 (t, J = 11,3 Hz, 1 H), 1,71 (d, J = 13,0 Hz, 2 H), 1,64-1,60 (m, 2 H); MS(ESI) m/z: 423,2 (M+H⁺).



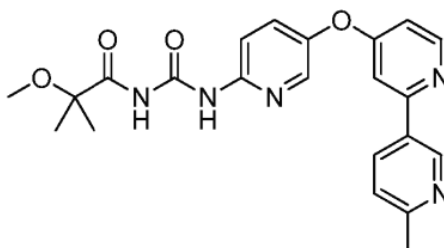
Ejemplo 69: Una suspensión del **ejemplo B17** (0,049 g, 0,427 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,037 ml, 0,427 mmol) y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A6** (0,10 g, 0,355 mmol) y piridina (0,143 ml, 1,777 mmol) en THF (3 ml) y se agitó a TA durante 3 días. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). El material se trató con MeCN, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar 2,2-dimetil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)butanamida (130 mg, 86 %) en forma de un sólido de color melocotón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,19 (s, 1 H), 10,37 (s a, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,92 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,63 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,17 (s, 6 H), 0,78 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); MS(ESI) m/z: 423,2 (M+H⁺).



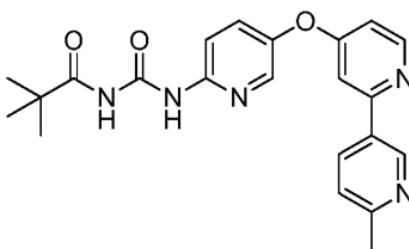
Ejemplo 70: Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,038 g, 0,375 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,033 ml, 0,375 mmol), se agitó durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió a una mezcla del **ejemplo A13** (0,082 g, 0,288 mmol) y piridina (0,140 ml, 1,730 mmol) en dioxano (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El residuo se trató con MeCN, el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (75 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,22 (s, 1 H), 10,43 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) *m/z*: 412,2 (M+H⁺).



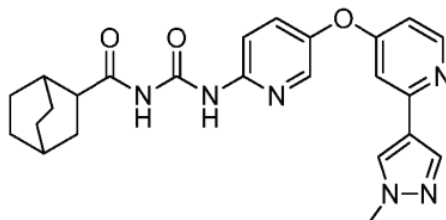
Ejemplo 71: Una solución del **ejemplo B7** (0,036 g, 0,410 mmol) en DCE (1,7 ml) se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,039 ml, 0,445 mmol), se agitó a TA durante 0,5 h, después se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió a una solución del **ejemplo A14** (0,1 g, 0,342 mmol) y piridina (0,138 ml, 1,710 mmol) en THF (1,7 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. Se trató el aceite resultante con MeCN y el sólido se recogió mediante filtración. Se trituró nuevamente el sólido con MeCN y se recogió mediante filtración para proporcionar N-((6-metil-5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida (30 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,05 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 9,09 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 406,2 (M+H⁺).



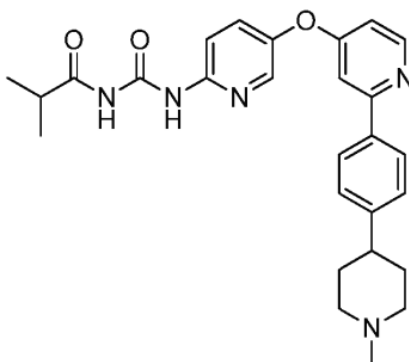
Ejemplo 72: Una solución del **ejemplo B16** (0,200 g, 0,994 mmol) y el **ejemplo A15** (0,111 g, 0,398 mmol) en dioxano (4 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (0,041 ml, 0,398 mmol), se calentó a 80 °C durante 4 h, después se enfrió a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se disolvió el aceite resultante en MeCN/H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar 2-metoxi-2-metil-N-((5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (75 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,80 (s, 1 H), 9,10 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,30-8,26 (m, 2 H), 8,03 (m, 1 H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,89 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 1,35 (s, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 422,2 (M+H⁺).



Ejemplo 73: Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,044 g, 0,431 mmol) en DCE (1,8 ml) se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,041 ml, 0,467 mmol), se agitó a TA durante 0,5 h, después se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió a una solución del **ejemplo A15** (0,1 g, 0,359 mmol) y piridina (0,145 ml, 1,797 mmol) en THF (1,8 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se trató el sólido resultante con MeCN, el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (33 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,22 (s, 1 H), 10,44 (m, 1 H), 9,10 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,29-8,26 (m, 2 H), 8,09 (m, 1 H), 7,77 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,89 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) *m/z*: 406,2 (M+H⁺).



Ejemplo 74: Una solución de ácido biciclo(2.2.2)octan-2-carboxílico (0,100 g, 0,648 mmol) en DCM (6 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,100 g, 0,788 mmol), seguido de DMF catalítico (4,74 mg, 0,065 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con cianato de plata (0,120 g, 0,801 mmol) en DCM (6 ml), se agitó a TA durante 2 h, se trató con el **ejemplo A2** (0,150 g, 0,561 mmol) y se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con DCM y THF y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxamida (118 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,15 (s, 1 H), 10,81 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25-8,24 (m, 2 H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,72 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 1,92 (dd, J = 12,9, 6,2 Hz, 1 H), 1,81 (s, 1 H), 1,51-1,43 (m, 10 H); MS(ESI) *m/z*: 447,5 (M+H⁺).

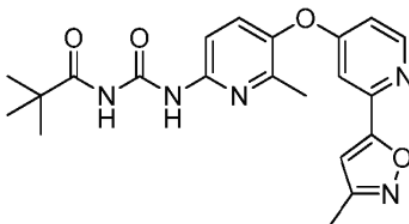


Ejemplo 75: Una solución de Pd(PPh₃)₄ (0,105 g, 0,091 mmol), K₂CO₃ (0,377 g, 2,73 mmol), **ejemplo A1** (0,229 g, 0,909 mmol) y **ejemplo C4** (0,356 g, 1,182 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se purgó con Ar y se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc y salmuera y se filtró a través de tierra de diatomeas. Las capas del filtrado se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (199 mg, 54 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,64 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,01-7,97 (m, 3 H), 7,72 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,13 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 1,98 (m, 2 H), 1,77-1,60 (m, 5 H); MS(ESI) *m/z*: 391,2

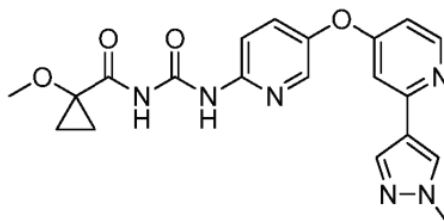
(M+H⁺).

Una solución de 2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (0,199 g, 0,510 mmol) en EtOAc (10 ml) y EtOH (10 ml) se trató con cloruro de estaño (II) deshidratado (0,575 g, 2,55 mmol), se calentó a 65 °C durante 4 h, después se calentó a 75 °C durante la noche. Se añadió más cloruro de estaño (II) deshidratado (300 mg), se calentó la mezcla a 80 °C durante 6 h, se trató con otra parte de cloruro de estaño (II) deshidratado (300 mg) y se calentó a 80 °C durante 3 días. Se añadió más cloruro de estaño (II) deshidratado adicional (300 mg) y se calentó la mezcla a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se concentró a sequedad, se trató con EtOAc y NaHCO₃ sat., se filtró a través de tierra de diatomeas y se enjuagó la torta de filtro con EtOAc/THF. Se trató el filtrado con NaOH sólido (2 g) y NaCl hasta que se saturó la capa acuosa, se extrajo con EtOAc 3:1 /THF (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (250 mg, >100 %). MS(ESI) *m/z*: 361,2 (M+H⁺).

Una solución del **ejemplo B7** (0,045 g, 0,520 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,046 ml, 0,520 mmol), se agitó a TA durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución de 5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (0,125 g, 0,347 mmol) y DIEA (0,363 ml, 2,081 mmol) en THF (3 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaOH 1 N/salmuera 1:1, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los orgánicos se eliminaron a presión reducida. Se neutralizó la capa acuosa restante con NaOH 1 N, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se suspendió en MeCN/H₂O 1:1, se congeló y se liofilizó para proporcionar N-((5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida (23 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,10 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,84 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 2,84 (m, 2 H), 2,66 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 1,94 (m, 2 H), 1,75-1,59 (m, 5 H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 474,3 (M+H⁺).

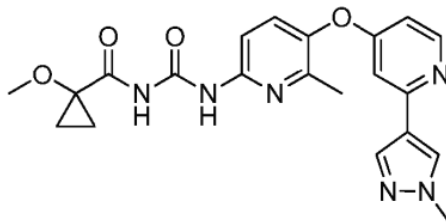


Ejemplo 76: Una suspensión de 2,2,2-trimetilacetamida (0,086 g, 0,850 mmol) en DCE (3,5 ml) se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,074 ml, 0,850 mmol), se agitó a TA durante 0,5 h, después se calentó a 85 °C durante 1 h. Se enfrió la solución a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A7** (0,2 g, 0,708 mmol) y piridina (0,069 ml, 0,850 mmol) en THF (3,5 ml) y se agitó a TA durante 2,5 días. Se añadió NaHCO₃, se extrajo la mezcla con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se disolvió el sólido de color blanco en MeOH, se trató con agua hasta que se formó un precipitado y el sólido se recogió mediante filtración, se disolvió en MeCN/H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (51 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,16 (s, 1 H), 10,41 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,93-7,91 (m, 1 H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,97-6,95 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 1,20 (s, 9 H); MS(ESI) *m/z*: 410,2 (M+H⁺).

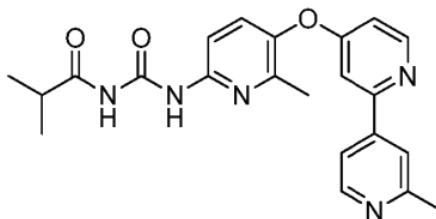


Ejemplo 77: Una solución del **ejemplo A2** (0,113 g, 0,424 mmol) y el **ejemplo B18** (0,211 g, 1,059 mmol) en dioxano (4 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (0,138 ml, 1,27 mmol), se calentó a 80 °C durante 3 h, se enfrió a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). El material resultante se suspendió en MeCN/H₂O 1:1, se congeló y se liofilizó para proporcionar 1-metoxi-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida (131 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,86 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26-8,24 (m, 2 H), 8,01 (m, 1 H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3

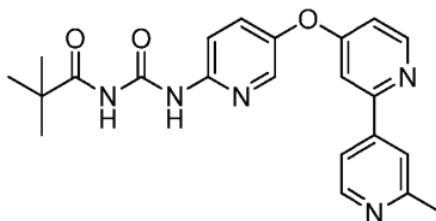
H), 3,31 (s, 3 H), 1,23 (s, 4 H); MS(ESI) m/z : 409,2 ($M+H^+$).



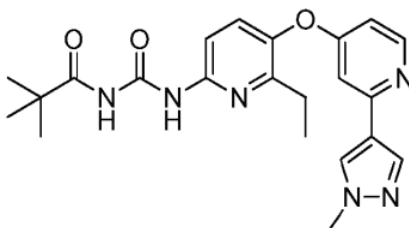
Ejemplo 78: Una solución del **ejemplo A6** (0,119 g, 0,424 mmol) y el **ejemplo B18** (0,211 g, 1,059 mmol) en dioxano (4 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (0,138 ml, 1,271 mmol), se calentó a 80 °C durante 3 h, se enfrió a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). El material resultante se suspendió en MeCN/H₂O 1:1, se congeló y se liofilizó para proporcionar 1-metoxi-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida (156 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,86 (s a, 1 H), 10,37 (s a, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,89 (s a, 1 H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 1,24 (s, 4 H); MS(ESI) m/z : 423,2 ($M+H^+$).



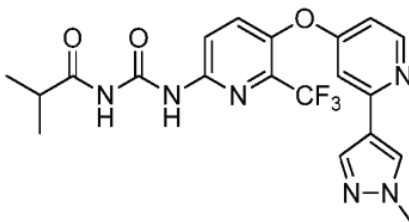
Ejemplo 79: Una solución del **ejemplo B7** (0,036 g, 0,410 mmol) en DCE (1,7 ml) se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,036 ml, 0,410 mmol), se agitó a TA durante 20 minutos, después se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A11** (0,1 g, 0,342 mmol) y piridina (0,138 ml, 1,710 mmol) en THF (1,7 ml) y se agitó la mezcla resultante a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se trató el aceite resultante con Et₂O, se dejó reposar durante la noche, se decantó el Et₂O del sólido y se disolvió el sólido en MeCN/H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar N-((6-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida (43 mg, 30 %) blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,05 (s, 1 H), 10,83 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,79 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1 H), 7,65-7,64 (m, 2 H), 6,87 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 2,65-2,64 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); MS(ESI) m/z : 406,2 ($M+H^+$).



Ejemplo 80: Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,052 g, 0,517 mmol) en DCE (2 ml) se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,045 ml, 0,517 mmol), se agitó a TA durante 0,5 h, después se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A16** (0,12 g, 0,431 mmol) y piridina (0,174 ml, 2,156 mmol) en THF (2 ml) y se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (5x) y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener N-((5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (88 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,23 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,81-7,76 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 406,2 ($M+H^+$).



Ejemplo 81: Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (45 mg, 0,447 mmol) en DCE (1,5 ml) se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (42 μ l, 0,484 mmol), se agitó a TA durante 0,5 h, después se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una solución del **ejemplo A17** (110 mg, 0,372 mmol) y piridina (147 mg, 1,862 mmol) en THF (1,5 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. (1x), después salmuera (1x), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc) para proporcionar N-((6-etil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (76 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,17 (s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,93-7,92 (m, 2 H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,58 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,21 (s, 9 H), 1,12 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 423,2 (M+H⁺).



Ejemplo 82: Una suspensión de 2-amino-5-bromo-6-trifluorometil-piridina (0,5 g, 2,075 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,085 g, 0,104 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,685 g, 2,70 mmol) y KOAc (0,611 g, 6,22 mmol) en dioxano (8 ml) se purgó con Ar y se calentó a 105 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc, los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se enjuagaron bien con EtOAc y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (100 % de rendimiento supuesto). MS(ESI) *m/z*: 289,1 (M+H⁺).

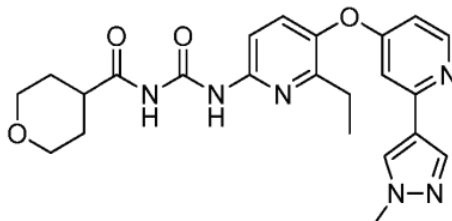
Una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,598 g, 2,076 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) se trató con perborato de sodio monohidrato (0,332 g, 3,32 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con EtOAc y los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas. Se trató el filtrado con salmuera, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se lavaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 6-amino-2-(trifluorometil)piridin-3-ol (92 mg, 25 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,47 (s, 1 H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 5,70 (s, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 179,1 (M+H⁺).

Una solución de 6-amino-2-(trifluorometil)piridin-3-ol (0,092 g, 0,517 mmol) en DMA (5 ml) se purgó con Ar, se trató con t-butoxido de potasio (0,087 g, 0,775 mmol), se agitó durante 1 minuto, se trató con 2,4-dicloropiridina (0,092 g, 0,620 mmol), se purgó con Ar y se calentó a 95 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. (2x), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (62 mg, 41 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,27-8,24 (m, 1 H), 7,52-7,49 (m, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,94-6,91 (m, 1 H), 6,76 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,66 (s, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 290,1 (M+H⁺).

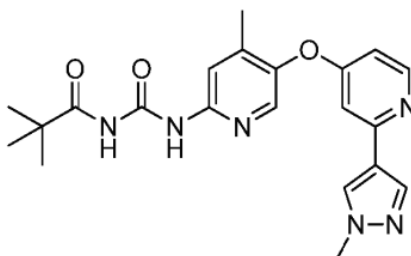
Una suspensión de trifenilfosfina (0,033 g, 0,125 mmol), K₂CO₃ (0,118 g, 0,856 mmol), Pd(OAc)₂ (0,007 g, 0,031 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol (0,089 g, 0,428 mmol) y 5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,062 g, 0,214 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (1,5 ml) se purgó con Ar y se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con salmuera, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (55 mg, 77 %). MS(ESI) *m/z*: 336,1 (M+H⁺).

Una suspensión del **ejemplo B7** (0,021 g, 0,246 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,022 ml, 0,246 mmol), se agitó a TA durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución de 5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,055 g, 0,164 mmol) y DIEA (0,172 ml, 0,984 mmol) en dioxano (3 ml) y se agitó a TA durante la noche. Se trató una solución de cianato de plata (0,246 g, 1,640 mmol) en DCM (3 ml) con cloruro de isobutirilo (0,035 g, 0,328 mmol), se agitó a TA durante 2 h, después se añadió a la mezcla de DCE y se agitó a TA durante 2 h. Se trató una segunda suspensión del **ejemplo B7** (140 mg) en DCE (4 ml) con cloruro de oxalilo (0,15 ml), se calentó a 80 °C durante 2 h, se enfrió a TA, se añadió a la mezcla de reacción original y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con EtOAc y los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de

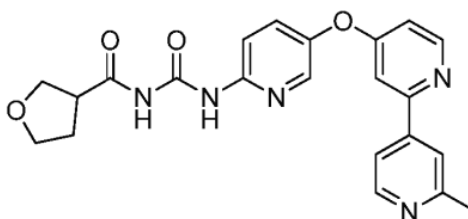
diatomeas. El filtrado se lavó con NaHCO_3 sat. (2x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc) para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida (33 mg, 45 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,28 (s, 1 H), 10,97 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,98-7,97 (m, 2 H), 7,29 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,72-2,63 (m, 1 H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); MS(ESI) m/z : 449,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ejemplo 83: Una solución del **ejemplo B5** (58 mg, 0,447 mmol) en DCE (1,5 ml) se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (42 l, 0,484 mmol), se agitó a TA durante 0,5 h, después se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una mezcla del **ejemplo A17** (110 mg, 0,372 mmol) y piridina (147 mg, 1,862 mmol) en THF (3 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se trató con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 sat., después salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc). Se purificó nuevamente el material mediante cromatografía de gel de sílice en fase inversa (MeCN/ H_2O con TFA al 0,1 %). Se concentraron las fracciones puras a presión reducida y se neutralizó el material acuoso con NaHCO_3 sat. Se extrajo el material con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para proporcionar N-((6-etil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (22 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,02 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,89 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,32 (s, 2 H), 2,70-2,64 (m, 1 H), 2,59 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,73 (d, J = 13,0 Hz, 2 H), 1,64-1,62 (m, 2 H), 1,12 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS(ESI) m/z : 451,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

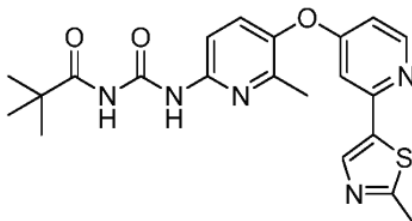


Ejemplo 84: Una solución de trimetilacetamida (0,054 g, 0,533 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,062 ml, 0,711 mmol), se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 75 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una solución del **ejemplo A19** (0,1 g, 0,355 mmol) y TEA (0,149 ml, 1,066 mmol) en DCM (3 ml) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se trató con agua, se extrajo con DCM (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para obtener N-((4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (93 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,18 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 409,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

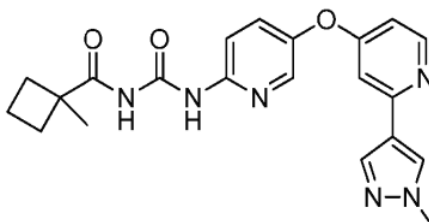


Ejemplo 85: Una solución de ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (0,250 g, 2,156 mmol) en DCM (10 ml) se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,185 ml, 2,156 mmol), después DMF (0,0056 ml, 0,072 mmol), se agitó a TA durante 2 h, después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (10 ml), se trató con cianato de

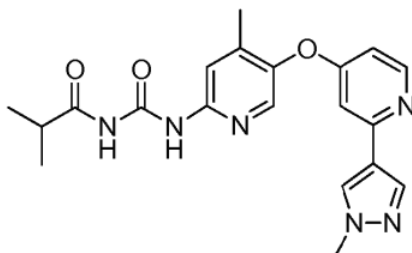
plata (0,480 g, 3,20 mmol), se agitó a TA durante 2 h, se trató con una solución del **ejemplo A16** (0,2 g, 0,719 mmol) en THF (5 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sólido, después EtOAc; los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se purificó nuevamente el material mediante TLC preparativa (TEA/MeOH/DCM); se trató el sólido resultante con EtOAc/Hex caliente y se recogieron los sólidos mediante filtración para proporcionar N-((5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (51 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,0 (s a, 2 H), 8,60 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,80 (s, 2 H), 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 3,87 (m, 1 H), 3,77 (m, 2 H), 3,68 (m, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,07 (d, J = 7,3 Hz, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 420,2 (M+H⁺).



Ejemplo 86: Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,031 g, 0,302 mmol) en DCE (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,026 ml, 0,302 mmol), se agitó a TA durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 0,5 h. Se enfrió la solución a TA, se añadió a una mezcla del **ejemplo A20** (0,060 g, 0,201 mmol) y piridina (0,130 ml, 1,609 mmol) en dioxano (4 ml) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN, el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (55 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,16 (s, a, 1 H), 10,40 (s, a, 1 H), 8,39 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,91-7,90 (m, 1 H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) *m/z*: 426,2 (M+H⁺).

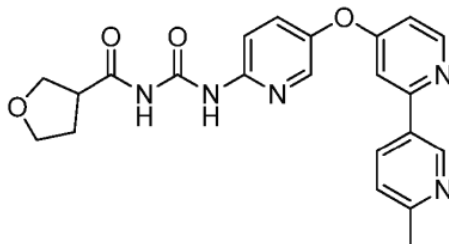


Ejemplo 87: Una solución del **ejemplo B19** (0,800 g, 7,01 mmol) en DCM se trató con cloruro de oxalilo (0,800 g, 6,30 mmol) y DMF catalítico (8,20 mg, 0,112 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad, se disolvió nuevamente en DCM, se trató con cianato de plata (0,800 g, 5,34 mmol), se agitó durante 2 h, se trató con **ejemplo A2** (0,300 g, 1,122 mmol) y se agitó a TA durante 7 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %) para proporcionar 1-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida (132 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,18 (s, 1 H), 10,57 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27-8,25 (m, 2 H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,73 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,41 (m, 2 H), 1,90 (m, 4 H), 1,43 (s, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 407.1 (M+H⁺).

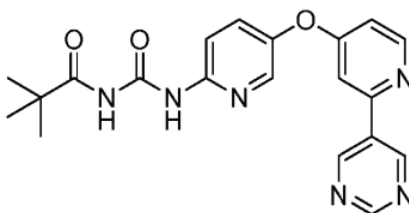


Ejemplo 88: Una solución del **ejemplo B7** (0,062 g, 0,711 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,090 g, 0,711 mmol), se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 75 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una solución del **ejemplo A19** (0,1 g, 0,355 mmol) y TEA (0,108 g, 1,066 mmol) en DCM (3 ml) y

se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se trató con agua, se extrajo con DCM (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se disolvió el material en MeCN/H₂O, se congeló y se liofilizó para proporcionar N-((4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida (58 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,06 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,67-2,66 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); MS(ESI) m/z: 395,2 (M+H⁺).

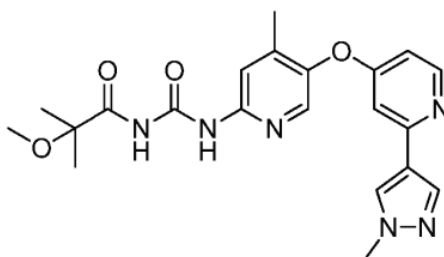


Ejemplo 89: Una solución de ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (0,250 g, 2,156 mmol) en DCM (10 ml) se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,185 ml, 2,156 mmol), seguido de DMF (5,6 µl, 0,072 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. Se concentró la solución a sequedad, se disolvió el residuo en DCM (10 ml), se trató con cianato de plata (0,480 g, 3,20 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. Se añadió una solución del **ejemplo A15** (0,2 g, 0,719 mmol) en THF (5 ml) y se agitó la mezcla a TA durante 3 h. Se añadió NaHCO₃ sólido, se diluyó la mezcla con EtOAc y los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se purificó adicionalmente el material mediante TLC preparativa (MeOH/DCM), después mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1 %). Se eliminaron los orgánicos a presión reducida, se neutralizó el residuo acuoso con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (4x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. Se disolvió el sólido en MeOH caliente, se enfrió a TA y se dejó reposar durante varias horas. Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se secó para proporcionar N-((5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (8 mg, 2,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,99 (s, 2 H), 9,10 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,30-8,27 (m, 2 H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,86 (m, 1 H), 3,79-3,73 (m, 2 H), 3,67 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,07 (m, 2 H); MS(ESI) m/z: 420,2 (M+H⁺).

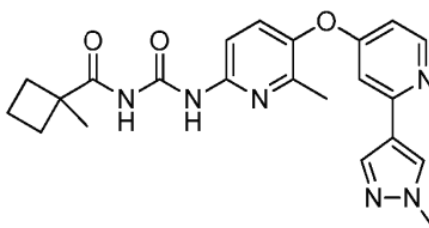


Ejemplo 90: Una solución del **ejemplo A9** (0,25 g, 1,128 mmol) y ácido pirimidinil-5-borónico (0,196 g, 1,579 mmol) en dioxano (8 ml) se trató con una solución de K₂CO₃ (0,156 g, 1,128 mmol) en agua (2 ml), Pd(PPh₃)₄ (0,130 g, 0,113 mmol) y se calentó a 95 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 5-((2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (65 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,39 (s, 2 H), 9,24 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,04 (s, 2 H); MS(ESI) m/z: 266,1 (M+H⁺).

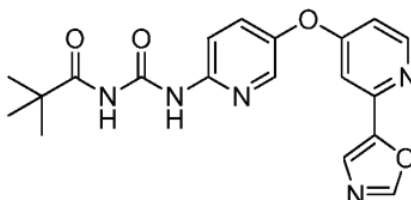
Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,048 g, 0,475 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,042 ml, 0,475 mmol), se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 75 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una solución de 5-((2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (0,063 g, 0,237 mmol) y TEA (0,099 ml, 0,712 mmol) en THF (3 ml) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se trató con agua, se extrajo con DCM (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener N-((5-((2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (65 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,23 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H), 9,41 (s, 2 H), 9,24 (s, 1 H), 8,62 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z: 393,2 (M+H⁺).



Ejemplo 91: Una mezcla del **ejemplo B16** (0,107 g, 0,533 mmol), el **ejemplo A19** (0,1 g, 0,355 mmol) y 1-metilpirrolidina (9,08 mg, 0,107 mmol) en THF (3 ml) se calentó a 55 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 2-metoxi-2-metil-N-((4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (106 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,76 (s, 1 H), 10,20 (s a, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,97 (s a, 1 H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 1,35 (s, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 425,2 (M+H⁺).



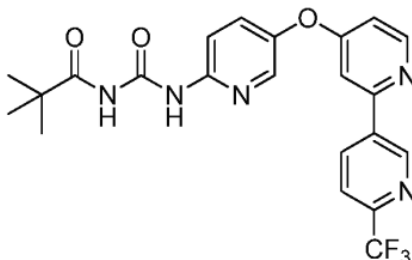
Ejemplo 92: Una solución del **ejemplo B19** (0,300 g, 2,63 mmol) en DCM se trató con cloruro de oxalilo (0,500 g, 3,94 mmol), seguido de DMF (9,9 mg, 0,14 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad, se disolvió nuevamente en DCM, se trató con cianato de plata (0,600 g, 4,00 mmol), se agitó a TA durante 2 h, se trató con el **ejemplo A6** (0,380 g, 1,351 mmol) y se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 1-metil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida (19 mg, 3,2 %). MS(ESI) *m/z*: 421,2 (M+H⁺).



Ejemplo 93: Una suspensión de Pd(PPh₃)₄ (0,034 g, 0,030 mmol), K₂CO₃ (0,330 g, 2,384 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (0,140 g, 0,715 mmol) y el **ejemplo A1** (0,15 g, 0,596 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (1,5 ml) se purgó con Ar y se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con NaHCO₃ sat. y EtOAc y los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas. Las capas del filtrado se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 5-(4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)oxazol (92 mg, 54 %). MS(ESI) *m/z*: 285,1 (M+H⁺).

Una solución de 5-(4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)oxazol (0,092 g, 0,324 mmol) en MeOH (10 ml) con Pd al 10 %/C (50 % de humedad, 0,034 g, 0,032 mmol) y se hidrogenó (101,325 kPa (1 atm.)) durante 5 h. El sólido se eliminó mediante filtración a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 5-((2-(oxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (73 mg, 89 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,47 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,32 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,86 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,06 (s, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 255,1 (M+H⁺). Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,044 g, 0,431 mmol) en DCE (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,038 ml, 0,431 mmol), se agitó a TA durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió a una mezcla de 5-((2-(oxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (0,073 g, 0,287 mmol) y piridina (0,186 ml, 2,297 mmol) en dioxano (4 ml) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar N-((5-((2-(oxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (44 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,24 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,81-7,77 (m, 2 H), 7,27 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) *m/z*: 382,2 (M+H⁺).



5

Ejemplo 94: Una suspensión de Pd(PPh₃)₄ (0,034 g, 0,030 mmol), K₂CO₃ (0,330 g, 2,384 mmol), ácido 2-trifluorometilpiridin-5-borónico (0,137 g, 0,715 mmol) y el **ejemplo A1** (0,15 g, 0,596 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (1,5 ml) se purgó con Ar y se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con NaHCO₃ sat. y EtOAc y los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas. Las capas del filtrado se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)-6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina (177 mg, 82 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,43 (s, 1 H), 8,77-8,69 (m, 2 H), 8,64 (m, 1 H), 8,42 (m, 1 H), 8,08-8,00 (m, 3 H), 7,30 (m, 1 H); MS(ESI) *m/z*: 363,1 (M+H⁺).

10

15

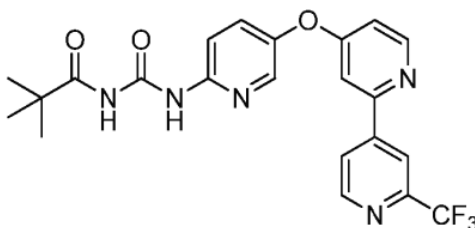
Una solución de 4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)-6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina (0,177 g, 0,489 mmol) en MeOH (10 ml) se trató con Pd al 10 %/C (50 % de humedad, 0,052 g, 0,049 mmol) y se hidrogenó (101,325 kPa (1 atm.)) durante 5 h. El sólido se eliminó mediante filtración a través de tierra diatomeas y el filtrado se concentró mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc) para proporcionar 5-((6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-amina (63 mg, 39 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,39 (s, 1 H), 8,66 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,57 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1 H), 6,86 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,05 (s, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 333,1 (M+H⁺).

20

25

Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,029 g, 0,284 mmol) en DCE (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,025 ml, 0,284 mmol), se agitó a TA durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió a una mezcla de 5-((6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-amina (0,063 g, 0,190 mmol) y piridina (0,123 ml, 1,517 mmol) en dioxano (4 ml) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar N-((5-((6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (57 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,24 (s, 1 H); 10,47 (s, 1 H); 9,41 (s, 1 H); 8,67-8,66 (m, 2 H), 8,31-8,30 (m, 1 H), 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); 7,79 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H); 7,01 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H); 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) *m/z*: 460,2 (M+H⁺).

30



35

Ejemplo 95: Una suspensión del **ejemplo A1** (0,125 g, 0,497 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,029 g, 0,025 mmol), K₂CO₃ (0,275 g, 1,987 mmol) y ácido 2-(trifluorometil)piridin-4-borónico (0,104 g, 0,546 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (1,5 ml) se purgó con Ar y se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con NaHCO₃ sat. y EtOAc y los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas. Las capas del filtrado se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)-2'-(trifluorometil)-2,4'-bipiridina (139 mg, 77%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,89 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,78 (m, 1 H), 8,64 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,44-8,38 (m, 2 H), 8,17 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,03 (m, 1 H), 7,36 (dd, J = 5,5, 2,3 Hz, 1 H); MS(ESI) *m/z*: 363,1 (M+H⁺).

40

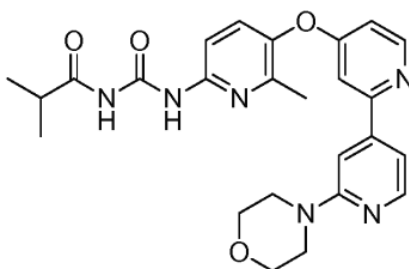
45

Una solución de 4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)-2'-(trifluorometil)-2,4'-bipiridina (0,139 g, 0,384 mmol) en MeOH (10 ml) se trató con Pd al 10 %/C (50 % de humedad, 0,041 g, 0,038 mmol) y se hidrogenó (101,325 kPa (1 atm.)) durante 5 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra diatomeas, el filtrado se concentró mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc) para proporcionar 5-((2'-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-amina (42 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,87 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,59 (d, J =

50

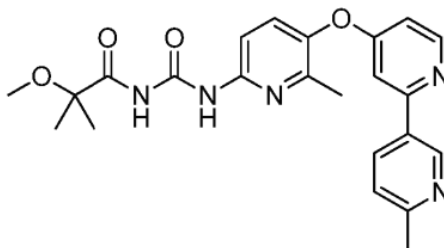
5,7 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,35-8,33 (m, 1 H), 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,05 (s, 2 H); MS(ESI) m/z : 333,1 ($M+H^+$).

Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,019 g, 0,190 mmol) en DCE (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,017 ml, 0,190 mmol), se agitó a TA durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió a una solución de 5-((2'-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-amina (0,042 g, 0,126 mmol) y piridina (0,082 ml, 1,011 mmol) en dioxano (4 ml) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se trató con NaHCO_3 sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar N-((5-((2'-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (34 mg, 59%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,24 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H), 8,87 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,65 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 460,2 ($M+H^+$).



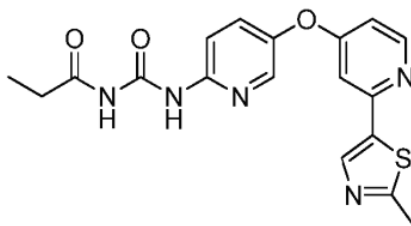
Ejemplo 96: Una mezcla del **ejemplo B7** (0,281 g, 3,22 mmol) en DCE (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,300 ml, 3,49 mmol) y se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (5 ml), se añadió a una solución del **ejemplo A8** (0,506 g, 2,147 mmol) y piridina (0,200 ml, 2,478 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó a TA durante 2 días. Se trató más **ejemplo B7** (0,281 g) en DCE (5 ml) con cloruro de oxalilo (0,280 ml), se agitó a TA durante 15 min, se calentó a 80 °C durante 1 h, se enfrió a TA, se añadió a la solución anterior y se agitó a TA durante 2 días. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con NaHCO_3 sat. y se extrajo con DCM (3x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El material se suspendió en MeCN, se sonicó y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar N-((5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)isobutiramida (136 mg, 18 %) en forma de un sólido de color pardo claro. MS(ESI) m/z : 349,1 ($M+H^+$).

Una mezcla de N-((5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)isobutiramida (0,136 g, 0,390 mmol), K_2CO_3 (0,108 g, 0,780 mmol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina (0,136 g, 0,468 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se purgó con Ar, se trató con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,045 g, 0,039 mmol), se purgó nuevamente con Ar y se calentó a 95 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc y los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de un lecho de tierra de diatomeas y Na_2SO_4 . El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se purificó el material dos veces más a través de cromatografía de gel de sílice (MeOH/EtOAc). El material resultante se trató con Et_2O , se sonicó y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar N-((6-metil-5-((2'-morfolin-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida (52 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,05 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,30 (dd, J = 5,2, 1,3 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 3,70 (m, 4 H), 3,51 (m, 4 H), 2,66 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); MS(ESI) m/z : 477,3 ($M+H^+$).

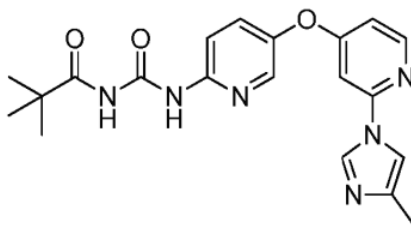


Ejemplo 97: Una solución del **ejemplo A14** (0,15 g, 0,513 mmol) y el **ejemplo B16** (0,15 g, 0,745 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (0,054 ml, 0,513 mmol) y se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con NaHCO_3 sat. y se extrajo con EtOAc (4x). Los orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). El material se trató con MeCN y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar 2-metoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (32 mg, 14 %). RMN ^1H (400

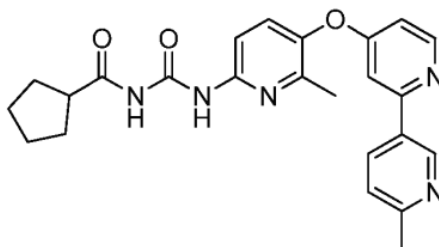
MHz, acetona- d_6): δ 10,93 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 9,13 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,56-8,55 (m, 1 H), 8,28 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1 H), 8,04-8,02 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,47 (s, 6 H); MS(ESI) m/z : 436,2 ($M+H^+$).



Ejemplo 98: Una solución de propionamida (0,103 g, 1,407 mmol) en DCE (5 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,100 ml, 1,161 mmol) y se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió a una solución del **ejemplo A13** (0,200 g, 0,703 mmol) y piridina (0,057 ml, 0,703 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO_3 sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN, se sonicó y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar N-((5-((2-(2-metilthiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propionamida (71 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,07 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,81 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 2,64 (s, 3 H), 2,41 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,04 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS(ESI) m/z : 384,2 ($M+H^+$).

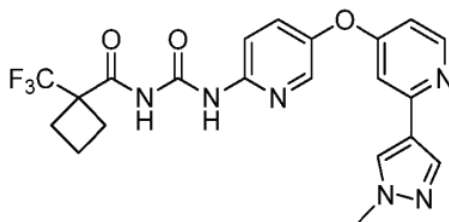


Ejemplo 99: Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,596 g, 5,89 mmol) en DCE (20 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,516 ml, 5,89 mmol), se agitó a TA durante 1 h, se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una suspensión del **ejemplo A21** (1,05 g, 3,93 mmol) y TEA (1,64 ml, 11,8 mmol) en THF (20 ml) y se agitó a TA durante 2 h. Se dividió la reacción entre EtOAc (50 ml) y agua (60 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (30 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar una espuma. Se suspendió este material en MeCN (15 ml), se sonicó brevemente y se agitó durante 15 minutos. Se recogieron los sólidos mediante filtración, se lavaron con MeCN (2 x 1 ml) y se secaron al vacío para proporcionar el cultivo 1. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1-5 %/EtOAc) para proporcionar un segundo cultivo. Se combinaron ambos cultivos, se suspendieron en MeCN-agua (10 ml) y se liofilizaron para proporcionar N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (0,984 g, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,23 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,30 (dd, J = 2,9, 0,6 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,64 (t, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 2,13 (d, J = 1,0 Hz, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 395,1 ($M+H^+$).

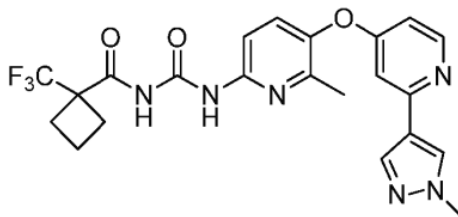


Ejemplo 100: Una suspensión de cloruro de ciclopentanocarbonilo (0,1 ml, 0,869 mmol) en DCE (1,5 ml) en atmósfera de Ar se trató con cianato de plata (0,15 g, 1,00 mmol) y se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató gota a gota con una solución del **ejemplo A14** (0,15 g, 0,513 mmol) y piridina (0,25 ml, 3,09 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO_3 sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener N-((6-metil-5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida (163 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

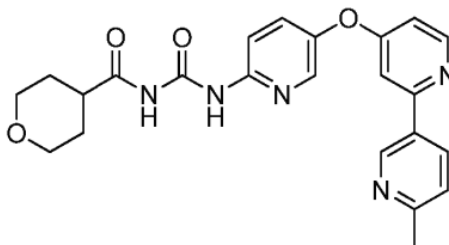
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,07 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 9,10 (s a, 1 H), 8,54 (s a, 1 H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 6,79 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 1,89 (m, 2 H), 1,76-1,71 (m, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 432,2 (M+H⁺).



Ejemplo 101: Una solución de ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (0,250 g, 1,487 mmol) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,180 g, 1,418 mmol), seguido de una cantidad catalítica de DMF y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se trató con cianato de plata (0,250 g, 1,668 mmol), se agitó a TA durante 2 h, se trató con el **ejemplo A2** (0,200 g, 0,748 mmol) y se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se enjuagaron bien con DCM, después THF y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoi)-1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxamida (175 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,34 (s a, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,05 (d a, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,68 (m, 2 H), 2,41 (m, 2 H), 1,97-1,83 (m, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 461,1 (M+H⁺).



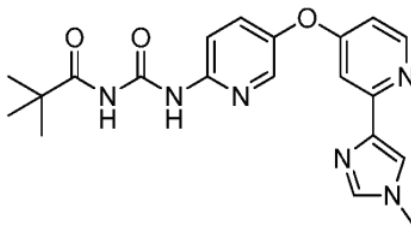
Ejemplo 102: Una solución de ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (0,250 g, 1,487 mmol) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,180 g, 1,418 mmol), seguido de una cantidad catalítica de DMF y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se trató con cianato de plata (0,250 g, 1,668 mmol), se agitó a TA durante 2 h, se trató con el **ejemplo A6** (0,200 g, 0,711 mmol) y se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se enjuagaron bien con DCM, después THF y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoi)-1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxamida (200 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,14 (s a, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,87 (s a, 1 H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,68 (m, 2 H), 2,42 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,98-1,82 (m, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 475,1 (M+H⁺).



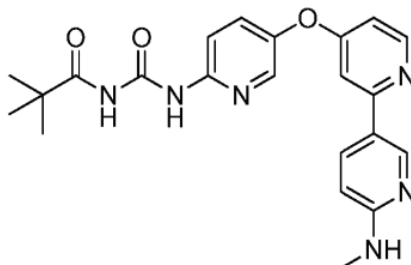
Ejemplo 103: Una mezcla del **ejemplo B5** (0,568 g, 4,40 mmol) y cloruro de oxalilo (0,400 ml, 4,66 mmol) en DCE (10 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h, se enfrió a TA, se añadió a una solución del **ejemplo A9** (0,650 g, 2,93 mmol) y piridina (0,400 ml, 4,96 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó a TA durante 2 días. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN, se sonicó, el sólido se recogió mediante filtración y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar N-((5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoi)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (335 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ESI) *m/z*: 377,1 (M+H⁺).

Una mezcla de N-((5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoi)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (0,334 g, 0,886 mmol), NaHCO₃ (0,149 g, 1,773 mmol) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,233

g, 1,064 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se purgó con Ar con sonicación durante 5 minutos, se trató con Pd(PPh₃)₄ (0,102 g, 0,089 mmol), se purgó nuevamente con Ar y se calentó a 95 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con THF y se lavó con salmuera. Se extrajo nuevamente la capa acuosa con THF (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN y se sonicó. Se recogieron los sólidos mediante filtración y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc) para proporcionar N-((5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoi)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (50 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,06 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H), 9,10 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,30-8,26 (m, 2 H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,89 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,91-3,85 (m, 2 H), 3,33-3,26 (m, 2 H), 2,73-2,64 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 1,75-1,68 (m, 2 H), 1,67-1,56 (m, 2 H); MS(ESI) m/z: 432,1 (M-H⁺).



Ejemplo 104: Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,065 g, 0,645 mmol) en DCE (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,056 ml, 0,645 mmol), se agitó a TA durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a TA, se añadió a una mezcla del **ejemplo A22** (0,115 g, 0,430 mmol) y piridina (0,278 ml, 3,44 mmol) en dioxano (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoi)pivalamida (132 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,23 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,81 (dd, J = 5,6, 2,6 Hz, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z: 395,2 (M+H⁺).



Ejemplo 105: Una solución del **ejemplo A1** (0,380 g, 1,510 mmol) y 6-(metilamino)-3-piridinilborónico (0,252 g, 1,661 mmol) en dioxano (8 ml) se purgó con Ar, se trató con una solución de K₂CO₃ (0,417 g, 3,02 mmol) en agua (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar N-metil-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-amina (300 mg, 61 %) en forma de un sólido de color naranja amorfo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,73 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,06 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1 H), 6,87 (q, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 2,80 (d, J = 4,7 Hz, 3 H); MS(ESI) m/z: 324,1 (M+H⁺).

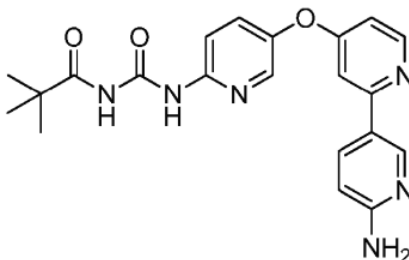
Una mezcla de BOC-anhídrido (0,215 ml, 0,928 mmol), N-metil-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-amina (0,3 g, 0,928 mmol) y DMAP (5 mg) en THF (10 ml) se agitó a TA durante 3 días. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar metil(4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de *terc*-butilo (260 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ESI) m/z: 424,1 (M+H⁺).

Una solución de metil(4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de *terc*-butilo (0,26 g, 0,614 mmol) en EtOAc (10 ml) se trató con Pd al 10 %/C (50 % de humedad, 6,53 mg, 0,061 mmol) y se hidrogenó (101,325 kPa (1 atm.)) durante 16 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 4-((6-aminopiridin-3-il)oxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (210 mg, 87 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,99 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,34 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1 H), 6,75 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,03 (s, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 1,47 (s, 9 H); MS(ESI) m/z: 394,2

(M+H⁺).

Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,062 g, 0,610 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,080 ml, 0,915 mmol), se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 75 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una solución de 4-((6-aminopiridin-3-il)oxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (0,12 g, 0,305 mmol) y TEA (0,170 ml, 1,220 mmol) en DCM (3 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se trató con salmuera, se extrajo con DCM (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para obtener metil(4-((6-(3-pivaloilureido)piridin-3-il)oxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 63 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,23 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H), 9,02 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,37 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,77-7,76 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,89 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 1,47 (s, 9 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) *m/z*: 521,3 (M+H⁺).

Una mezcla de metil(4-((6-(3-pivaloilureido)piridin-3-il)oxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,192 mmol) y TFA (0,148 ml, 1,921 mmol) en DCM (4 ml) se agitó a TA durante 7 h, después se concentró a sequedad. El residuo se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con EtOAc al 30 %/Hex, se sonicó y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar N-((5-((6'-(metilamino)-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)pivalamida (61 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,21 (s, 1 H), 10,42 (s, 1 H), 8,69 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,83 (q, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,73 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 2,80 (d, J = 4,7 Hz, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) *m/z*: 421,2 (M+H⁺).



Ejemplo 106: Una solución del **ejemplo A1** (0,525 g, 2,086 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (0,551 g, 2,504 mmol) en dioxano (16 ml) se purgó con Ar, se trató con una solución de K₂CO₃ (0,577 g, 4,17 mmol) en agua (4 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con EtOAc al 60 %/Hex, se sonicó y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar 4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-amina (580 mg, 90 %) en forma de un sólido de color naranja oscuro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,66 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,40 (dd, J = 8,9, 0,5 Hz, 1 H), 8,06 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1 H), 6,48 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1 H), 6,32 (s, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 310,1 (M+H⁺).

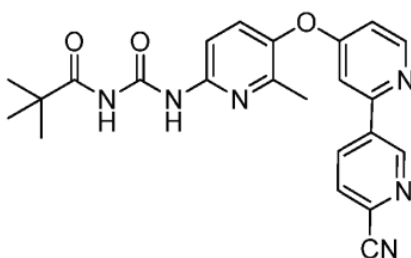
Una solución de 4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-amina (0,58 g, 1,875 mmol), BOC-anhídrido (0,653 ml, 2,81 mmol) y DMAP (10 mg) en THF (20 ml) se agitó a TA durante 2 días, se trató con más BOC-anhídrido (15 eq.) y se agitó a TA durante 6 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 6'-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)-[2,3'-bipiridina] (630 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ESI) *m/z*: 510,2 (M+H⁺).

Una solución de 6'-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)-[2,3'-bipiridina] (0,600 g, 1,178 mmol) en EtOAc (15 ml) y MeOH (5 ml) se trató con Pd al 10 %/C (50 % de humedad, 0,125 g, 1,178 mmol) y se hidrogenó (101,325 kPa (1 atm.)) durante 16 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 6'-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-((6-aminopiridin-3-il)oxi)-[2,3'-bipiridina] (0,55 g, 97 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,06 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,46 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1 H), 6,79 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,03 (s, 2 H), 1,40 (s, 18 H); MS(ESI) *m/z*: 480,2 (M+H⁺).

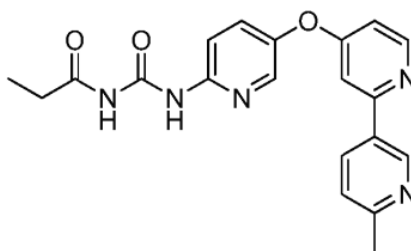
Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,084 g, 0,834 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,073 ml, 0,834 mmol), se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 75 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una solución de 6'-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-((6-aminopiridin-3-il)oxi)-[2,3'-bipiridina] (0,2 g, 0,417 mmol) y TEA (0,174 ml, 1,251 mmol) en DCM (3 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se trató con salmuera, se extrajo con DCM (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar N-((5-((6'-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)pivalamida (230 mg, 91 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco. RMN ¹H

(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,22 (s, 1 H), 10,45 (s a, 1 H), 9,08 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,49 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 1,40 (s, 18 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 607,3 ($M+H^+$).

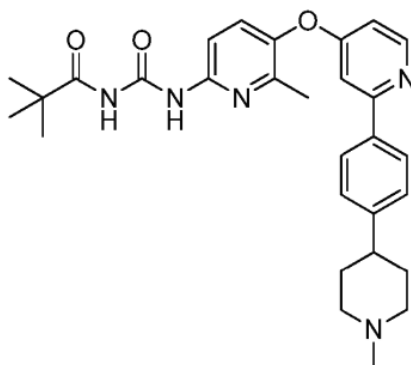
Una mezcla de N-((5-((6'-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (0,23 g, 0,379 mmol) y TFA (0,44 ml, 5,7 mmol) en DCM (4 ml) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con NaHCO_3 sat. y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar N-((5-((6'-amino-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (125 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,21 (s, 1 H), 10,45 (s a, 1 H), 8,62 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,27 (d, J = 4,7 Hz, 2 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 407,2 ($M+H^+$).



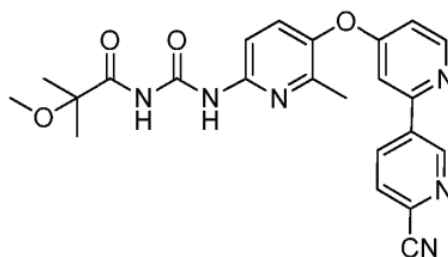
Ejemplo 107: Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,080 g, 0,791 mmol) en DCE (4 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,069 ml, 0,791 mmol), se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 75 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una solución del **ejemplo A23** (0,12 g, 0,396 mmol) y TEA (0,165 ml, 1,187 mmol) en THF (3 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se trató con salmuera, se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El material se suspendió en MeCN/ H_2O 3:1, se soncó y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((5-((6'-ciano-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)pivalamida (98 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,16 (s, 1 H), 10,40 (s a, 1 H), 9,41 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,64 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1 H), 8,60 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,92 (d a, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 431,2 ($M+H^+$).



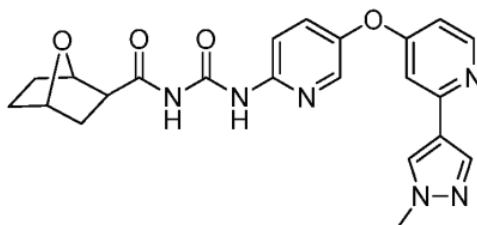
Ejemplo 108: Una solución de propionamida (0,047 g, 0,647 mmol) en DCE (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,057 ml, 0,647 mmol), se agitó a TA durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 0,5 h. Se enfrió la solución a TA, se añadió a una mezcla del **ejemplo A15** (0,12 g, 0,431 mmol) y piridina (0,279 ml, 3,45 mmol) en dioxano (4 ml) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se trató con NaHCO_3 sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc). El material se suspendió en MeCN y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar N-((5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propionamida (58 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,07 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H), 9,10 (d, J = 2,35 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 5,66 Hz, 1 H), 8,30-8,26 (m, 2 H), 8,09 (d, J = 9,03 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J = 9,03, 2,93 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 2,39 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,16 Hz, 1 H), 6,89 (dd, J = 5,67, 2,39 Hz, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,41 (q, J = 7,48 Hz, 2 H), 1,05 (t, J = 7,48 Hz, 3 H); MS(ESI) m/z : 378,2 ($M+H^+$).



Ejemplo 109: Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,041 g, 0,401 mmol) en DCE (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,035 ml, 0,401 mmol), se agitó a TA durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 0,5 h. Se enfrió la solución a TA, se añadió a una mezcla del **ejemplo A24** (0,10 g, 0,267 mmol) y piridina (0,173 ml, 2,136 mmol) en dioxano (4 ml), se trató con DIEA (0,2 ml, 1,145 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con NaOH 1 M, después salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (57 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,16 (s, 1 H), 10,41 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,96-7,90 (m, 3 H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,77 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 2,89 (d a, J = 10,8 Hz, 2 H), 2,53-2,43 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,02 (s a, 2 H), 1,77-1,61 (m, 4 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z: 502,3 (M+H⁺).

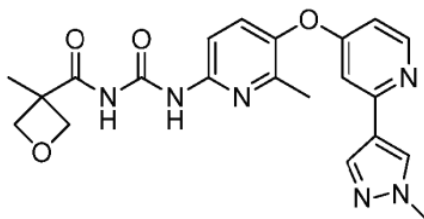


Ejemplo 110: Una mezcla del **ejemplo A23** (0,12 g, 0,396 mmol), el **ejemplo B16** (0,119 g, 0,593 mmol) y 1-metilpirrolidina (0,034 g, 0,396 mmol) en THF (4 ml) se calentó a 55 °C durante 6 h, después se enfrió a TA y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM), se purificó nuevamente mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se neutralizaron las fracciones combinadas con NaHCO₃ sat., se extrajeron con EtOAc (2x), los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar N-((5-((6'-ciano-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxi-2-metilpropanamida (98 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,78 (s a, 1 H), 10,15 (s a, 1 H), 9,41 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1 H), 8,66 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,88 (s a, 1 H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 1,35 (s, 6 H); MS(ESI) m/z: 447,2 (M+H⁺).



Ejemplo 111: Una solución del **ejemplo B22** (0,300 g, 2,110 mmol) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,260 g, 2,048 mmol) seguido de DMF catalítico y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se trató con cianato de plata (0,500 g, 3,34 mmol), se agitó a TA durante 1 h, se trató con el **ejemplo A2** (0,267 g, 1,000 mmol) y piridina (0,024 g, 0,300 mmol) y se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con DCM y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/THF) para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida (155 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,97 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26-

8,25 (m, 2 H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,73 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,58 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,80 (m, 1 H), 2,03-1,99 (m, 1 H), 1,64-1,49 (m, 4 H), 1,48-1,42 (m, 1 H); MS(ESI) m/z : 435,2 ($M+H^+$).

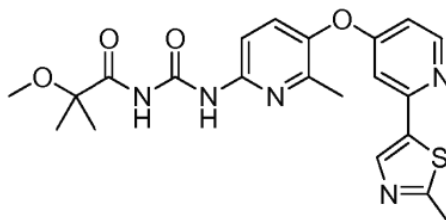


5

Ejemplo 112: Una solución de ácido 3-metiloxetan carboxílico (0,400 g, 3,44 mmol) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,400 g, 3,15 mmol) seguido de DMF catalítico y se agitó a TA durante 0,5 h. La mezcla se trató con cianato de plata (0,600 g, 4,00 mmol), se agitó a TA durante 10 minutos, se trató con el **ejemplo A6** (0,200 g, 0,711 mmol) y piridina (0,056 g, 0,711 mmol) y se agitó a TA. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con DCM y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-metil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)pyridin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)carbamoil)oxetan-3-carboxamida (53 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ESI) m/z : 423,2 ($M+H^+$).

10

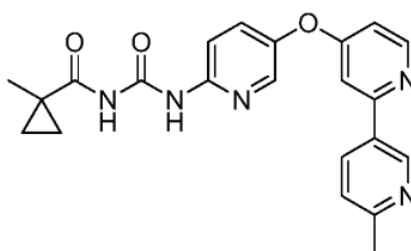
15



Ejemplo 113: Una solución del **ejemplo B16** (0,135 g, 0,670 mmol) y el **ejemplo A20** (0,1 g, 0,335 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (0,070 ml, 0,670 mmol) y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con NaHCO_3 sat. y se extrajo con EtOAc (4x). Los orgánicos combinados se lavaron con agua, después salmuera, se secaron en Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex). El material se trató con MeCN, se sonizó durante 10 min y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar 2-metoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((2-(2-metiltiazol-5-yl)pyridin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)carbamoil)propanamida (127 mg, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,78 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 1,35 (s, 6 H); MS(ESI) m/z : 442,2 ($M+H^+$).

20

25

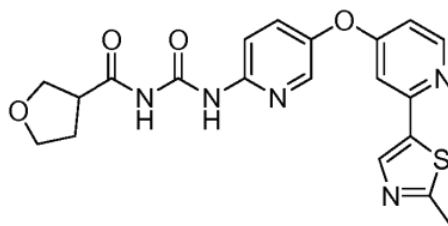


30

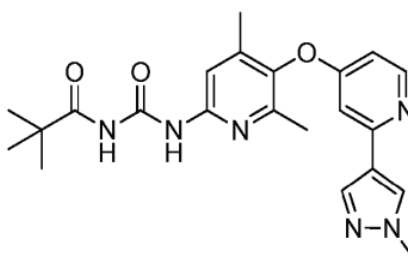
Ejemplo 114: Una solución del **ejemplo B20** (0,158 g, 0,862 mmol) y el **ejemplo A15** (0,12 g, 0,431 mmol) en dioxano (4 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (0,090 ml, 0,862 mmol) y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con NaHCO_3 sat. y se extrajo con EtOAc (4x). Los orgánicos combinados se lavaron con agua, después salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex). El material se trató con MeCN, se sonizó y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 1-metil-N-((5-((6'-methyl-[2,3'-bipyridin]-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)carbamoil)ciclopropanocarboxamida (83 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,25 (s a, 1 H), 10,13 (s a, 1 H), 9,10 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,29-8,27 (m, 2 H), 8,10-8,06 (m, 1 H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,89 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 1,36 (s, 3 H), 1,22-1,20 (m, 2 H), 0,77-0,75 (m, 2 H); MS(ESI) m/z : 404,2 ($M+H^+$).

35

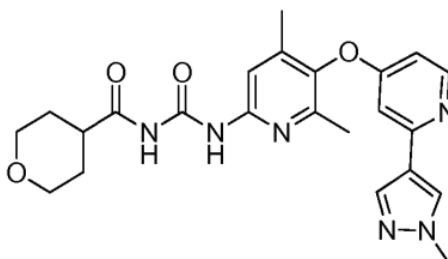
40



Ejemplo 115: Una solución de ácido tetrahydrofuran-3-carboxílico (0,123 g, 1,055 mmol) en DCM (5 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,092 ml, 1,055 mmol) y DMF catalítico (1 gota), se agitó a TA durante 2 h, después se concentró a sequedad. El residuo se trató con DCM (5 ml) y cianato de plata (0,158 g, 1,055 mmol), se agitó a TA durante 2 h, se trató con el **ejemplo A13** (0,15 g, 0,528 mmol) y se agitó a TA durante la noche. El sólido se eliminó mediante filtración, se lavó con DCM y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se purificó nuevamente el material mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %); se neutralizaron las fracciones combinadas con NaHCO₃, se extrajeron con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar N-((5-((2-(2-metilthiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahydrofuran-3-carboxamida (25 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,00 (s a, 2 H), 8,41 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 3,87 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 3,79-3,74 (m, 2 H), 3,70-3,64 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 2,66 (s, 3 H), 2,10-2,05 (m, 2 H); MS(ESI) m/z: 426,1 (M+H⁺).



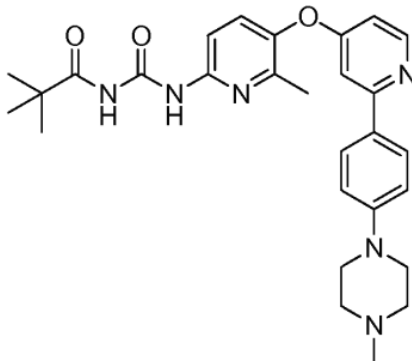
Ejemplo 116: Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (51 mg, 0,508 mmol) en DCE (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (64 mg, 0,508 mmol), se agitó a TA durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a TA, se añadió a una solución de diisopropiletilamina (188 mg, 1,456 mmol) y el **ejemplo A25** (100 mg, 0,339 mmol) en dioxano (4 ml) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se trató con EtOAc, se lavó sucesivamente con NaHCO₃ sat., NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. El material se trató con MeCN, se sonicó y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((4,6-dimetil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (91 mg, 68%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,11 (s, 1 H), 10,39 (s a, 1 H), 8,33 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,52 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z: 423,2 (M+H⁺).



Ejemplo 117: Una mezcla del **ejemplo B5** (66 mg, 0,508 mmol) en DCE (2 ml) con se trató cloruro de oxalilo (64 mg, 0,508 mmol), se agitó a TA durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a TA, se añadió a una solución de DIEA (188 mg, 1,456 mmol) y el **ejemplo A25** (100 mg, 0,339 mmol) en dioxano (4 ml) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con NaHCO₃ sat., después NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se evaporaron parcialmente las fracciones puras a presión reducida y se neutralizó el residuo acuoso con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar N-((4,6-dimetil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (29 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H

(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,95 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,33 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,51 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,90-3,85 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,30-3,27 (m, 2 H), 2,73-2,65 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,74-1,68 (m, 2 H), 1,65-1,55 (m, 2 H); MS(ESI) m/z : 451,2 ($M+H^+$).

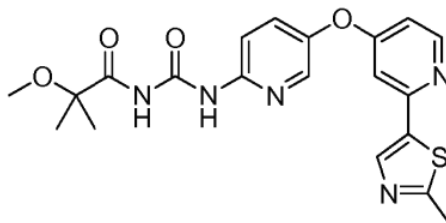
5



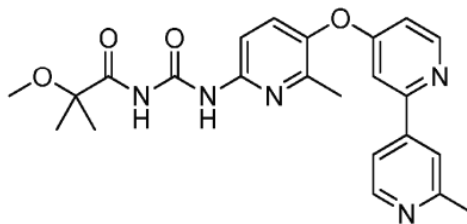
Ejemplo 118: Una mezcla del **ejemplo A4** (0,676 g, 2,55 mmol), 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina (1 g, 3,31 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,147 g, 0,127 mmol) y K_2CO_3 (1,055 g, 7,64 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se purgó con Ar, se calentó a 90 °C durante la noche, después se enfrió a TA. La mezcla se trató con salmuera, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 1-metil-4-(4-(4-(2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)fenil)piperazina (333 mg, 32 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,55 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,94 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1 H), 3,21 (m, 4 H), 2,52 (s, 3 H), 2,43 (m, 4 H), 2,21 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 406,2 ($M+H^+$).

Una solución de 1-metil-4-(4-(4-(2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)fenil)piperazina (0,333 g, 0,821 mmol) en MeOH (20 ml) se trató con Pd al 10 %/C (50 % de humedad, 0,089 g, 0,082 mmol) y se hidrogenó (101,325 kPa (1 atm.)) durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con MeOH y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 6-metil-5-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (247 mg, 80 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,38 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,21-7,20 (m, 2 H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,57 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 6,35 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,94 (s, 2 H), 3,20 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 2,45 (s, 4 H), 2,22 (s, 3 H), 2,07 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 376,2 ($M+H^+$).

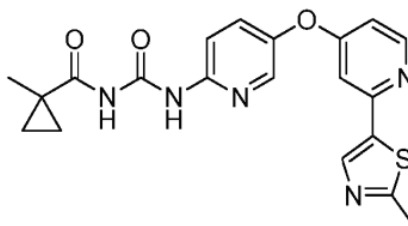
Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,040 g, 0,400 mmol) en DCE (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,035 ml, 0,400 mmol), se agitó a TA durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 0,5 h. Se enfrió la solución a TA, se añadió a una mezcla de 6-metil-5-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (0,10 g, 0,266 mmol) y DIEA (0,2 ml, 1,145 mmol) en dioxano (4 ml) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se trató con $NaHCO_3$ sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con NaOH 1 N, después salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((6-metil-5-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoi)l)propanamida (75 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,16 (s a, 1 H), 10,40 (s a, 1 H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,94-7,87 (m, 3 H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,65 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 3,21 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 2,44 (s a, 4 H), 2,27 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 503,3 ($M+H^+$).



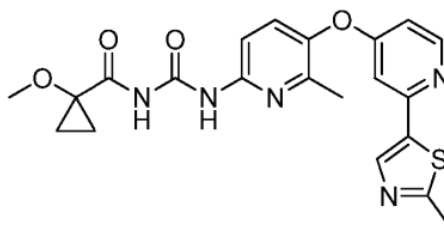
Ejemplo 119: Una solución del **ejemplo B16** (0,142 g, 0,703 mmol) y el **ejemplo A13** (0,1 g, 0,352 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (0,073 ml, 0,703 mmol) y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con EtOAc (4x). Los orgánicos combinados se lavaron con agua, después salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para proporcionar 2-metoxi-2-metil-N-((5-(2-(2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)carbamoi)l)propanamida (104 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,82 (s a, 1 H), 10,23 (s a, 1 H), 8,41 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,03 (s a, 1 H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 1,35 (s, 6 H); MS(ESI) m/z : 428,2 ($M+H^+$).



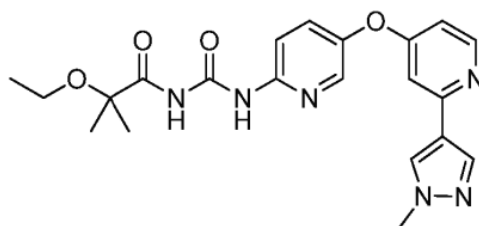
Ejemplo 120: Una suspensión del **ejemplo A11** (0,1 g, 0,342 mmol) y el **ejemplo B16** (0,25 g, 1,242 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con piridina (0,15 ml, 1,855 mmol) y se calentó a 45 °C durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). El material se trató con Et₂O, se eliminó el sólido mediante filtración, el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se neutralizaron las fracciones combinadas con NaHCO₃ sat. y se extrajeron con DCM (4x). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 2-metoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (40 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,78 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,94-7,82 (m, 2 H), 7,80 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,70-7,64 (m, 2 H), 6,88 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 1,35 (s, 6 H); MS(ESI) m/z: 436,2 (M+H⁺).



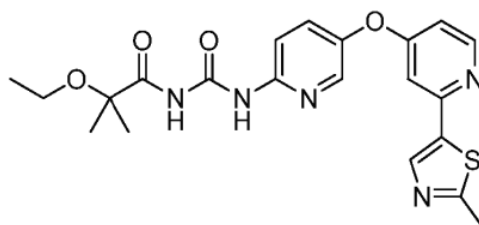
Ejemplo 121: Una mezcla del **ejemplo A13** (150 mg, 0,528 mmol), 1-metilpirrolidina (135 mg, 1,583 mmol) y el **ejemplo B20** (213 mg, 1,161 mmol) en dioxano (3 ml) se calentó a 80 °C en atmósfera de Ar durante 20 h, después se enfrió a TA. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se concentraron parcialmente las fracciones a presión reducida, se trató el residuo acuoso con NaHCO₃ sat., el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 1-metil-N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida (123 mg, 56 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,30 (s, 1 H), 10,14 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,09-8,04 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,81 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H), 1,20-1,18 (m, 2 H), 0,73-0,72 (m, 2 H); MS(ESI) m/z: 410,1 (M+H⁺).



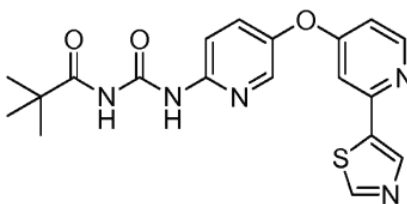
Ejemplo 122: Una suspensión del **ejemplo B18** (0,107 g, 0,537 mmol) y el **ejemplo A20** (0,080 g, 0,268 mmol) en dioxano (1,5 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (0,023 g, 0,268 mmol), se calentó a 80 °C durante la noche, se trató con más **ejemplo B18** (0,050 g, 0,251 mmol) y 1-metilpirrolidina (0,02 ml) y se calentó a 80 °C durante la noche nuevamente. La mezcla se enfrió a TA, se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con DCM (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se trató el aceite resultante con MeOH y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar 1-metoxi-N-((6-metil-5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida (33 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 11,01 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,05-8,01 (m, 1 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,47 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 1,34-1,33 (m, 2 H), 1,25-1,24 (m, 2 H); MS(ESI) m/z: 440,2 (M+H⁺).



Ejemplo 123: Una solución del **ejemplo B21** (0,35 g, 1,626 mmol) y el **ejemplo A2** (0,15 g, 0,561 mmol) en dioxano (2,8 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (0,15 ml, 1,427 mmol), se calentó a 80 °C durante 4 h, después se enfrió a TA. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con DCM (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se purificó nuevamente el material mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex, MeOH/EtOAc) para proporcionar 2-etoxi-2-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (77 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,84 (s a, 1 H), 10,11 (m a, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 2 H), 8,02 (m a, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,40 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,36 (s, 6 H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 425,2 (M+H⁺).



Ejemplo 124: Una solución del **ejemplo B21** (0,35 g, 1,626 mmol) y el **ejemplo A13** (0,15 g, 0,528 mmol) en dioxano (2,6 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (0,15 ml, 1,427 mmol), se calentó a 80 °C durante la noche, después se enfrió a TA. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con DCM (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se purificó nuevamente el material mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar 2-etoxi-2-metil-N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (122 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,85 (s, 1 H), 10,12 (mucho s a, 1 H), 8,41 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,03 (m a, 1 H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,03 (m a, 1 H), 6,82 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 3,40 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 1,36 (s, 6 H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 442,2 (M+H⁺).

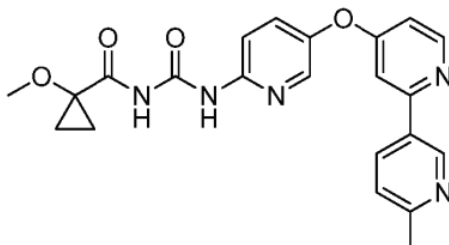


Ejemplo 125: Una solución del **ejemplo A1** (0,3 g, 1,192 mmol) en tolueno (10 ml) se purgó con Ar, se trató con 5-(tributilestanil)tiazol (0,446 g, 1,192 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,138 g, 0,119 mmol) y se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc y solución ac. al 10 % de KF (30 ml) y se agitó durante 1 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas y las capas del filtrado se separaron. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (1x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para obtener 5-(4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)tiazol (180 mg, 50 %) en forma de un sólido de color naranja claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,16 (s, 1 H), 8,64-8,63 (m, 2 H), 8,57 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,43 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,04 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H); MS(ESI) *m/z*: 301,1 (M+H⁺).

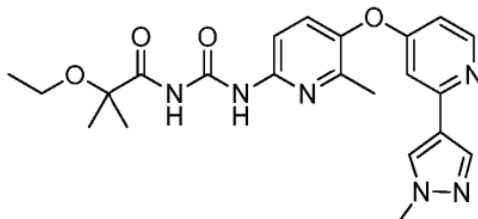
Una solución de 5-(4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)tiazol (0,18 g, 0,599 mmol) en EtOAc (10 ml) y MeOH (3 ml) se trató con Pd al 10 %/C (50 % de humedad, 0,064 g, 0,060 mmol) y se hidrogenó (101,325 kPa (1 atm.)) durante 16 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 5-((2-(tiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (150 mg, 74 %). MS(ESI) *m/z*: 271,1 (M+H⁺).

Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,090 g, 0,888 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,078 ml, 0,888 mmol), se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 75 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una solución de 5-((2-(tiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (0,12 g, 0,444 mmol) y TEA

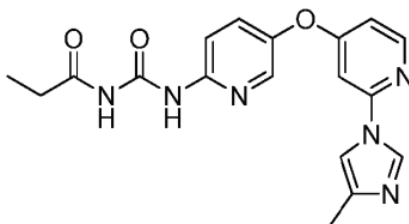
(0,186 ml, 1,332 mmol) en THF (5 ml) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se trató con agua, se extrajo con DCM (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc) para obtener N-((5-((2-
 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,23 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,86 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z: 398,1 (M+H⁺).



Ejemplo 126: Una mezcla del **ejemplo A15** (80 mg, 0,287 mmol) y 1-metilpirrolidina (73 mg, 0,862 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con una solución del **ejemplo B18** en dioxano (100 mg/ml, 126 mg, 0,632 mmol) y se calentó a 80 °C durante la noche. Se añadió más **ejemplo B18** (200 mg) y se calentó la mezcla a 80 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc) para proporcionar 1-metoxi-N-((5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)ciclopropanocarboxamida (33 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,87 (m a, 1 H), 10,44 (mucho m a, 1 H), 9,10 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,30-8,26 (m, 2 H), 8,14-7,95 (m a, 1 H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 1,23 (s, 4 H); MS(ESI) m/z: 420,2 (M+H⁺).

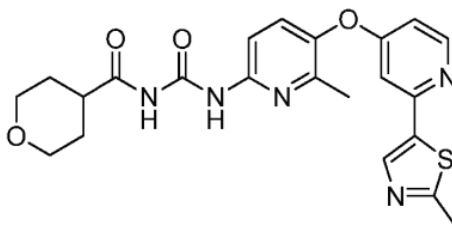


Ejemplo 127: Una solución del **ejemplo B21** (0,35 g, 1,626 mmol) y el **ejemplo A6** (0,15 g, 0,533 mmol) en dioxano (2,7 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (0,15 ml, 1,427 mmol), se calentó a 80 °C durante 3 h, después se enfrió a TA. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con DCM (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se purificó nuevamente el material mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex, MeOH/EtOAc), después mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %e). Se concentraron parcialmente las fracciones puras a presión reducida y se neutralizó el residuo acuoso con NaHCO₃ sat. Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se secó para proporcionar 2-etoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)propanamida (114 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,95 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,15-7,75 (m, 2 H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,39 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,34 (s, 6 H), 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); MS(ESI) m/z: 439,2 (M+H⁺).

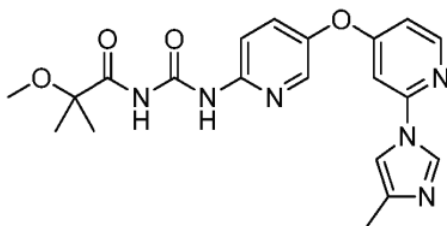


Ejemplo 128: Una suspensión de propionamida (0,029 g, 0,393 mmol) en DCE (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,034 ml, 0,393 mmol), se agitó a TA, después se calentó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución del **ejemplo A21** (0,070 g, 0,262 mmol) y piridina (0,042 ml, 0,524 mmol) en THF (2 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a

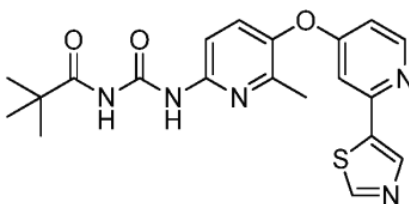
sequedad. El material se trató con EtOAc y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (36 mg, 36 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,09 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,40 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 2,42 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,14 (d, J = 1,0 Hz, 3 H), 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 367,2 (M+H⁺).



Ejemplo 129: Una suspensión del **ejemplo B5** (0,032 g, 0,249 mmol) en DCE (2,1 ml) se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,022 ml, 0,249 mmol), se agitó a TA durante 0,5 h, después se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una solución de piridina (0,101 ml, 1,247 mmol) y el **ejemplo A20** (0,062 g, 0,208 mmol) en THF (2,1 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con DCM (5x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). El material se trató con MeCN y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (17 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,01 (s, 1 H); 10,87 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 3,88 (m, 2 H), 3,36-3,28 (m, 2 H), 2,73-2,67 (m, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,68-1,66 (m, 4 H); MS(ESI) *m/z*: 454,2 (M+H⁺).



Ejemplo 130: Una mezcla del **ejemplo B16** (2,258 g, 11,22 mmol), el **ejemplo A21** (2,0 g, 7,48 mmol) y 1-metilpirrolidina (0,255 g, 2,99 mmol) en THF (40 ml) se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA y se dividió entre EtOAc (100 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se evaporaron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc). El residuo se trató purificado con EtOAc al 30 %-hexanos (15 ml) y se sonizó durante algunos minutos. Se recogieron los sólidos suspendidos mediante filtración y se secaron al vacío para proporcionar 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (1,65 g, 54 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,83 (s, 1 H), 10,26 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,65 (t, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 2,14 (d, J = 1,0 Hz, 3 H), 1,36 (s, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 411,2 (M+H⁺).

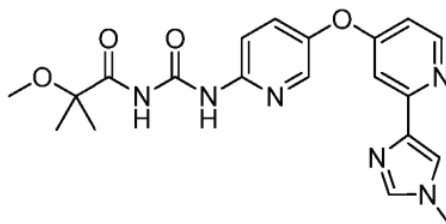


Ejemplo 131: Una solución del **ejemplo A4** (0,35 g, 1,318 mmol) en tolueno (8 ml) se purgó con Ar, se trató con 5-(tributilestanil)thiazol (0,493 g, 1,318 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,152 g, 0,132 mmol), se calentó a 110 °C durante 16 h y se enfrió a TA. La mezcla se trató con EtOAc y solución ac. al 10 % de KF, se agitó durante 1 h y los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas. Las capas del filtrado se separaron, la capa acuosa se extrajo con más EtOAc (1x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM)

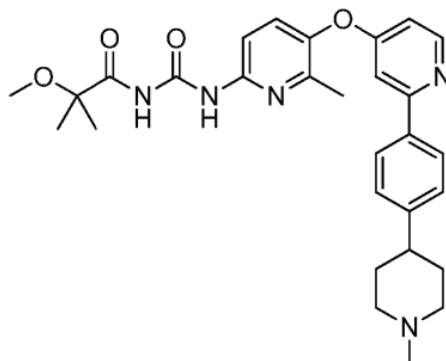
para obtener 5-(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)tiazol (270 mg, 65 %) en forma de un sólido de color naranja claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,14 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 2,51 (s, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 315,1 (M+H⁺).

Una solución de 5-(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)tiazol (0,34 g, 1,082 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (10 ml) se trató con NH₄Cl (2,314 g, 43,3 mmol) seguido de zinc en polvo (1,061 g, 16,23 mmol) y se agitó a TA durante 24 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron bien con MeOH y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se trató con agua, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se suspendió en EtOAc al 30 %/Hex, se sonicó y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 6-metil-5-((2-(tiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (220 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,12 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 6,35 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,97 (s, 2 H), 2,08 (s, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 285,1 (M+H⁺).

Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,071 g, 0,703 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,062 ml, 0,703 mmol), se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 75 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una solución de 6-metil-5-((2-(tiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (0,1 g, 0,352 mmol) y TEA (0,146 ml, 1,055 mmol) en THF (3 ml) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se trató con agua, se extrajo con DCM (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc) para obtener N-((6-metil-5-((2-(tiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (122 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,17 (s, 1 H), 10,45 (s a, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,42 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,66-7,65 (m, 2 H), 6,75 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS(ESI) *m/z*: 412,2 (M+H⁺).

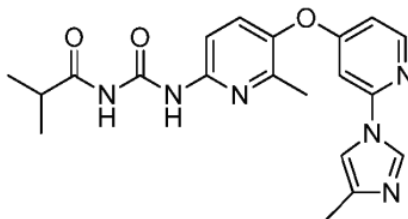


Ejemplo 132: Una solución del **ejemplo B16** (0,151 g, 0,748 mmol) y el **ejemplo A22** (0,1 g, 0,374 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (0,078 ml, 0,748 mmol), se calentó a 80 °C durante la noche, después se enfrió a TA. La mezcla se trató con NaOH 1 N, se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se lavaron con NaOH 1 N, después salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (72 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,80 (s a, 1 H), 9,98 (s a, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,02 (m, 1 H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,81 (dd, J = 5,6, 2,6 Hz, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,21 (s, 3 H), 1,36 (s, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 411,2 (M+H⁺).

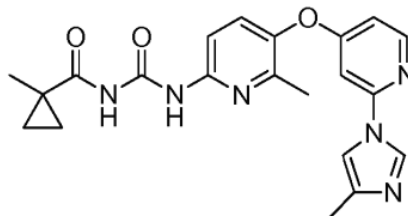


Ejemplo 133: Una solución del **ejemplo B16** (0,129 g, 0,641 mmol) y el **ejemplo A24** (0,12 g, 0,320 mmol) en dioxano (4 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (0,067 ml, 0,641 mmol) y se calentó a 80 °C durante la noche. Se añadió más **ejemplo B16** (0,04 g), se calentó la mezcla durante 4 h, se enfrió a TA, se trató con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc (4x). Los orgánicos combinados se lavaron con NaOH 1 N, después salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 2-metoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (99 mg, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,77 (s, 1 H), 10,13 (s,

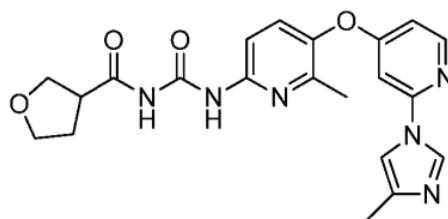
1 H), 8,50 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,86 (m a, 1 H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,77 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 2,86 (m, 2 H), 2,53-2,43 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 1,99-1,92 (m, 2 H), 1,77-1,60 (m, 4 H), 1,35 (s, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 518,3 (M+H⁺).



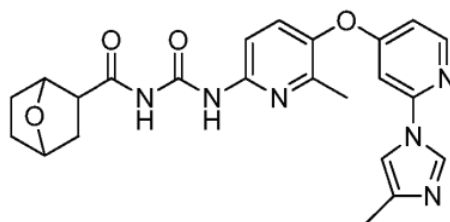
Ejemplo 134: Una solución de cloruro de isobutirilo (0,150 g, 1,408 mmol) en DCM (10 ml) se trató con cianato de plata (0,300 g, 2,002 mmol), se agitó a TA durante 1 h, se trató con el **ejemplo A26** (0,150 g, 0,533 mmol) y piridina catalítica y se agitó a TA durante 1 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con DCM y THF y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida (126 mg, 59 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,06 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,66-7,63 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 2,67 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,13 (d, J = 1,0 Hz, 3 H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 395,2 (M+H⁺).



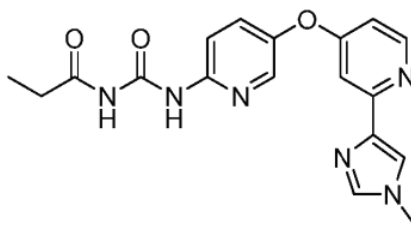
Ejemplo 135: Una solución de ácido 1-metilciclopropan carboxílico (0,150 g, 1,498 mmol) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,170 g, 1,339 mmol) seguido de DMF catalítico y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se trató con cianato de plata (0,300 g, 2,002 mmol), se agitó a TA durante 1 h, se trató con el **ejemplo A26** (0,150 g, 0,533 mmol) y se agitó a TA durante 1 h más. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con DCM y THF y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para proporcionar 1-metil-N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida (32 mg, 15 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,20 (s a, 1 H), 10,07 (s a, 1 H), 8,38 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,89 (m a, 1 H), 7,68-7,64 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,13 (d, J = 1,0 Hz, 3 H), 1,36 (s, 3 H), 1,23-1,20 (m, 2 H), 0,78-0,76 (m, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 407,2 (M+H⁺).



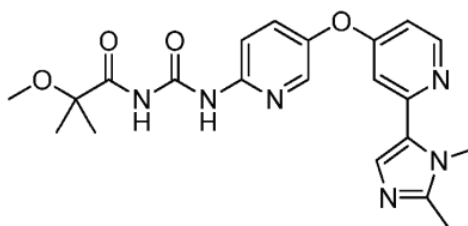
Ejemplo 136: Una solución de ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (0,150 g, 1,292 mmol) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,250 g, 1,970 mmol) seguido de DMF catalítico, se agitó a TA durante 1 h, después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (10 ml), se trató con cianato de plata (0,300 g, 2,002 mmol), se agitó a TA durante 1 h, se trató con el **ejemplo A26** (0,150 g, 0,533 mmol) y piridina catalítica y se agitó a TA durante 1 h más. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con DCM y THF y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (75 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,96 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,67-7,63 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,75 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 3,88 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 3,79-3,73 (m, 2 H), 3,70-3,65 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,13 (d, J = 1,0 Hz, 3 H), 2,10-2,04 (m, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 423,2 (M+H⁺).



Ejemplo 137: Una solución del **ejemplo B22** (0,150 g, 1,055 mmol) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,200 g, 1,576 mmol) seguido de DMF catalítico, se agitó a TA durante 1 h, después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (10 ml), se trató con cianato de plata (0,300 g, 2,002 mmol), se agitó a TA durante 1 h, se trató con el **ejemplo A26** (0,150 g, 0,533 mmol) y piridina catalítica y se agitó a TA durante 1 h más. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con DCM y THF y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para proporcionar *exo*-N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-yl)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida (74 mg, 31 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,92 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,67-7,63 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,75 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,58 (t, J = 4,7 Hz, 1 H), 2,80 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,13 (d, J = 1,0 Hz, 3 H), 2,06 (m, 1 H), 1,64-1,43 (m, 5 H); MS(ESI) *m/z*: 449,2 (M+H⁺).



Ejemplo 138: Una solución de propionamida (0,047 g, 0,645 mmol) en DCE (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,056 ml, 0,645 mmol), se agitó a TA durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió a una mezcla del **ejemplo A22** (0,115 g, 0,430 mmol) y piridina (0,278 ml, 3,44 mmol) en dioxano (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con NaOH 1 N, se extrajo con EtOAc (4x) y DCM (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con NaOH 1 N, después salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El material se trató con MeCN y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoi)propionamida (90 mg, 57 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,07 (s, 1 H), 10,83 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,24 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,81 (dd, J = 5,7, 2,6 Hz, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 2,41 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 367,2 (M+H⁺).

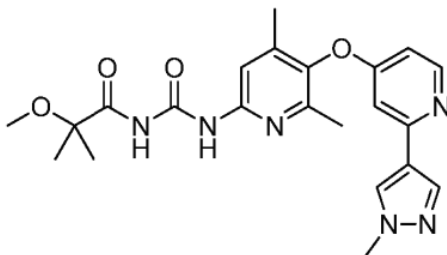


Ejemplo 139: Una mezcla de 1,2-dimetil-5-(tributylestanil)imidazol (0,25 g, 0,649 mmol), el **ejemplo A1** (0,163 g, 0,649 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,038 g, 0,032 mmol) en tolueno (6,5 ml) se purgó con Ar y se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc y KF ac. al 10 % y se agitó durante 1 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se extrajo el filtrado con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con KF ac. al 10 %, después salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar 2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (80 mg, 40 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,58-8,57 (m, 2 H), 8,40 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,04 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 312,1 (M+H⁺).

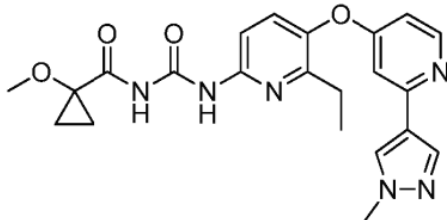
Una solución de 2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (0,08 g, 0,257 mmol) en MeOH (20 ml) se trató con Pd al 10 %/C (50 % p/p de agua, 2,73 mg, 0,001 mmol) y se hidrogenó (101,325 kPa (1 atm.)) durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con MeOH tibio y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 5-((2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (50 mg, 69 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,41 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,66 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H),

6,51 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,02 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 282,1 ($M+H^+$).

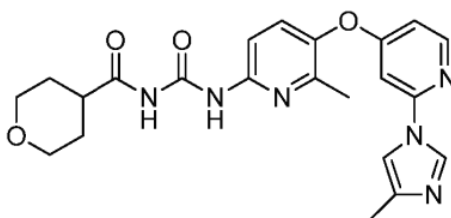
Una solución del **ejemplo B16** (0,072 g, 0,355 mmol) y 5-((2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (0,05 g, 0,178 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (0,037 ml, 0,355 mmol) y se calentó a 80 ° durante la noche. Se añadió más **ejemplo B16** (0,040 g). Se calentó la mezcla a 80 °C durante 4 h, se enfrió a TA, se trató con NaHCO_3 sat. y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con agua, después salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar N-((5-((2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)-2-metoxi-2-metilpropanamida (28 mg, 37 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,81 (s a, 1 H), 10,20 (s a, 1 H), 8,46 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,02 (s a, 1 H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,24 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,21 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 1,35 (s, 6 H); MS (ESI) m/z : 425,2 ($M+H^+$).



Ejemplo 140: Una mezcla del **ejemplo A25** (100 mg, 0,339 mmol), N-metilpirrolidina (29 mg, 0,339 mmol) y el **ejemplo B16** (0,150 g, 0,745 mmol) en dioxano (2 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 sat., después salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar N-((6,6-dimetil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)-2-metoxi-2-metilpropanamida (82 mg, 53 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,70 (s a, 1 H), 10,06 (s a, 1 H), 8,34 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,88-7,72 (m a, 1 H), 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,35 (s, 6 H); MS (ESI) m/z : 439,2 ($M+H^+$).

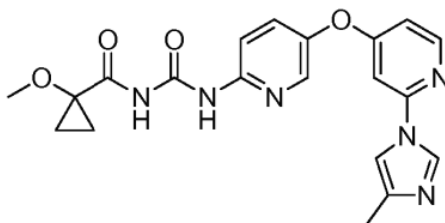


Ejemplo 141: Una mezcla del **ejemplo A17** (100 mg, 0,339 mmol), N-metilpirrolidina (29 mg, 0,339 mmol) y el **ejemplo B18** (148 mg, 0,745 mmol) en dioxano (2 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 sat., después salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para proporcionar N-((6-etil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)-1-metoxiciclopropanocarboxamida (51 mg, 33 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,88 (s a, 1 H), 10,39 (s a, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,94-7,84 (m a, 1 H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 2,59 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,24 (m, 4 H), 1,12 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z : 437,2 ($M+H^+$).

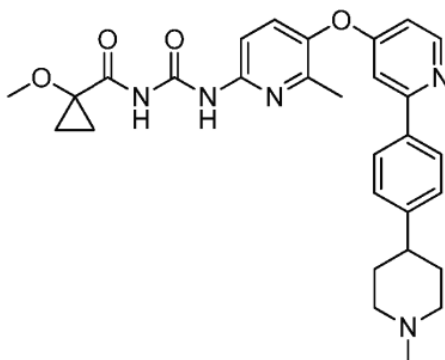


Ejemplo 142: Una solución de ácido tetrahidropirán-4-carboxílico (0,150 g, 1,153 mmol) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,200 g, 1,576 mmol) seguido de DMF catalítico, se agitó a TA durante 1 h, después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (10 ml), se trató con cianato de plata (0,300 g, 2,002 mmol), se agitó a TA durante 1 h, se trató con el **ejemplo A26** (0,150 g, 0,533 mmol) y piridina catalítica y se agitó durante 1 h más. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con DCM y THF y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). El material se trató con MeCN y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-

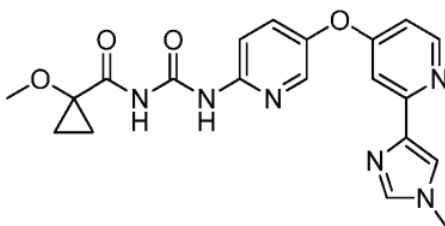
imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (84 mg, 35 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,02 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,66 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,86 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 3,88 (m, 2 H), 3,30 (m, 2 H), 2,69 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,21 (d, J = 1,0 Hz, 3 H), 1,72 (m, 2 H), 1,61 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 437,2 (M+H⁺).



Ejemplo 143: Una mezcla del **ejemplo B18** (0,174 g, 0,875 mmol), el **ejemplo A21** (0,15 g, 0,438 mmol) y 1-metilpirrolidina (0,1 ml, 0,962 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se purificó adicionalmente el material mediante cromatografía de gel de sílice en fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se trataron las fracciones combinadas con NaHCO₃ sat., se extrajeron con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-metoxi-N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida (35 mg, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,87 (s a, 1 H), 10,44 (s a, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,06 (s a, 1 H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 2,14 (d, J = 1,0 Hz, 3 H), 1,24 (s a, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 409,2 (M+H⁺).

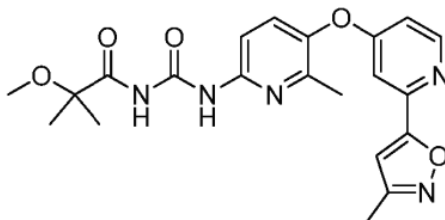


Ejemplo 144: Una mezcla del **ejemplo B18** (0,106 g, 0,534 mmol), el **ejemplo A24** (0,10 g, 0,267 mmol) y 1-metilpirrolidina (0,056 ml, 0,534 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con NaOH 1 N, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con NaOH 1 N, después salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM/NH₄OH). Se purificó adicionalmente el material mediante cromatografía de gel de sílice en fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se concentraron parcialmente las fracciones puras a presión reducida y se trató el residuo acuoso resultante con NaOH 1 N, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-metoxi-N-((6-metil-5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida (35 mg, 25 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,87 (s a, 1 H), 10,41 (s a, 1 H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,01-7,86 (m, 3 H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,77 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 2,89-2,83 (m, 2 H), 2,50-2,48 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,01-1,91 (m, 2 H), 1,77-1,59 (m, 4 H), 1,23 (s a, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 516,3 (M+H⁺).

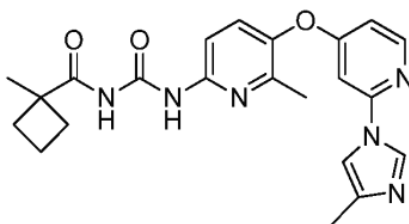


Ejemplo 145: Una mezcla del **ejemplo B18** (0,149 g, 0,748 mmol), el **ejemplo A22** (0,1 g, 0,374 mmol) y 1-metilpirrolidina (0,078 ml, 0,748 mmol) en dioxano (2 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió

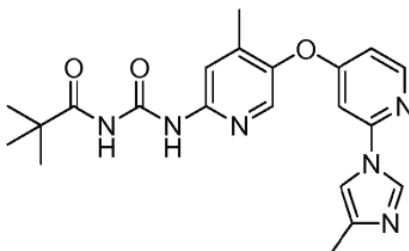
a TA, se trató con NaOH 1 N, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se lavaron con NaOH 1 N, después salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM/NH₄OH) para obtener 1-metoxi-N-((5-((2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida (95 mg, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,86 (s a, 1H), 10,01 (s a, 1H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,24 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 5,7, 2,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,23 (s a, 4H); MS (ESI) m/z: 409,2 (M+H⁺).



Ejemplo 146: Una mezcla del **ejemplo B16** (0,100 g, 0,496 mmol), el **ejemplo A7** (0,07 g, 0,248 mmol) y DBU (3,74 µL, 0,025 mmol) en dioxano (3 ml) se calentó a 65 °C durante 16 h, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Las fracciones puras se combinaron y se trataron con NaHCO₃ sat., se extrajeron con EtOAc (2x), los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 2-metoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((2-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (58 mg, 55 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,79 (s a, 1H), 10,15 (s a, 1H), 8,56 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,98-6,97 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,35 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 426,2 (M+H⁺).

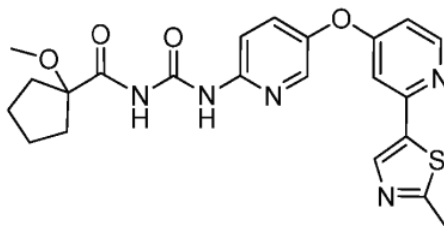


Ejemplo 147: Una solución del **ejemplo B19** (0,600 g, 5,26 mmol) en DCM (20 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,600 g, 4,73 mmol) seguido de DMF catalítico y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se trató con cianato de plata (1,200 g, 8,01 mmol), se agitó a TA durante 2 h, se trató con el **ejemplo A26** (0,200 g, 0,711 mmol) y piridina catalítica (1 gota) y se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con DCM y THF y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para proporcionar 1-metil-N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida (64 mg, 21 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,13 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s a, 3H), 1,88 (m, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,43 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 421,2 (M+H⁺).

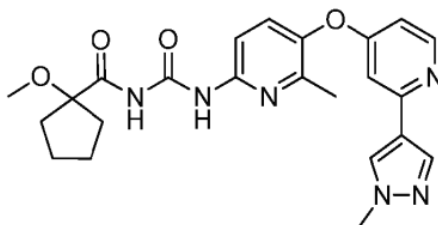


Ejemplo 148: Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,041 g, 0,403 mmol) en DCE (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,035 ml, 0,403 mmol), se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 75 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una solución del **ejemplo A27** (0,081 g, 0,202 mmol) y TEA (0,084 ml, 0,605 mmol) en DCM (3 ml) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se trató con agua, se extrajo con DCM (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc) para proporcionar N-((4-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (31 mg, 37 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,19 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,21 (s, 9H); MS (ESI)

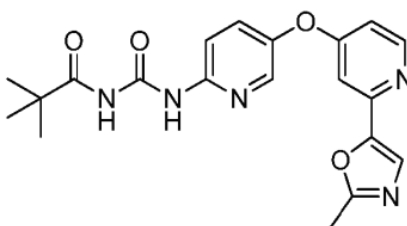
m/z : 409,2 ($M+H^+$).



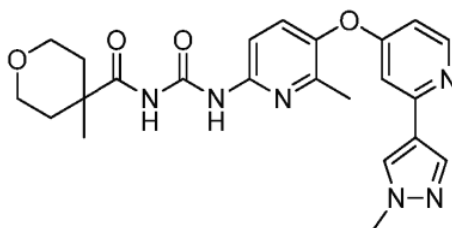
Ejemplo 149: Una mezcla del **ejemplo B23** (0,190 g, 0,835 mmol), el **ejemplo A13** (0,095 g, 0,334 mmol) y DBU (10,07 μ L, 0,067 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 60 °C durante 16 h, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/ H_2O con TFA al 0,1 %). Se trataron las fracciones combinadas con $NaHCO_3$ sat., se extrajeron con EtOAc (2x), los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-metoxi-N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida (73 mg, 48 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,85 (s a, 1 H), 10,39 (s a, 1 H), 8,41 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,03 (s a, 1 H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 3,15 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 1,92 (d, J = 6,9 Hz, 4 H), 1,68-1,66 (m, 4 H); MS (ESI) m/z : 454,2 ($M+H^+$).



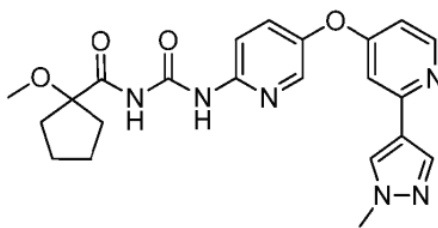
Ejemplo 150: Una mezcla del **ejemplo B23** (0,202 g, 0,889 mmol), el **ejemplo A6** (0,1 g, 0,355 mmol) y DBU (10,72 μ L, 0,071 mmol) en dioxano (3 ml) se calentó a 70 °C durante 4 h, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/ H_2O con TFA al 0,1 %). Se trataron las fracciones combinadas con $NaHCO_3$ sat., se extrajeron con EtOAc (2x), los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-metoxi-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida (85 mg, 53 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,90 (s a, 1 H), 10,30 (s a, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,86 (s a, 1 H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,14 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 1,97-1,88 (m, 4 H), 1,66 (s, 4 H); MS (ESI) m/z : 451,2 ($M+H^+$).



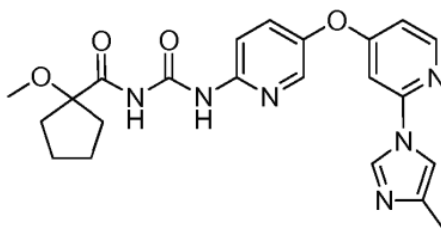
Ejemplo 151: Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (57 mg, 0,559 mmol) en DCE (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (71 mg, 0,559 mmol), se agitó a TA durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución de DIEA (207 mg, 1,603 mmol) y el **ejemplo A28** (100 mg, 0,373 mmol) en dioxano (4 ml) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ sat., después salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc). El material se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/ H_2O con TFA al 0,1 %); los orgánicos se eliminaron a presión reducida y se trató el residuo acuoso con $NaHCO_3$ sat. y se dejó reposar a TA. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar N-((5-((2-(2-metiloazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (67 mg, 45 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,24 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS (ESI) m/z : 396,2 ($M+H^+$).



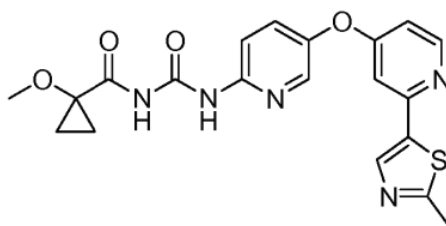
Ejemplo 152: Una mezcla del **ejemplo B24** (3,44 g, 24,0 mmol) en DCE (60 ml) se trató con cloruro de oxalilo (3,05 g, 24,0 mmol), se agitó a TA durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución de DIEA (9,30 g, 72 mmol) y el **ejemplo A6** (4,50 g, 16,0 mmol) en dioxano (90 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (100 ml), después salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. Se trató la espuma resultante con MeCN (75 ml) y se sonicó durante 10 min. Se diluyó la suspensión con MeCN (25 ml) y se recogieron los sólidos mediante filtración, se lavaron con MeCN (2 x 15 ml) y se secaron al vacío. Se molió el sólido hasta obtener un polvo fino (mortero) y se trituró con MeCN (75 ml), se recogió mediante filtración, se lavó con MeCN (2 x 30 ml) y se secó a 80 °C al vacío para proporcionar 4-metil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (4,74 g, 64 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,15 (s, 1 H), 10,53 (s a, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,94-7,89 (m a, 1 H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,66 (m, 2 H), 3,44 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,05 (m, 2 H), 1,49 (m, 2 H), 1,27 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 451,2 (M+H⁺).



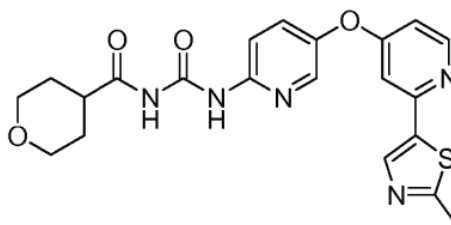
Ejemplo 153: Una mezcla del **ejemplo B23** (0,213 g, 0,935 mmol), el **ejemplo A2** (0,1 g, 0,374 mmol) y DBU (0,011 g, 0,075 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 70 °C durante 4 h, se enfrió a TA, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se trataron las fracciones combinadas con NaHCO₃ sat., se extrajeron con EtOAc (2x), los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-metoxi-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)ciclopentanocarboxamida (90 mg, 55%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,84 (s, 1 H), 10,38 (s a, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26-8,25 (m, 2 H), 8,03 (s a, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 1,92 (d, J = 6,9 Hz, 4 H), 1,67-1,65 (m, 4 H); MS (ESI) m/z: 437,2 (M+H⁺).



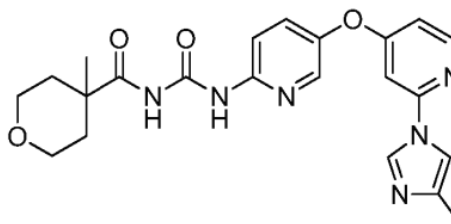
Ejemplo 154: Una mezcla del **ejemplo B23** (0,213 g, 0,935 mmol), el **ejemplo A21** (0,1 g, 0,374 mmol) y DBU (0,011 g, 0,075 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 65 °C durante 20 h, se enfrió a TA, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se trataron las fracciones combinadas con NaHCO₃ sat., se extrajeron con EtOAc (2x), los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-metoxi-N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoyl)ciclopentanocarboxamida (128 mg, 78 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,85 (s, 1 H), 10,39 (s a, 1 H), 8,40 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,04 (s a, 1 H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 3,15 (s, 3 H), 2,13 (d, J = 1,0 Hz, 3 H), 1,93 (m, 4 H), 1,66 (m, 4 H); MS (ESI) m/z: 437,2 (M+H⁺).



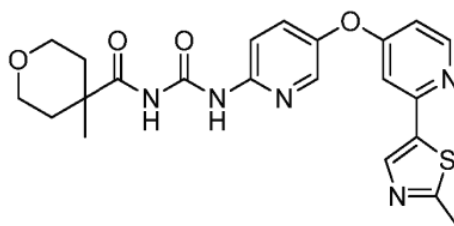
Ejemplo 155: Una mezcla del **ejemplo B18** (0,210 g, 1,055 mmol), el **ejemplo A13** (0,150 g, 0,528 mmol) y N-metilpirrolidina (0,027 ml, 0,264 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 80 °C durante la noche, se enfrió a TA, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc). El material se trató con MeCN, se sonicó, el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 1-metoxi-N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida (80 mg, 36 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,88 (s a, 1 H), 10,44 (s a, 1 H), 8,41 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,04 (s a, 1 H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 1,23 (s, 4 H); MS (ESI) m/z: 426,1 (M+H⁺).



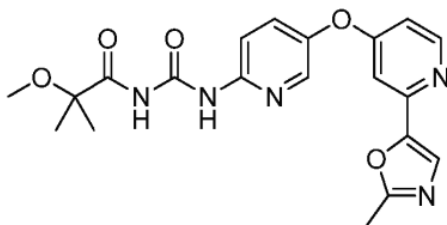
Ejemplo 156: Una suspensión del **ejemplo B5** (0,596 g, 4,61 mmol) en dioxano (15 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,820 ml, 9,69 mmol), se agitó a TA durante 10 min, después se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA, se concentró a sequedad, se trató con el **ejemplo A13** (0,200 g, 0,703 mmol), piridina (0,120 ml, 1,481 mmol) y THF (5 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad, se suspendió el residuo en MeCN, se sonicó y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se suspendió en agua, se agitó durante 15 min y se recogió nuevamente mediante filtración. Se trató el sólido con MTBE, se agitó durante 1 h y se recogió mediante filtración para proporcionar N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (110 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,06 (s, 1 H), 10,89 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 3,88 (m, 2 H), 3,34-3,25 (m, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 1,72 (m, 2 H), 1,62-1,59 (m, 2 H); MS (ESI) m/z: 440,2 (M+H⁺).



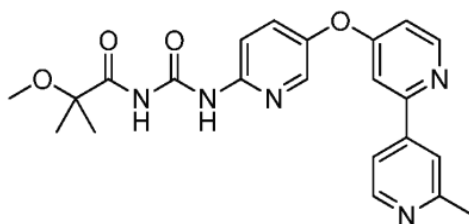
Ejemplo 157: Una mezcla del **ejemplo B24** (80 mg, 0,561 mmol) en DCE (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (71 mg, 0,561 mmol), se agitó a TA durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución de DIEA (208 mg, 1,609 mmol) y el **ejemplo A21** (100 mg, 0,374 mmol) en dioxano (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se concentraron parcialmente las fracciones puras a presión reducida y se trató el residuo acuoso con NaHCO₃ sat. Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se secó para proporcionar 4-metil-N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (53 mg, 31 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,22 (s, 1 H), 10,56 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 3,68-3,61 (m, 2 H), 3,44 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 2,04 (m, 2 H), 1,50 (m, 2 H), 1,27 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 437,2 (M+H⁺).



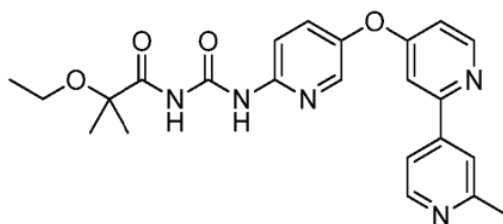
Ejemplo 158: Una mezcla del **ejemplo B24** (76 mg, 0,528 mmol) en DCE (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (67 mg, 0,528 mmol), se agitó a TA durante 5 min, se calentó a 80 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución de DIEA (195 mg, 1,512 mmol) y el **ejemplo A13** (100 mg, 0,352 mmol) en dioxano (4 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se concentraron parcialmente las fracciones purificadas combinadas a presión reducida, se trató el residuo acuoso con NaHCO₃ sat., el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 4-metil-N-((5-((2-(2-metilthiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (102 mg, 63 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,22 (s, 1 H), 10,57-10,54 (s a, 1 H), 8,41 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 3,65 (m, 2 H), 3,44 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,08-2,04 (m, 2 H), 1,50 (m, 2 H), 1,27 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 454,2 (M+H⁺).



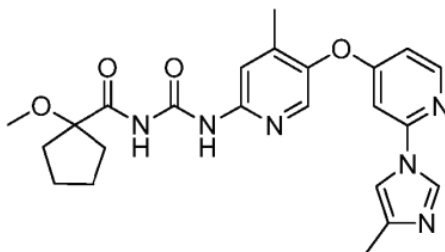
Ejemplo 159: Una mezcla del **ejemplo B16** (0,100 g, 0,497 mmol), el **ejemplo A28** (61 mg, 0,226 mmol) y N-metilpirrolidina (19 mg, 0,226 mmol) en dioxano (2 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se concentraron parcialmente las fracciones purificadas combinadas a presión reducida y se trató el residuo acuoso con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2-(2-metiloxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (22 mg, 22 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,84 (s, 1 H), 10,31 (s a, 1 H), 8,48 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,30-8,29 (m, 1 H), 8,03 (s a, 1 H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 1,35 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 412,2 (M+H⁺).



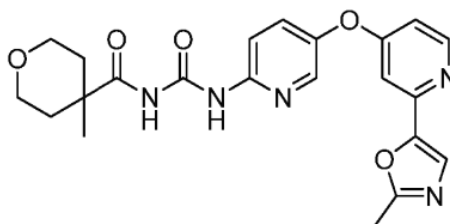
Ejemplo 160: Una solución del **ejemplo B16** (0,108 g, 0,539 mmol) y el **ejemplo A16** (0,1 g, 0,359 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con una solución de 1-metilpirrolidina (0,05 ml, 0,476 mmol) en piridina (0,2 ml, 2,473 mmol), se calentó a 60 °C durante la noche, después a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con de NaHCO₃ sat. al 50 % y se extrajo con EtOAc (4x). Los orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). El material se trató con Hex, se sonicó, el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (87 mg, 57 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,82 (s a, 1 H), 10,21 (s a, 1 H), 8,60 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,03 (s a, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,79-7,78 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 1,36 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 422,2 (M+H⁺).



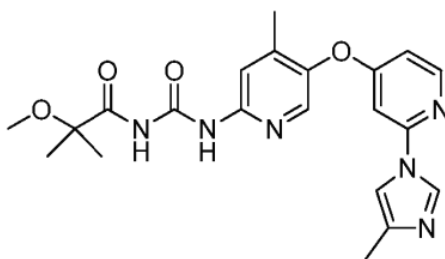
Ejemplo 161: Una solución del ejemplo B21 (0,290 g, 1,347 mmol) y el **ejemplo A16** (0,25 g, 0,898 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con una solución de 1-metilpirrolidina (0,15 ml, 1,427 mmol) en piridina (0,5 ml, 6,18 mmol), se calentó a 60 °C durante la noche, después a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con NaHCO₃ sat. al 50 %, se extrajo con EtOAc (4x) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM). Se disolvió el material en MTBE, se trató con un volumen igual de Hex, se colocó en el congelador durante 2 días y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar 2-etoxi-2-metil-N-((5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (41 mg, 10 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 10,99 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 8,62 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,80-7,78 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,01 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 3,60 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,49 (s, 6 H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 436,2 (M+H⁺).



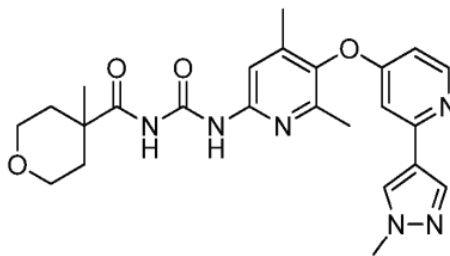
Ejemplo 162: Una mezcla del **ejemplo B23** (0,121 g, 0,533 mmol), el **ejemplo A27** (0,075 g, 0,267 mmol) y DBU (4,02 μL, 0,027 mmol) en dioxano (3 ml) se calentó a 55 °C durante la noche, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se trataron las fracciones combinadas con NaHCO₃ sat., se extrajeron con EtOAc (2x), los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-metoxi-N-((4-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida (36 mg, 30 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,78 (s, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,75 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 3,15 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,13 (d, J = 1,0 Hz, 3 H), 1,95-1,91 (m, 4 H), 1,68-1,64 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 451,2 (M+H⁺).



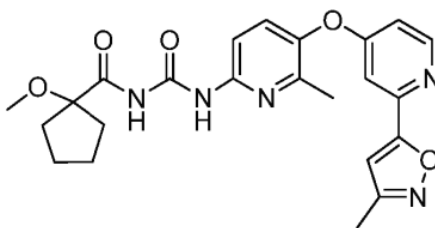
Ejemplo 163: Una mezcla del **ejemplo B24** (72 mg, 0,503 mmol) en DCE (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (64 mg, 0,503 mmol), se agitó a TA durante 5 min, después se calentó a 80 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución de DIEA (186 mg, 1,443 mmol) y el **ejemplo A28** (90 mg, 0,335 mmol) en dioxano (2 ml) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se concentraron parcialmente las fracciones purificadas combinadas a presión reducida y se trató el residuo acuoso con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 4-metil-N-((5-((2-(2-metiloxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (55 mg, 38 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,24 (s, 1 H), 10,57 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,18 (d, J = 2, Hz, 1 H), 6,93 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,67-3,62 (m, 2 H), 3,48-3,41 (m, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,07-2,02 (m, 2 H), 1,54-1,46 (m, 2 H), 1,28 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 438,2 (M+H⁺).



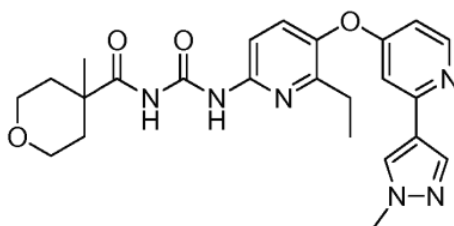
Ejemplo 164: Una mezcla del **ejemplo B16** (0,114 g, 0,569 mmol), el **ejemplo A27** (0,08 g, 0,284 mmol) y DBU (4,29 μ L, 0,028 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 60 °C durante 4 h, se enfrió a TA, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se trataron las fracciones combinadas con NaHCO₃ sat., se extrajeron con EtOAc (2x), los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 2-metoxi-2-metil-N-((4-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida (83 mg, 69 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,76 (s, 1 H), 10,20 (mucho s a, 1 H), 8,39 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,94 (s a, 1 H), 7,63 (t, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,75 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,13 (d, J = 1,0 Hz, 3 H), 1,35 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 425,2 (M+H⁺).



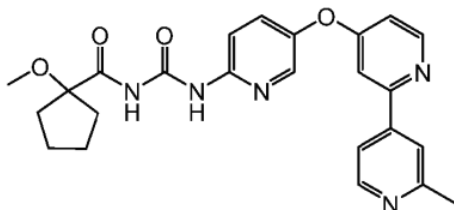
Ejemplo 165: Una solución del **ejemplo B24** (49 mg, 0,343 mmol) en DCE (1 ml) se trató con cloruro de oxalilo (47 mg, 0,370 mmol), se calentó a 80 °C durante 45 min, se enfrió a TA, se trató con una solución del **ejemplo A25** (78 mg, 0,264 mmol) y TEA (107 mg, 1,056 mmol) en THF (3 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los orgánicos se eliminaron a presión reducida y el residuo acuoso se trató con NaHCO₃ sat., se dejó reposar a TA y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar N-((4,6-dimetil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (21 mg, 17 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,15 (s, 1 H), 10,51 (s a, 1 H), 8,33 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,85 (s a, 1 H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,52 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,68-3,62 (m, 2 H), 3,46-3,39 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 2,05 (m, 2 H), 1,52-1,44 (m, 2 H), 1,26 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 465,3 (M+H⁺).



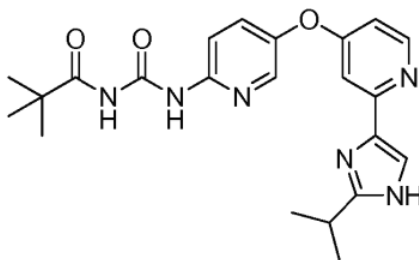
Ejemplo 166: Una mezcla del **ejemplo B23** (0,091 g, 0,399 mmol), el **ejemplo A7** (0,045 g, 0,159 mmol) y N-metilpirrolidina (4,07 mg, 0,048 mmol) en THF (3 ml) se calentó a 55 °C durante 24 h, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se trataron las fracciones combinadas con NaHCO₃ sat., se extrajeron con EtOAc (2x), los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-metoxi-N-((6-metil-5-((2-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida (40 mg, 56 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,81 (s a, 1 H), 10,33 (s a, 1 H), 8,56 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,89 (s a, 1 H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,99-6,96 (m, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 1,95-1,90 (m, 4 H), 1,68-1,63 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 452,2 (M+H⁺).



Ejemplo 167: Una solución del **ejemplo B24** (79 mg, 0,550 mmol) en DCE (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (75 mg, 0,593 mmol), se calentó a 80 °C durante 45 min, se enfrió a TA, se trató con una solución del **ejemplo A17** (125 mg, 0,423 mmol) y TEA (171 mg, 1,693 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se concentraron parcialmente las fracciones combinadas a presión reducida y se trató el residuo acuoso con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar N-((6-etil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (63 mg, 31 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,18 (s, 1 H), 10,52 (s a, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,93 (d a, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,68-3,62 (m, 2 H), 3,48-3,40 (m, 2 H), 2,60 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,08-2,02 (m, 2 H), 1,54-1,46 (m, 2 H), 1,27 (s, 3 H), 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z: 465,3 (M+H⁺).



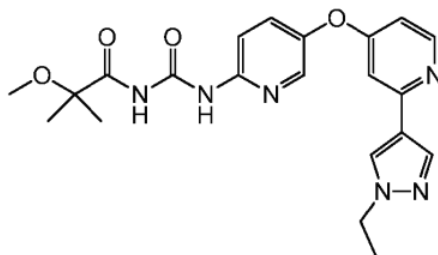
Ejemplo 168: Utilizando un procedimiento análogo al ejemplo 166, se combinaron el **ejemplo B23** (0,13 g, 0,575 mmol), el **ejemplo A11** (0,08 g, 0,29 mmol) y 1-metil pirrolidina (0,012 g, 0,14 mmol) en THF (3 ml) para proporcionar 1-metoxi-N-((5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida (60 mg, 47 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,86 (s, 1 H), 10,36 (s a, 1 H), 8,60 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,03 (s a, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,80-7,78 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1 H), 3,15 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 1,94-1,92 (m, 4 H), 1,67-1,65 (m, 4 H); MS (ESI) m/z: 448,2 (M+H⁺).



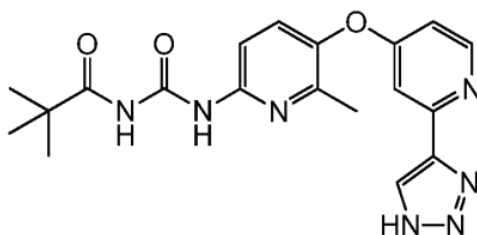
Ejemplo 169: Una solución a -78 °C de 2,2,2-trimetilacetamida (1 g, 9,89 mmol) en THF (20 ml) se trató gota a gota con bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 N en THF, 11,86 ml, 11,86 mmol), se agitó durante 30 min, se trató gota a gota con una solución de clorofornio de isopropenilo (1,43 g, 11,86 mmol) en THF (5 ml), se calentó a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla se trató con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con NH₄Cl sat., después salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar pivaloilcarbamoato de prop-1-en-2-ilo (1,94 g, 106 %) que se utilizó sin más purificación.

Una mezcla del **ejemplo A29** (150 mg, 0,508 mmol), N-metilpirrolidina (86 mg, 1,016 mmol) y pivaloilcarbamoato de prop-1-en-2-ilo (282 ml, 1,524 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 80 °C durante 4 días. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Se concentraron las fracciones a presión reducida, se neutralizó el residuo acuoso con NaHCO₃ sat., se recogió el precipitado resultante mediante filtración para proporcionar N-((5-((2-(2-isopropil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida (24 mg, 11 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,95 (s, 1 H), 11,24 (s, 1 H), 10,44 (s a, 1 H), 8,36 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,28 (m, 1 H), 8,10 (d a, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 8,9, 3,3 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J = 5,7, 2,6 Hz, 1 H), 2,94 (m, 1 H), 2,06 (s, 6 H), 1,21 (s, 9

H). MS (ESI) m/z : 423,2 ($M+H^+$).

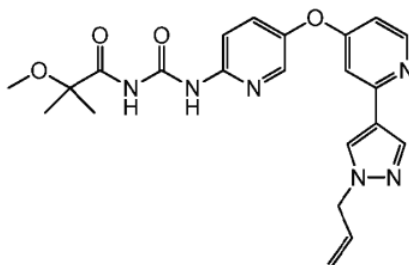


Ejemplo 170: Una mezcla del **ejemplo C5** (0,12 g, 0,33 mmol), 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (80 mg, 0,36 mmol) y K_2CO_3 (0,14 g, 0,99 mmol) en dioxano (4 ml) y H_2O (1 ml) se purgó con Ar, se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (0,040 g, 0,034 mmol), se purgó nuevamente con Ar y se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar N-((5-((2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-metoxi-2-metilpropanamida (40 mg, 28 %). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,82 (s, 1 H), 10,20 (s a, 1 H), 8,38 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,02 (s a, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 4,14 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,36 (s, 6 H); MS (ESI) m/z : 425,2 ($M+H^+$).



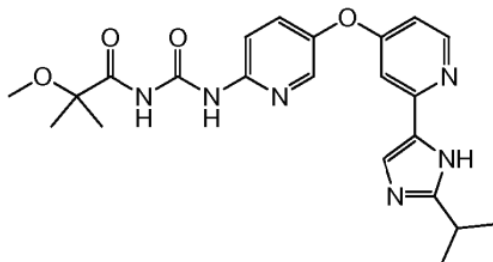
Ejemplo 171: Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (0,052 g, 0,517 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,027 ml, 0,314 mmol), se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 75 °C durante 2 h y se enfrió a TA. A esta mezcla se le añadió una solución del **ejemplo A30** (0,12 g, 0,314 mmol), TEA (0,044 ml, 0,314 mmol) en DCM (3 ml) y se agitó la mezcla resultante a TA durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y DCM (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar pivalato de (4-(4-((2-metil-6-(3-pivaloilureido)piridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo (0,16 g, 100 %) en forma de una espuma incolora que se utilizó sin más purificación. MS (ESI) m/z : 510,3 ($M+H^+$).

Una solución de pivalato de (4-(4-((2-metil-6-(3-pivaloilureido)piridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil (0,16 g, 0,314 mmol) y TEA (0,175 ml, 1,256 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a 40 °C durante ~40 h. Se evaporó el disolvente a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM), se liofilizó a partir de MeCN/ H_2O para proporcionar N-((5-((2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)pivalamida (62 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11,18 (s, 1 H), 10,40 (s a, 1 H), 8,49 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 8,23 (s a, 1 H), 7,93 (s a, 1 H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,35 (s a, 1 H), 6,90 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS (ESI) m/z : 396,2 ($M+H^+$).



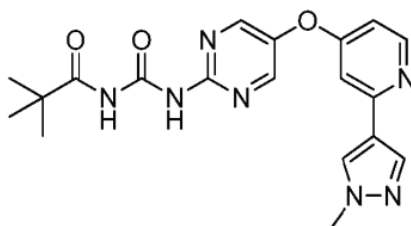
Ejemplo 172: Una mezcla del **ejemplo C5** (0,12 g, 0,33 mmol), 1-alil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,085 g, 0,36 mmol) y K_2CO_3 (0,14 g, 0,99 mmol) en dioxano (4 ml) y H_2O (1 ml) se purgó con Ar, se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (0,040 g, 0,034 mmol), se purgó nuevamente con Ar y se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con $NaHCO_3$ saturada, se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/ H_2O (TFA al 0,1 %)) para obtener N-((5-((2-(1-alil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-metoxi-2-metilpropanamida (22 mg, 14,6 %). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,83

(s, 1 H), 10,21 (s a, 1 H), 8,41 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,03 (s a, 1 H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 6,02 (m, 1 H), 5,21 (m, 1 H), 5,13 (m, 1 H), 4,77 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 1,36 (s, 6 H); MS (ESI) m/z : 437,2 ($M+H^+$).



5

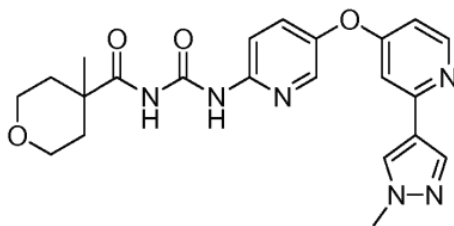
Ejemplo 173: Una mezcla del **ejemplo A29** (358 mg, 1,212 mmol), N-metilpirrolidina (206 mg, 2,424 mmol) y el **ejemplo B16** (859 mg, 1,524 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 80 °C durante 24 h, se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó sucesivamente con solución de NaHCO_3 sat. (40 ml) y salmuera (40 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4), se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (TFA al 0,1 %)). Se combinaron las fracciones acuosas purificadas y se trataron con NaHCO_3 saturado (5 ml). Se sonicó la mezcla resultante durante 10 min. Se recogió el precipitado de color blanquecino mediante filtración y se secó al vacío a 80 °C durante la noche para proporcionar N-((5-((2-isopropyl-1H-imidazol-5-yl)pyridin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)carbamoyl)-2-metoxi-2-metilpropanamida (203 mg, 38 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,96 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H), 10,23 (v s a, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,08-7,96 (m, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,24 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,76 (m, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 2,94 (m, 1 H), 1,35 (s, 6 H), 1,21 (m, 6 H); MS (ESI) m/z : 439,2 ($M+H^+$).



20

Ejemplo 174: Una mezcla de 2,2,2-trimetilacetamida (76 mg, 0,755 mmol) en DCE (2 ml) se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (96 mg, 0,755 mmol) y se agitó la mezcla resultante a TA durante 5 min y a 80 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución de DIEA (293 mg, 2,264 mmol) y el **ejemplo A31** (135 mg, 0,503 mmol) en dioxano (3 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 18 h, se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 sat. (40 ml) y salmuera (40 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida. Se purificó la espuma residual mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (TFA al 0,1 %)). Se combinaron las fracciones acuosas purificadas, se concentraron parcialmente y se trataron con NaHCO_3 saturado (5 ml). Se extrajo la suspensión lechosa resultante con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco. Se trituró el sólido con MTBE (10 ml), se recogió mediante filtración, se lavó con MTBE (2 x 2 ml) y se secó al vacío a 80 °C para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)pyridin-4-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)carbamoyl)pivalamida (115 mg, 57 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,24 (s, 1 H), 10,96 (s, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 8,39 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,28 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H); MS (ESI) m/z : 396,2 ($M+H^+$).

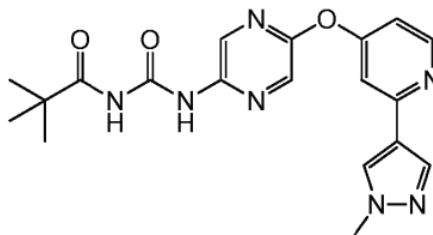
35



Ejemplo 175: Una solución del **ejemplo B24** (161 mg, 1,122 mmol) en DCE (2 ml) se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (142 mg, 1,122 mmol) y se agitó la mezcla resultante a TA durante 5 min y a 80 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a TA, se añadió gota a gota a una solución de DIEA (435 mg, 3,37 mmol) y el **ejemplo A2** (200 mg, 0,748 mmol) en dioxano (4 ml) y se agitó a TA durante 18 h. Se añadieron EtOAc (30 ml) y NaHCO_3 sat. (20 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a

40

presión reducida. Se purificó la espuma residual mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O (TFA al 0,1 %)). Se combinaron las fracciones acuosas purificadas, se concentraron y se trataron con NaHCO₃ saturado (5 ml). Se extrajo la suspensión lechosa resultante con EtOAc (2 x 30 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida para proporcionar una espuma oleosa. Se disolvió la espuma en MeCN (3 ml), se diluyó con agua (5 ml), se congeló y se liofilizó para proporcionar 4-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (154 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,21 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,68-3,62 (m, 2 H), 3,44 (m, 2 H), 2,04 (m, 2 H), 1,50 (m, 2 H), 1,27 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 437,2 (M+H⁺).



Ejemplo 176: Una mezcla de 2,2,2-trimetilacetamida 0,068 g, 0,67 mmol) en DCE (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,117 ml, 1,342 mmol), se agitó a 70 °C durante 16 h y se concentró a sequedad. Se añadió una solución del **ejemplo A32** (0,09 g, 0,335 mmol) y TEA (0,140 ml, 1,006 mmol) en DCM (3 ml) y se agitó la mezcla a TA durante 1 h. Se evaporó el disolvente a sequedad. Se purificó secuencialmente el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (MeCN/H₂O (TFA al 0,1 %)) y se purificó nuevamente mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) y se liofilizó a partir de MeCN/agua para proporcionar N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)pirazin-2-il)carbamoil)pivalamida (38 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,27 (s, 1 H), 10,56 (s, 1 H), 8,90 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 1,21 (s, 9 H).

Los siguientes ensayos demuestran que determinados compuestos de Fórmula I inhiben la actividad cinasa de la cinasa c-FMS, cinasa c-KIT o cinasa PDGFRβ en ensayos enzimáticos y también inhiben la actividad de la cinasa c-FMS en líneas celulares de M-NFS-60 y THP-1. Las evaluaciones in vivo de determinados compuestos de fórmula I también demuestran inhibición de c-FMS en un modelo farmacodinámico. La actividad se puede demostrar adicionalmente en un modelo de implante peritibial, un modelo de glioma U-251 o GL-261 o en un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama MDA-MB-231.

Ensayo de cinasa uFMS (Seq. ID No. 1)

Se determinó la actividad de la cinasa c-FMS no fosforilada (uFMS, Seq. ID no. 1) al seguir la producción de ADP a partir de la reacción de la cinasa FMS con ATP y poly E4Y como sustratos a través del acoplamiento con el sistema de piruvato cinasa/lactato deshidrogenasa (por ejemplo, Schindler et al., Science (2000) 289: 1938-1942). En este ensayo, la oxidación de NADH (por lo tanto, la disminución a A340 nm) se monitoreó constantemente de forma espectrofotométrica. La mezcla de reacción (100 μl) contenía FMS (obtenido de Millipore) (10 nM), polyE4Y (1 mg/ml), MgCl₂ (10 mM), piruvato cinasa (4 unidades), lactato deshidrogenasa (0,7 unidades), fosfoenolpiruvato (1 mM), NADH (0,28 mM) y ATP (500 μM) en tampón Tris 90 mM que contiene octil-glucósido al 0,2 % y DMSO al 1 %, pH 7,5. La reacción de inhibición comenzó al mezclar el compuesto de prueba diluido en serie con la mezcla de reacción anterior. La absorción a 340 nm se monitoreó continuamente durante 4 horas a 30 °C en un lector de placas Synergy 2. La velocidad de reacción se calculó usando el marco de tiempo de 3 a 4 h. El porcentaje de inhibición se obtuvo mediante comparación de la velocidad de reacción con la de un control (es decir, en ausencia del compuesto de prueba). Los valores de CI₅₀ se calcularon a partir de una serie de valores de porcentaje de inhibición determinados en un intervalo de concentraciones inhibitorias usando rutinas de software tal como se implementa en el paquete de software GraphPad Prism.

Secuencia de cinasa uFMS (Y538-final) usada para analizar (Seq. ID No. 1)

YKYKQKPKYQ	VRWKIIESYE	GNSYTFIDPT	QLPYNEKWEF
	PRNNLQFGKT	LGAGAFGKVV	EATAFGLGKE
	DAVLKVAVKM	LKSTAHADK	EALMSELKIM SHLGQHENIV
	NLLGACTHGG	PVLVITEYCC	YGDLLNFLRR
	KAEAMLGPSL	SPGQDPEGGV	DYKNIHLEKK
	YVRRDSGFSS	QGVDTYVEMR	PVSTSSNDSF SEQDLDKEDG
	RPLELRDLLH	FSSQVAQGMA	FLASKNCIHR
	DVAARNVLLT	NGHVAKIGDF	GLARDIMNDS
	NYIVKGNARL	PVKWMAPEI	FDCVYTVQSD
VWSYGILLWE	IFSLGLNPYP	GILVNSKFYK	LVKDGYPMAQ
	PAFAPKNIYS	IMQACWALEP	THRPTFQQIC
	SFLQEQAQED	RRERDYNLP	SSSRSGSGS SSSELEEES
	SEHLTCCEQG	DIAQPLLQPN	NYQFC

Ensayo de cinasa uKit (Seq. ID No. 2)

- 5 Se determinó la actividad de la cinasa c-KIT no fosforilada (uKIT, Seq. ID no. 2) al seguir la producción de ADP a partir de la reacción de la cinasa KIT con ATP y poly E4Y como sustratos a través del acoplamiento con el sistema de piruvato cinasa/lactato deshidrogenasa (por ejemplo, Schindler et al., Science (2000) 289: 1938-1942). En este ensayo, la oxidación de NADH (por lo tanto, la disminución a A340 nm) se monitoreó constantemente de forma espectrofotométrica. La mezcla de reacción (100 µl) contenía KIT no fosforilado (12 nM), polyE4Y (1 mg/ml), MgCl₂ (10 mM), piruvato cinasa (4 unidades), lactato deshidrogenasa (0,7 unidades), fosfoenolpiruvato (1 mM) y NADH (0,28 mM) y ATP (2000 µM) en tampón Tris 90 mM que contiene octil-glucósido al 0,2 % y DMSO al 1 %, pH 7,5. La reacción de inhibición comenzó al mezclar el compuesto de prueba diluido en serie con la mezcla de reacción anterior. La absorción a 340 nm se monitoreó continuamente durante 4 horas a 30 °C en un lector de placas Synergy 2 (BioTech). Las velocidades de reacción en un período de tiempo de alrededor de 3 a 4 h se utilizaron para calcular el porcentaje de inhibiciones, de los que se generaron valores Cl₅₀.

uKit con fusión de GST en el extremo N usada para analizar (Seq ID No. 2)

LGYWKIKGLV	QPTRLLLEYL	EEKYEEHLYE	RDEGDKWRNK
	KFELGLEFPN	LPYYIDGDVK	LTQSMAIIRY
	IADKHNMLGG	CPKERAIEISM	LEGAVDIRYG
	ETLKVDFLSK	LPEMLKMFED	RLCHKTYLNG
	DHVTHPDFML	YDALDVVLYM	DPMCLDAFPK
	LVCFFKKRIEA	IPQIDKYLKS	SKYIWPLQGW
	PKSDLVPRHN	QTSLYKKAGS	AAAVLEENLY
	FQGTYYKYLQK	PMYEVQWKVV	EEINGNNYVY
	IDPTQLPYDH	KWEFPRNRLS	FGKTLGAGAF
	LIKSDAAMTV	AVKMLKPSAH	LTEREALMSE
	LKVLSYLGNH	MNIVNLLGAC	TIGGPTLVIT
	EYCCYGDLLN	FLRRKRDSFI	CSKQEDHAEA
	ESSCSDSTNE	YMDMKPGVSY	VVPTKADKRR
			SVRIGSYIER
DVTPAIMEDD	ELALDLEDLL	SFSYQVAKGM	AFLASKNCIH
	RDLAARNILL	THGRITKICD	FGLARDIKND
	SNYVVKGNAR	LPVKWMAPE	IFNCVYTFESD
	LFSLGSSPYP	GMPVDSKFYK	MIKEGFRMLS
	PEHAPAEMYD	IMKTCWDADP	LKRPTFKQIV
	TNHIYSNLAN	CSPNRQKPVV	QLIEKQISES
			DHSVRINSVG
	STASSSQPLL	VHDDV	

Ensayo de cinasa PDGFR β no fosforilada (uPDGFR β) (Seq. ID No. 3)

- 5 Se determinó la actividad de la cinasa PDGFR β no fosforilada (uPDGFR β , Seq. ID No. 3) al seguir la producción de ADP a partir de la reacción de la cinasa con ATP y poly E4Y como sustratos a través del acoplamiento con el sistema de piruvato cinasa/lactato deshidrogenasa (por ejemplo, Schindler et al., Science (2000) 289: 1938-1942). En este ensayo, la oxidación de NADH (por lo tanto, la disminución a 340 nm) se monitoreó constantemente de forma espectrofotométrica. La mezcla de reacción (100 μ l) contenía PDGFR β (DeCode, 15,7 nM), polyE4Y
- 10 (2,5 mg/ml), MgCl₂ (10 mM), piruvato cinasa (4 unidades), lactato deshidrogenasa (0,7 unidades), fosfoenolpiruvato (1 mM) y NADH (0,28 mM) y ATP (500 μ M) en un tampón Tris 90 mM que contiene octil-glucósido al 0,2 % y DMSO al 1 %, con pH 7,5. La reacción de inhibición comenzó al mezclar el compuesto de prueba diluido en serie con la mezcla de reacción anterior. La absorción a 340 nm se monitoreó continuamente durante 4 h a 30 °C en un lector de placas Synergy 2 o Polarstar Optima. La velocidad de reacción se calculó usando el marco de tiempo de 1,5 a 2,5 h.
- 15 El porcentaje de inhibición se obtuvo mediante comparación de la velocidad de reacción con la de un control (es decir, sin compuesto de prueba). Los valores de CI₅₀ se calcularon a partir de una serie de valores de porcentaje de inhibición determinados en un intervalo de concentraciones inhibitoras usando rutinas de software tal como se implementa en el paquete de software GraphPad Prism.
- 20 Secuencia de cinasa uPDGFR β (residuos 557-1106) usada para analizar (Seq ID No. 3)

QKKP RYEIRW KVIE SVSSDG HEYI YVDPMQ LPYDSTWELP
RDQLVLGRTL GSGAFGQVVE ATAHGLSHSQ ATMKVAVKML
KSTARSSKQ ALMSELKIMS HLGPHLNVVN LLGACTKGGP
IYIITEYCRY GDLVDYLHRN KHTFLQHHS KRRPPSAELY
SNALPVGLPL PSHVSLTGE SDGGYMDMSK DESVDYVPML
DMKGDVKYAD IESSNYMAPY DNYVPSAPER TCRAT LINES
PVLSYMDLVG FSYQVANGME FLASKNCVHR DLAARNVLIC
EGKLVKICDF GLARDIMRDS NYISKGSTFL PLKWMAPESI
FNSLYTTLS D VWSFGILLWE IFTLGGTPYP ELPMEQFY
AIKRGYRMAQ PAHASDEIYE IMQKCWEEKF EIRPPFSQLV
LLLERLLGEG YKKKYQQVDE EFLRSDHPAI LRSQARLPGF
HGLRSPLDTS SVLYTAVQPN EGDNDYIPL PDPKPEVADE
GPLEGPSLA SSTLNEVNTS STISCDSPL PQDEPEPEPQ
LELQVEPEPE LEQLPDSGCP APRAEAEDSF

L

Usando los protocolos enzimáticos descritos anteriormente, se demostró que los compuestos de fórmula I son inhibidores en ensayos que miden la actividad cinasa de la cinasa uFMS, cinasa uKIT o cinasa uPDGFR β , tal como se indica a continuación en la tabla 1.

Tabla 1. Actividad de los compuestos de Fórmula Ia en ensayos enzimáticos de cinasa c-FMS, cinasa c-KIT o cinasa PDGFR β .

Ejemplo	uFMS	uKIT	uPDGFR β
1	++++	NT	+++
2	++++	++++	+++
3	++++	++++	++++
4	++++	++	++
5	++++	NT	+++
6	++++	+	+
7	+++	+	+
8	+++	NT	+
9	++++	+++	++
10	++++	+	+
11	++++	++++	+++
12	++++	+++	++
13	++++	++++	+++
14	++++	NT	++
15	+++	NT	+
16	++++	+++	+++
17	+++	++	+
18	++++	++	++
19	++++	+++	+++
20	+++	NT	+
21	+++	NT	+
22	++++	+++	++
23	++++	+	+
24	++++	++	+
25	+++	NT	+
26	++++	++	++
27	+	+	+

(continuación)

Ejemplo	uFMS	uKIT	uPDGFRb
28	++	+	+
29	+++	+	+
30	++	+	+
31	++++	++++	++++
32	++++	++++	+++
33	++++	++	+++
34	++++	++	++
35	++++	++	+++
36	++++	++	++
37	++++	+++	+++
38	++++	+++	++++
39	++++	+	+
40	++++	++	++
41	++++	+	+
42	++++	++	++
43	++++	+++	++
44	++++	+	+
45	++++	+++	+++
46	++++	+++	++
47	++++	++++	+++
48	++++	++++	NT
49	+++	+	+
50	++	+	NT
51	++++	++	+
52	++++	++	+
53	+++	++	+
54	++++	++	+
55	++++	+	+
56	++++	+	+
57	++++	+	+
58	++++	+	+
59	+++	++	NT
60	++++	+	+
61	++++	+	+
62	++++	++++	++++
63	++++	++	++
64	++++	++++	+++
65	++++	++++	++
66	++++	++	+
67	++++	++++	+++
68	++++	++	++
69	++++	++	++
70	++++	+	++
71	++++	+	+
72	++++	+	++
73	++++	+	++
74	++++	++++	+++
75	++++	++	++
76	++++	+	+
77	++++	++	+
78	++++	++	+
79	+++	+	+
80	++++	++	NT
81	+++	+	+
82	++	+	+
83	++++	+	+
84	++++	++	++
85	+++	+	+

(continuación)

Ejemplo	uFMS	uKIT	uPDGFRb
86	++++	+	+
87	++++	++	++
88	++++	+++	++
89	+++	+	+
90	+++	+	+
91	++++	+++	++
92	++++	++	++
93	+++	+	+
94	++++	+	+
95	+++	+	+
96	+++	+	+
97	+++	++	+
98	++	+	+
99	++++	+	++
100	++++	+++	+
101	++++	++	++++
102	++++	++	++
103	+++	+	++
104	++++	+	+
105	++++	++	++
106	++++	++	+
107	+++	+	+
108	+++	+	+
109	++++	++	++
110	+++	+	+
111	++++	++	NT
112	++++	++	NT
113	++++	+	+
114	++++	+++	NT
115	+++	+	NT
116	++++	+++	+++
117	++++	+++	++
118	++++	+++	++
119	++++	++	+
120	++++	+	+
121	++++	++	NT
122	+++	+	NT
123	++++	++	++
124	++++	+	+
125	++++	+	+
126	++++	++	+++
127	++++	++	++
128	++	+	NT
129	+++	+	NT
130	+++	+	+
131	++++	+	+
132	++++	+	++
133	++++	+++	NT
134	+++	+	+
135	+++	+	+
136	++	+	+
137	+++	+	+
138	++	+	+
139	++	+	+
140	++++	+++	++
141	+++	+	+
142	+++	++	NT
143	+++	++	NT
144	++++	++	NT

(continuación)

Ejemplo	uFMS	uKIT	uPDGFRb
145	+++	+	+
146	++++	+	++
147	++++	+	+
148	++++	+++	+
149	++++	++	++
150	++++	+++	++
151	++++	+	+
152	++++	+	+
153	++++	+++	+++
154	++++	+	++
155	++++	++	+
156	+++	++	+
157	+++	++	++
158	+++	+	++
159	+++	+	+
160	++++	+	+
161	++++	+	+
162	++++	+++	++
163	+++	++	+
164	++++	+	+
165	++++	++	+++
166	++++	++	++
167	+++	+	+
168	++++	++	++
169	++++	+	+
170	++++	++	+
171	++++	+	+
172	++++	++	+
173	+++	+	+
174	+++	++	+
175	++++	++	++
176	+++	+	+
NT: no evaluado; +: $CI_{50} > 1 \text{ uM}$; ++: $0,1 \text{ uM} < CI_{50} \leq 1 \text{ uM}$; +++: $0,01 \text{ uM} < CI_{50} \leq 0,1 \text{ uM}$; ++++: $CI_{50} \leq 0,01 \text{ uM}$			

Cultivo de células M-NFS-60

Las células M-NFS-60 (n.º de catálogo CRL-1838) se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos Tipo, (ATCC, Manassas, VA). En resumen, las células se cultivaron en suspensión en medio RPMI 1640 complementado con suero fetal bovino caracterizado al 10 % (Invitrogen, Carlsbad, CA), 2-mercaptoetanol 0,05 mM y 20 ng/ml de factor estimulador de colonias de macrófagos recombinantes de ratón (M-CSF) a 37 °C, CO₂ al 5 % y 95 % de humedad. Las células se dejaron expandir hasta alcanzar la saturación, punto en el cual se subcultivaron o cosecharon para su uso en ensayos.

Ensayo de proliferación de células M-NFS-60

Se dispuso una dilución en serie del compuesto de prueba en una placa negra de fondo transparente de 384 pocillos (Corning, Corning, NY). Se agregaron dos mil quinientas células por pocillo en 50 µl de medio de crecimiento completo. Las placas se incubaron durante 67 h a 37 °C, CO₂ al 5 % y 95 % de humedad. Al final del período de incubación se agregaron 10 µl de una solución de resazurina 440 µM (Sigma, St. Louis, MO) en PBS a cada pocillo y se incubó durante 5 h más a 37 °C, CO₂ al 5 % y 95 % de humedad. Las placas se leyeron en un lector Synergy2 (Biotek, Winooski, VT) usando una excitación de 540 nm y una emisión de 600 nm. Los valores de CI_{50} se calcularon a partir de una serie de valores de porcentaje de inhibición determinados en un intervalo de concentraciones inhibitoras usando rutinas de software tal como se implementa en el paquete de software GraphPad Prism.

Cultivo de células THP-1

Se obtuvieron células THP-1 (n.º de catálogo TIB-202) de la ATCC. En resumen, las células se cultivaron en RPMI 1640 complementado con suero fetal bovino caracterizado al 10 %, piruvato de sodio al 1 %, penicilina-estreptomicina-L-glutamina al 1 % (PSG) y 2-mercaptoetanol 55 µM (Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37 grados Celsius, CO₂ al 5 %, 95 % de humedad. Las células se dejaron expandir hasta alcanzar un 70-95 % de confluencia, momento

en el cual se subcultivaron o se recolectaron para su uso en ensayos.

Ensayo ELISA Phospho-FMS

- 5 Una dilución en serie del compuesto de prueba se diluyó 1:100 en medio de ensayo (RPMI 1640 complementado con suero fetal bovino caracterizado al 10 %) en una placa negra de 96 pocillos de fondo transparente (Corning, Corning, NY). En una placa negra de 96 pocillos de fondo transparente separada, se agregaron ciento cincuenta mil células THP-1 por pocillo en 100 µl en medio de ensayo. Luego se agregaron cincuenta microlitros de compuesto diluido a las células. Las placas se incubaron durante 4 horas a 37 grados Celsius, CO₂ al 5 %, 95 % de humedad.
- 10 Al final del período de incubación, las células se estimularon con 50 µl de una solución de M-CSF humano recombinante 100 nM (n.º de catálogo 216-MC, R & D Systems, Minneapolis, MN) en medio de ensayo y la placa se incubó durante 5 minutos a 37 grados Celsius, CO₂ al 5 %, 95 % de humedad. Se prepararon los lisados y se utilizaron para realizar el ELISA phospho-FMS tal como describe el fabricante (n.º de catálogo DY3268, R & D Systems, Minneapolis, MN). Se utilizó GraphPad Prism para calcular los valores de CI₅₀ obtenidos de los datos
- 15 generados a partir del ensayo ELISA.

Ensayo de fosfatasa ácida resistente al tartrato osteoclasto

- 20 Se dispuso una dilución en serie del compuesto de prueba en una placa negra de fondo transparente de 384 pocillos (Nalge Nunc International, Rochester, NY). El compuesto se diluyó mediante la adición de medio DMEM complementado con suero fetal bovino caracterizado al 10 % (Invitrogen, Carlsbad, CA). El compuesto diluido se transfirió a una placa negra de 384 pocillos de fondo transparente. Se agregaron dos mil quinientos precursores de osteoclasto (Lonza, Walkersville, MD) por pocillo en medio de crecimiento que contenía el ligando de receptor activador para el factor nuclear Kappa-beta (RANKL) y M-CSF (R&D Systems, Minneapolis, MN). Las placas se
- 25 incubaron durante 7-14 días a 37 grados Celsius, CO₂ al 5 % y 95 % de humedad para permitir la diferenciación de los precursores de osteoclastos. Al final del período de incubación, se transfirieron 10 µl de sobrenadante de cada pocillo a una placa transparente de 384 pocillos. La actividad de la fosfatasa ácida resistente al tartrato en las muestras de sobrenadante se determinó usando un kit de ensayo de fosfatasa ácida (Sigma, St. Louis, MO). Se midió la absorbancia a 550 nm usando un lector de placas. Se analizó la información usando el software Prism
- 30 (Graphpad, San Diego, CA) para calcular los valores CI₅₀.

Se demostró que los compuestos de fórmula I son inhibidores funcionales en uno o más de los ensayos celulares descritos anteriormente, tal como se indica en la tabla 2.

35 **Tabla 2. Efectos inhibidores de los compuestos de fórmula I en comparación con células M-NFS-60, THP-1 y osteoclasto**

Ejemplo	Proliferación de células M-NFS-60	Ensayo de osteoclastos	Inhibición de pFMS en células THP-1
1	++++	++++	++++
2	++++	++++	++++
3	++++	++++	++++
4	++++	++++	+++
5	++++	++++	NT
6	+++	++++	++++
7	++	+++	+++
8	+++	+++	+++
9	++++	++++	++++
10	+++	++++	++++
11	++++	++++	+++
12	++++	++++	+++
13	++++	++++	++++
14	++++	+++	NT
15	+++	+++	+++
16	++++	++++	++++
17	+++	+++	+++
18	++++	++++	++++
19	++++	++++	++++
20	+	NT	NT
21	++	NT	NT
22	+++	++++	NT
23	+++	++++	++++
24	+++	++++	++++
25	++	NT	NT
26	++++	++++	+++

(continuación)

Ejemplo	Proliferación de células M-NFS-60	Ensayo de osteoclastos	Inhibición de pFMS en células THP-1
27	+	NT	NT
28	+	NT	NT
29	++	NT	NT
30	+	NT	NT
31	++++	++++	+++
32	+++	++++	++++
33	+++	++++	+++
34	+++	++++	+++
35	+++	+++	+++
36	+++	+++	+++
37	+++	++	NT
38	+++	+++	+++
39	+++	+++	+++
40	+++	++++	++++
41	+++	++++	++++
42	+++	++++	++++
43	+++	+++	+++
44	+++	++++	++++
45	+++	++++	++++
46	+++	NT	NT
47	+++	+++	+++
48	+++	+++	++++
49	+	++	++
50	+	NT	NT
51	+++	++++	++++
52	++++	++++	++++
53	+++	++++	++++
54	++++	++++	++++
55	++++	++++	+++
56	++++	+++	++++
57	+++	++++	++++
58	+++	++++	+++
59	+++	NT	NT
60	+++	+++	++++
61	+++	++++	++++
62	++++	++++	NT
63	++++	++++	NT
64	++++	+++	NT
65	++++	++++	NT
66	+++	++++	++++
67	++++	++++	NT
68	+++	++++	NT
69	++++	+++	+++
70	+++	++++	+++
71	+++	++++	+++
72	+++	++++	++++
73	+++	++++	++++
74	++++	+++	NT
75	++++	++++	++++
76	+++	+++	++++
77	++++	++++	++++
78	++++	++++	++++
79	+++	++++	++++
80	++++	+++	++++
81	+++	+++	+++
82	+	++	NT
83	+++	+++	++

(continuación)

Ejemplo	Proliferación de células M-NFS-60	Ensayo de osteoclastos	Inhibición de pFMS en células THP-1
84	++++	++++	++++
85	++	+++	NT
86	++++	+++	++++
87	++++	++++	NT
88	++++	++++	NT
89	+++	+++	NT
90	+	+++	NT
91	++++	++++	++++
92	++++	++++	++++
93	+++	++++	++++
94	+++	+++	NT
95	++	+++	NT
96	+	++	NT
97	+++	+++	+++
98	+	++	NT
99	+++	+++	++++
100	+++	++++	NT
101	++++	+++	NT
102	++++	+++	NT
103	+++	+++	++++
104	++++	++++	++++
105	+++	++++	NT
106	++++	++++	NT
107	++	+++	+++
108	+	+++	NT
109	++++	+++	NT
110	++	+++	NT
111	++++	++++	NT
112	++	+++	NT
113	+++	++++	+++
114	+++	++++	NT
115	++	+++	NT
116	+++	+++	NT
117	+++	+++	NT
118	+++	+++	NT
119	+++	+++	+++
120	+++	+++	+++
121	+++	++++	NT
122	++	+++	NT
123	+++	++++	+++
124	+++	+++	+++
125	++	++++	+++
126	+++	++++	+++
127	+++	++++	+++
128	+	++	NT
129	++	+++	NT
130	+++	+++	++++
131	+++	+++	++++
132	+++	++++	++++
133	++++	+++	NT
134	++	+++	NT
135	+++	++++	+++
136	++	++	NT
137	++	+++	NT
138	++	+++	NT
139	++	+++	NT
140	++++	+++	++++
141	++	+++	NT

(continuación)

Ejemplo	Proliferación de células M-NFS-60	Ensayo de osteoclastos	Inhibición de pFMS en células THP-1
142	++	+++	NT
143	++	+++	NT
144	++++	++++	NT
145	++++	++++	++++
146	++++	+++	+++
147	+++	+++	NT
148	++++	+++	NT
149	+++	+++	NT
150	++++	+++	NT
151	++++	++++	++++
152	++++	+++	+++
153	++++	++++	NT
154	+++	+++	+++
155	+++	+++	NT
156	++	+++	NT
157	++	+++	NT
158	+++	+++	+++
159	+++	+++	++++
160	++++	+++	++++
161	+++	+++	+++
162	++++	+++	NT
163	+++	+++	NT
164	++++	+++	++++
165	+++	+++	+++
166	+++	+++	NT
167	++	++	+++
168	+++	+++	NT
169	+++	+++	++++
170	++++	++++	+++
171	+++	+++	+++
172	+++	++++	++++
173	+++	+++	++++
174	+++	+++	+++
175	+++	+++	+++
176	+	+++	+++
NT: no evaluado; +: $Cl_{50} > 1 \text{ uM}$; ++: $0,1 \text{ uM} < Cl_{50} \leq 1 \text{ uM}$; +++: $0,01 \text{ uM} < Cl_{50} \leq 0,1 \text{ uM}$; ++++: $Cl_{50} \leq 0,01 \text{ uM}$			

Análisis de la producción de ARNm con cFOS en un modelo farmacodinámico de bazo de ratón con c-FMS

- 5 Para examinar la modulación *in vivo* de la actividad de FMS a través de los compuestos de fórmula I, se recolectaron muestras de bazo de ratones hembra DBA/1 y se analizaron para determinar la producción estimulada por M-CSF del ARNm de cFOS. En resumen, ratones hembra Taconic DBA/1BO J Bom Tac de seis a siete semanas de edad se trataron con una dosis única (mediante sonda) de vehículo o de compuesto. Se recolectaron muestras de plasma y bazo de cuatro ratones en cada punto de tiempo 2, 4, 6, 8, 12, 18 y 24 horas después de la dosificación. Quince minutos antes de la eutanasia, a todos los ratones se les inyectó IV 1 μg (100 μl de volumen fijo) de M-CSF. El M-CSF, factor estimulador de colonias de macrófagos recombinantes de ratón (homodímero de 36,4 kDa, $\geq 98 \%$ de pureza) se obtuvo de Gibco. Todos los procedimientos llevados a cabo en este experimento se realizaron de acuerdo con todas las legislaciones, regulaciones y pautas de los National Institutes of Health (NIH) [Institutos Nacionales de la Salud]. Se determinaron los niveles de ARNm con cFOS en extractos de bazo usando un kit PCR de transcriptasa inversa cuantitativa de Life Technologies. Se determinaron los niveles en plasma de inhibidores de FMS mediante análisis de espectrómetro de masas. El grado de inhibición de FMS se correlaciona con la cantidad de disminución observada en los niveles de ARNm con cFOS en las muestras de bazo de animales tratados en comparación con el vehículo.

- 20 En este modelo, los ejemplos 6, 10, 55, 99, 120, 123, 130, 152 y 160 proporcionaron $\geq 50 \%$ de inhibición de los niveles de ARNm con cFOS hasta 8 h después de la dosis de 30 mg/kg.

Modelo de implante peritibial PC-3 de metástasis de cáncer de huesos

Para evaluar la actividad anticancerosa *in vivo* de los compuestos de fórmula I, se empleó el modelo de inyección peritibial PC-3 M-luc del modelo de invasividad ósea. En resumen, se obtuvieron células PC-3 M-luc de Xenogen Corporation (Caliper Life Sciences) y se expandieron usando medio MEM media modificado con L-Glutamina (Cell Gro® #10-045-CV) complementado con suero fetal bovino al 10 %, penicilina-estreptomicina-L-glutamina al 1 %, aminoácidos no esenciales al 1 % y vitaminas MEM al 1 % en atmósfera de CO₂ al 5 % a 37 °C. Se obtuvieron ratones macho lampiños de seis a 7 semanas de edad (Crl:NU-Foxn1nu) de Charles River Laboratories. A los ratones de prueba se les implantó de forma peritibial el día 0 1×10^6 células/ratón (0,1 ml) usando una jeringa de insulina con una aguja fija de calibre 28. La aguja se insertó en el tobillo entre la tibia y el peroné hasta que bisel de la aguja alcanzó aproximadamente la mitad de camino entre la rodilla y el tobillo. Los tratamientos comenzaron el día 0. A los animales se les administró la dosis por sonda oral dos veces al día durante la duración del estudio. Todos los procedimientos llevados a cabo en este experimento se realizan de acuerdo con todas las legislaciones, regulaciones y pautas de los National Institutes of Health (NIH) [Institutos Nacionales de la Salud]. Cuando el tumor principal alcanzó un tamaño de aproximadamente 800 mg, se realizó la micro-CT *ex-vivo* en el tumor que contenía muestras de extremidades traseras fijas usando un escáner de micro-CT para animal pequeño GE RS150 usando la siguiente configuración:

Voltaje de tubo de rayos X = 70 kVp
Corriente de tubo de rayos X = 25 mA
Tiempo de exposición = 20 ms
Cantidad de marcos = 500
Incremento de ángulo entre marcos = 0,40
Cantidad de promedios por marco = 2
Método de adquisición = Parker

Luego las imágenes se reconstruyeron a alta resolución (100 micrones; isotrópica). Las representaciones del volumen de la isosuperficie se utilizaron para delinear las lesiones en las extremidades traseras. Se utilizó un umbral constante para producir la representación consistente de la isosuperficie entre diferentes muestras y sitios anatómicos. Las lesiones en la extremidad trasera derecha se puntuaron con los valores de 0, 1, 2, 3 o 4 en función de una evaluación cualitativa del tamaño de la lesión, tal como se define por:

0: Hueso normal

1: Lesiones mínimas. Algo de aspereza de la isosuperficie. Áreas pequeñas de reabsorción ósea aparente.

2: Leves. Lesiones más numerosas. Aspereza significativa de la isosuperficie. Lesiones de espesor completo aparentes.

3: Moderadas. Lesiones de espesor completo más grandes y más numerosas.

4: Notorias. Muchas lesiones grandes de espesor completo. Deformación significativa de la estructura restante. Pérdida de masa ósea marcada.

Implante intracerebroventricular de U251 en ratones

Para evaluar la actividad anticancerosa *in vivo* de los compuestos de fórmula I en combinación con radiación de cabeza localizada y fraccionada, se empleó un modelo de carcinoma de glioma humano U251-luc (Luc) ortotópico en ratones nu/nu hembra no consanguíneos. En resumen, las células U251 se obtienen de la ATCC y se alteran para que expresen la luciferasa. Se cultivan en medio RPMI 1640 complementado con FBS al 10 % y PSG al 1 %. El ambiente de crecimiento se mantiene en una incubadora con una atmósfera de CO₂ al 5 % a 37 °C. Se utilizan ratones hembra lampiños Harlan (Hsd:AthymicNude-Fox1nu) de 8-9 ocho semanas de edad en este estudio. A los animales de prueba se les implantan de forma intracraneal las células U251-luc (LucmCherry). En resumen, a los animales se les inyecta de forma subcutánea 5 mg/kg de carprofen y se los anestesia usando isoflurano al 2 % en aire. Los animales se aseguran en un marco estereotáxico (ASlinstruments, Inc.) y se perfora un orificio 2 mm lateral derecho, 1 mm anterior a la sutura coronal. La suspensión celular (almacenada en hielo húmedo) se mezcla minuciosamente y se coloca en una jeringa de 50 µl. La aguja de la jeringa se centra en el orificio de trépano y se baja 3 mm dentro del cerebro y se retrae 1 mm para formar un “depósito” para la deposición de la suspensión celular. Luego, se inyectan lentamente 10 µl de la suspensión celular (1×10^6 células/ratón) dentro del tejido cerebral. La evolución del tumor se monitorea con representación de imágenes bioluminescente *in vivo* realizada usando un sistema de representación de imágenes óptico IVIS 50 (Xenogen, Alameda, CA). Las imágenes bioluminiscentes se adquieren en intervalos periódicos para calcular la carga tumoral. Todos los procedimientos llevados a cabo en este experimento se realizaron de acuerdo con todas las legislaciones, regulaciones y pautas de los National Institutes of Health (NIH). El tratamiento comienza cuando la señal de bioluminiscencia cerebral media para todos los grupos en el experimento es $\sim 1,3 \times 10^9$ fotones/segundos (habitualmente 9 días después del implante). Todos los ratones recibieron 2 Gy de radiación cada día durante cinco días consecutivos de un irradiador RadSource RS-2000. De manera adicional, los ratones recibieron un compuesto de prueba administrado por sonda oral u opcionalmente con bevacizumab administrado en conjunto mediante inyección de la vena de la cola. Las imágenes de bioluminiscencia

se adquieren generalmente en los días 8, 10, 14, 17, 21, 22, 24, 28 y 35 después del implante para calcular la carga tumoral. Para cada medición, a cada ratón se le inyectan de forma subcutánea 150 mg/kg de D-Luciferina (Promega) y se adquieren imágenes 10 minutos después de la inyección. Las imágenes se analizan usando el software Living Image (Xenogen, Alameda, CA). La señal de BLI en el cerebro se calcula con un área ROI fija para calcular la carga tumoral. La señal de BLI promedio para cada grupo se compara con el control de vehículo para determinar el beneficio terapéutico. Los ratones se sacrificaron veintiocho días después del primer tratamiento de radicación mediante sobreexposición a dióxido de carbono para recolectar la sangre y cerebro. Se recolecta sangre completa mediante punción cardíaca terminal y se coloca en tubos EDTA Microtainer®. Se extirpan los cerebros y se colocan en formalina amortiguada neutra al 10 %.

Modelo de implante intracraneal de GL261

Para evaluar la actividad anticancerosa *in vivo* de los compuestos de fórmula I, se empleó implante intracraneal de glioma de murino GL261-luc2. En resumen, las células GL261-luc2 se obtuvieron de Caliper Life Sciences, Inc y se expandieron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que está complementado con FBS al 10 % y PSG al 1 %. El ambiente de crecimiento se mantiene en una incubadora con una atmósfera de CO₂ al 5 % a 37 °C. Después de la expansión, las células se vuelven a suspender usando medio sin suero para generar una concentración de 1x10⁸ células/ml. A ratones hembra C57BL/6J-Tyrc-2J/J de seis a siete semanas de edad de Jackson Labs se les implantan células GL261-luc2 de forma intracraneal en el día 0. Para el implante quirúrgico aséptico, a los animales se les inyectan de forma subcutánea 5 mg/kg de carprofén y se los anestesia usando isoflurano al 2 % en aire. Los animales se aseguran en un marco estereotáxico (ASL instruments, Inc.) y se perfora un orificio 2 mm lateral derecho, 1 mm anterior a la sutura coronal. La suspensión celular (almacenada en hielo húmedo) se mezcla minuciosamente y se coloca en una jeringa de 50 µl. La aguja de la jeringa se centra en el orificio de trépano y se baja 3 mm dentro del cerebro y se retrae 1 mm para formar un “depósito” para la deposición de la suspensión celular. Luego, se inyectan lentamente 10 µl de la suspensión celular (1x10⁶ células/ratón) dentro del tejido cerebral. La evolución del tumor se monitorea con representación de imágenes bioluminescente *in vivo* realizada usando un sistema de representación de imágenes óptico IVIS 50 (Xenogen, Alameda, CA). Las imágenes bioluminiscentes se adquieren en intervalos periódicos para calcular la carga tumoral. Se espera que la cantidad de luz emitida del tumor después de la inyección sistémica de D-luciferina se correlacione con el tamaño del tumor. A cada ratón se le inyecta de forma intraperitoneal (IP) 150 mg/kg de D-Luciferina y se obtienen imágenes en la posición de decúbito prono 10 minutos después de la inyección. Se utiliza una discretización menor y mediana del chip CCD, y el tiempo de exposición se ajusta (10 segundos a 1 minuto) para obtener al menos varios cientos de conteos de los tumores y para evitar la saturación del CCD chip. Las imágenes se analizan usando el software Living Image (Xenogen, Alameda, CA). A cada señal única se le hace un círculo manualmente y se etiqueta por grupo y número de ratón. El tratamiento comienza mediante la sonda oral del compuesto de prueba cuando la señal de bioluminescencia del cerebro media para todos los grupos en el experimento es 280x10⁶ fotones/segundo. Todos los procedimientos llevados a cabo en este experimento se realizan de acuerdo con todas las legislaciones, regulaciones y pautas de los National Institutes of Health (NIH) [Institutos Nacionales de la Salud]. Los ratones se sacrificaron al final del estudio mediante sobreexposición a dióxido de carbono para recolectar la sangre y cerebro. Se recolecta sangre completa mediante punción cardíaca terminal y se coloca en tubos EDTA Microtainer®. Se extirpan los cerebros y se colocan en formalina amortiguada neutra al 10 %.

Estudio de xenoinjerto de MDA-MB-231

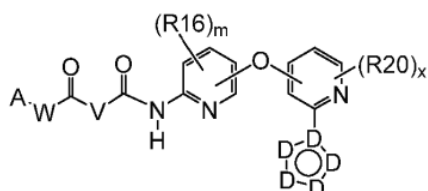
Para evaluar la actividad anticancerosa *in vivo* de los compuestos de fórmula I, se empleó un xenoinjerto de cáncer de mama humano MDA-MB-231-luc-D3H2LN. En resumen, las células MDA-MB-231-luc-D3H2LN se obtienen de Xenogen y se expanden en medio esencial mínimo (MEM) con EBSS que se modifica con L-glutamina al 1 % y se complementa con FBS al 10 %, PSG al 1 %, aminoácidos no esenciales al 1 % y piruvato de sodio al 1%. El ambiente de crecimiento se mantiene en una incubadora con una atmósfera de CO₂ al 5 % a 37 °C. Las células se cosechan y se vuelven a suspender usando 50 % de medio sin suero y 50 % de Matrigel® para generar una concentración madre de 5x10⁶ células/ml.

A ratones hembra C.B-17/IcrHsd-PrkdcscidLystbg de seis a 7 semanas de edad se les inyectan 200 µl de suspensión celular de forma subcutánea, justo debajo de la axila derecha. Todos los procedimientos llevados a cabo en este experimento se realizan de acuerdo con todas las legislaciones, regulaciones y pautas de los National Institutes of Health (NIH) [Institutos Nacionales de la Salud]. El tratamiento comienza cuando la carga tumoral media es de aproximadamente 150 mg. A todos los ratones se les administra el compuesto de prueba mediante sonda oral. Los pesos corporales y mediciones de tumor se registran tres veces por semana. Se calcula la carga tumoral (mg) a partir de mediciones de calibre a través de la fórmula para el volumen de una elipsoide prolato asumiendo la densidad unitaria como: Carga tumoral (mg) = (L x W²)/2, donde L y W son las mediciones respectivas de longitud y ancho del tumor ortogonal (mm). Los puntos de valoración principales para evaluar la eficacia son %T/C. %T/C se define como la masa tumoral mediana de un Grupo Tratado dividido entre la masa tumoral mediana del Grupo de Control x 100. La representación de imágenes de bioluminescencia *ex vivo* se realiza a medida que los animales salen del estudio, usando un sistema de representación de imágenes óptico IVIS 50 (Xenogen, Alameda, CA). A los animales se les inyecta IP 150 mg/kg de D-Luciferina (Promega) y se sacrifican 10 minutos después de la inyección. El tumor principal se retira y se congela inmediatamente para análisis posterior y el ratón se abre y se obtienen

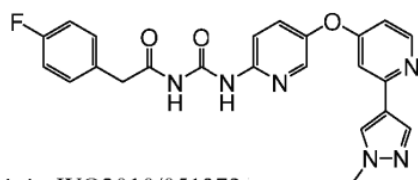
imágenes en la posición de decúbito supino. Se utiliza una discretización mayor del chip CCD, y el tiempo de exposición se ajusta (1 a 2 minutos) para obtener al menos varios cientos de conteos de los tumores y para evitar la saturación del CCD chip. Las imágenes se analizan usando el software Living Image (Xenogen, Alameda, CA). A cada señal única se le hace un círculo manualmente y se etiqueta por grupo y número de ratón. La señal de BLI total se correlaciona con el tamaño del tumor y se compara con el control de vehículo para determinar el beneficio del tratamiento.

Anteriormente, se han descrito compuestos con estructuras similares a determinados compuestos de fórmula I en el documento WO2010/051373 como inhibidores de las cinasas cMET, c-KIT, KDR, c-FMS y PDGFRa/b, específicamente los ejemplos 44 y 56 citados en el documento WO2010/051373. Estos compuestos se divulgaron como parte de un género más amplio definido por la fórmula If. Estos compuestos del documento WO2010/051373 difieren de los compuestos de la presente invención (fórmula I) por la presencia de un resto "A" aromático seleccionado del grupo que consiste en indanilo, tetrahidronaftilo, tienilo, fenilo, naftilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piridinilo y pirimidinilo. Los compuestos de la presente invención tienen un resto A que está opcionalmente sustituido con alquilo, cicloalquilo o heterociclilo no aromático.

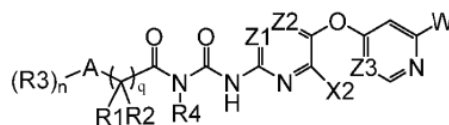
Se ha descubierto, sorprendentemente, que los compuestos de la presente invención que incluyen solo restos "A" no aromáticos con frecuencia presentan selectividad de cinasa mucho mayor que los ejemplos 44 y 56 del documento WO2010/051373, especialmente hacia la cinasa c-FMS. Además de un perfil de selectividad mejorado presentado inesperadamente proporcionado por el cambio del resto A en la presente invención por un grupo no aromático, el perfil de selectividad de muchos compuestos de la presente invención se mejora adicionalmente hacia la cinasa c-FMS por el descubrimiento de sustituyentes óptimos adicionales en la posición X2 y la posición W de la fórmula I.



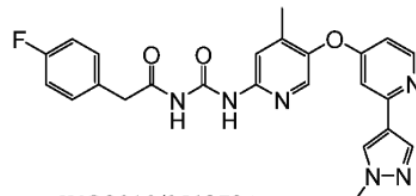
WO2010/051373 Fórmula If



Ej. 44 de WO2010/051373



Fórmula I de la presente invención



Ej. 56 de WO2010/051373

Se ilustran datos comparativos para los ejemplos 44 y 56 del documento WO2010/051373 y los compuestos representativos de la presente invención en la tabla 3 a continuación junto con las estructuras químicas. Como lo prueban las entradas 1 y 2 de la tabla 3, los dos ejemplos del documento WO2010/051373 son inhibidores de la cinasa c-FMS potentes, pero solo 4,7-6,8 veces más potentes contra uFMS que contra la cinasa KIT no fosforilada (uKIT) y solo 2-8 veces más potentes contra uFMS que contra la cinasa PDGFR-β no fosforilada (uPDGFR-β). La entrada 3 de la tabla 3 ilustra que el ejemplo 4 de la presente invención mejora la selectividad de uFMS sobre uKIT y uPDGFR a aproximadamente 20 veces en comparación con 4,7-8 veces para la entrada 1. La única diferencia en la estructura entre las entradas 1 y 3 es la naturaleza del resto A. Las entradas 4 y 5 de la tabla 3 ilustran adicionalmente que los restos "A" de alquilo más cortos presentan inesperadamente selectividad incluso mayor para FMS, siendo 50-260 veces más potentes para uFMS contra uKIT y más de 200 veces más potentes para uFMS contra la cinasa uPDGFR. Las entradas 6-7 de la tabla 3 ilustran que la colocación de un sustituyente no hidrógeno en la posición X2 de la fórmula I mejora adicionalmente la selectividad hacia la cinasa uFMS, en comparación con las entradas 3 y 4 respectivamente. Este hallazgo no fue previsto por los principios del documento WO2010/051373 en donde el único ejemplo de fórmula If con un resto R16 no hidrógeno (ejemplo 56, tabla 3 entrada 2) mostró una selectividad casi idéntica hacia uKIT en comparación con el ejemplo 44 (tabla 3 entrada 1) de WO2010/051373. Las entradas 8-11 de la tabla 3 ilustran que los restos W diferentes del pirazol también proporcionaron inesperadamente selectividad mejorada para la cinasa uFMS en presencia de determinados sustituyentes en las posiciones A y X2 de la fórmula I. Este hallazgo novedoso adicional no se pudo prever a partir del documento WO2010/051373 que contenía solo pirazoles como ejemplos de trabajo. Los ejemplos 3-11 ilustran adicionalmente que los compuestos de fórmula I mantienen alta selectividad contra la cinasa cMET y KDR. Tomados juntos, estos resultados respaldan que los compuestos de la presente invención muestran propiedades inesperadas como inhibidores selectivos de la cinasa FMS, a pesar de su similitud con los compuestos del documento WO2010/051373.

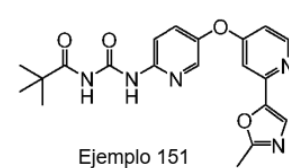
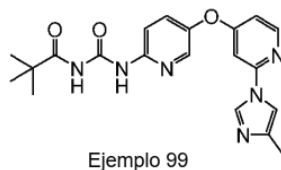
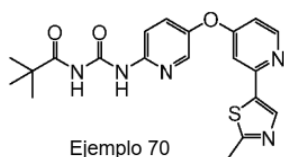
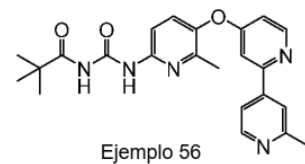
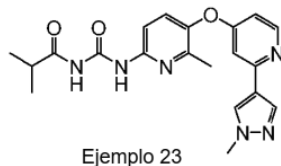
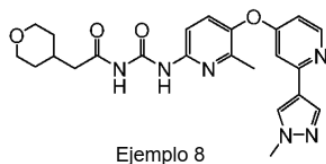
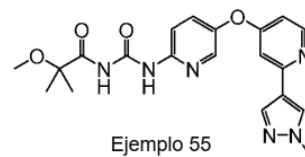
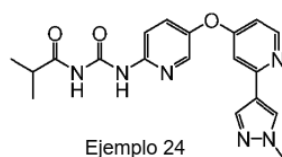
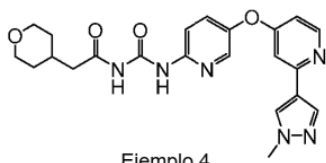


Tabla 3.

Entrada	Compuesto	Cl ₅₀ (nM)				
		uFMS	uKIT	uPDGFRβ	cMET	KDR
1	Doc. WO2010/051373 Ej. 44	3	14	24	558	2.400
2	Doc. WO2010/051373 Ej. 56	4	27	8	1.400	1.600
3	Ejemplo 4	8	165	168	>5.000	>3.300
4	Ejemplo 24	4	215	>3.300	NT	>3.300
5	Ejemplo 55	5	1.300	1.100	>5.000	>3.300
6	Ejemplo 8	12	1.700	1.600	NT	>3.300
7	Ejemplo 23	5	1.100	>3.300	>5.000	>3.300
8	Ejemplo 56	4	3.100	2.800	>5.000	>3.300
9	Ejemplo 70	4	2.600	922	>5.000	>3.300
10	Ejemplo 99	4	4.000	366	>5.000	>10.000
11	Ejemplo 151	5	2.100	2.300	>5.000	>3.300

5

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Deciphera Pharmaceuticals, LLC

10 <120> N-ACIL-N'-(PIRIDIN-2-IL) UREAS Y ANÁLOGOS QUE PRESENTAN ACTIVIDADES ANTICANCEROSAS Y ANTIPROLIFERATIVAS

<130> 218-083

15 <140> EP 14 764 601.2

<141> 14-03-2014

<150> PCT/US2014/029664

<151> 14-03-2014

20

<150> US 61/789.971

<151> 15-03-2013

<160> 3

25

<170> Patentin versión 3.5

<210> 1

<211> 435

30

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 817 902 T3

<400> 1

Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro Lys Tyr Gln Val Arg Trp Lys Ile Ile
1 5 10 15

Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser Tyr Thr Phe Ile Asp Pro Thr Gln Leu
20 25 30

Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asn Asn Leu Gln Phe Gly
35 40 45

Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala
50 55 60

Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp Ala Val Leu Lys Val Ala Val Lys Met
65 70 75 80

Leu Lys Ser Thr Ala His Ala Asp Glu Lys Glu Ala Leu Met Ser Glu
85 90 95

Leu Lys Ile Met Ser His Leu Gly Gln His Glu Asn Ile Val Asn Leu
100 105 110

Leu Gly Ala Cys Thr His Gly Gly Pro Val Leu Val Ile Thr Glu Tyr
115 120 125

Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu Arg Arg Lys Ala Glu Ala
130 135 140

Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser Pro Gly Gln Asp Pro Glu Gly Gly Val
 145 150 155 160

Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu Glu Lys Lys Tyr Val Arg Arg Asp Ser
 165 170 175

Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val Asp Thr Tyr Val Glu Met Arg Pro Val
 180 185 190

Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser Phe Ser Glu Gln Asp Leu Asp Lys Glu
 195 200 205

Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu Arg Asp Leu Leu His Phe Ser Ser Gln
 210 215 220

Val Ala Gln Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg
 225 230 235 240

Asp Val Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Thr Asn Gly His Val Ala Lys
 245 250 255

Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Met Asn Asp Ser Asn Tyr
 260 265 270

Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu
 275 280 285

Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr Thr Val Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr
 290 295 300

Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Leu Asn Pro Tyr Pro
 305 310 315 320

Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys Phe Tyr Lys Leu Val Lys Asp Gly Tyr
 325 330 335

Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe Ala Pro Lys Asn Ile Tyr Ser Ile Met
 340 345 350

Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu Pro Thr His Arg Pro Thr Phe Gln Gln
 355 360 365

Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu Gln Ala Gln Glu Asp Arg Arg Glu Arg
 370 375 380

Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser Ser Ser Arg Ser Gly Gly Ser Gly Ser

```

385                               390                               395                               400

Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu Glu Ser Ser Ser Glu His Leu Thr Cys
      405                                410                                415

Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala Gln Pro Leu Leu Gln Pro Asn Asn Tyr
      420                                425                                430

Gln Phe Cys
      435

```

<210> 2
<211> 676
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> uKit con fusion de GST en el extremo N
<400> 2

Leu	Gly	Tyr	Trp	Lys	Ile	Lys	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Thr	Arg	Leu	Leu
1				5				10						15	
Leu	Glu	Tyr	Leu	Glu	Glu	Lys	Tyr	Glu	Glu	His	Leu	Tyr	Glu	Arg	Asp
			20					25					30		
Glu	Gly	Asp	Lys	Trp	Arg	Asn	Lys	Lys	Phe	Glu	Leu	Gly	Leu	Glu	Phe
		35					40					45			
Pro	Asn	Leu	Pro	Tyr	Tyr	Ile	Asp	Gly	Asp	Val	Lys	Leu	Thr	Gln	Ser
	50					55					60				
Met	Ala	Ile	Ile	Arg	Tyr	Ile	Ala	Asp	Lys	His	Asn	Met	Leu	Gly	Gly
65					70					75					80
Cys	Pro	Lys	Glu	Arg	Ala	Glu	Ile	Ser	Met	Leu	Glu	Gly	Ala	Val	Asp
				85					90					95	
Ile	Arg	Tyr	Gly	Val	Ser	Arg	Ile	Ala	Tyr	Ser	Lys	Asp	Phe	Glu	Thr
			100					105					110		
Leu	Lys	Val	Asp	Phe	Leu	Ser	Lys	Leu	Pro	Glu	Met	Leu	Lys	Met	Phe
		115					120					125			
Glu	Asp	Arg	Leu	Cys	His	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn	Gly	Asp	His	Val	Thr
	130					135					140				
His	Pro	Asp	Phe	Met	Leu	Tyr	Asp	Ala	Leu	Asp	Val	Val	Leu	Tyr	Met
145					150					155					160

ES 2 817 902 T3

Asp	Pro	Met	Cys	Leu	Asp	Ala	Phe	Pro	Lys	Leu	Val	Cys	Phe	Lys	Lys	165	170	175
Arg	Ile	Glu	Ala	Ile	Pro	Gln	Ile	Asp	Lys	Tyr	Leu	Lys	Ser	Ser	Lys	180	185	190
Tyr	Ile	Trp	Pro	Leu	Gln	Gly	Trp	Gln	Ala	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Asp	195	200	205
His	Pro	Pro	Lys	Ser	Asp	Leu	Val	Pro	Arg	His	Asn	Gln	Thr	Ser	Leu	210	215	220
Tyr	Lys	Lys	Ala	Gly	Ser	Ala	Ala	Ala	Val	Leu	Glu	Glu	Asn	Leu	Tyr	225	230	235
Phe	Gln	Gly	Thr	Tyr	Lys	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Met	Tyr	Glu	Val	Gln	245	250	255
Trp	Lys	Val	Val	Glu	Glu	Ile	Asn	Gly	Asn	Asn	Tyr	Val	Tyr	Ile	Asp	260	265	270
Pro	Thr	Gln	Leu	Pro	Tyr	Asp	His	Lys	Trp	Glu	Phe	Pro	Arg	Asn	Arg	275	280	285
Leu	Ser	Phe	Gly	Lys	Thr	Leu	Gly	Ala	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys	Val	Val	290	295	300
Glu	Ala	Thr	Ala	Tyr	Gly	Leu	Ile	Lys	Ser	Asp	Ala	Ala	Met	Thr	Val	305	310	315
Ala	Val	Lys	Met	Leu	Lys	Pro	Ser	Ala	His	Leu	Thr	Glu	Arg	Glu	Ala	325	330	335
Leu	Met	Ser	Glu	Leu	Lys	Val	Leu	Ser	Tyr	Leu	Gly	Asn	His	Met	Asn	340	345	350
Ile	Val	Asn	Leu	Leu	Gly	Ala	Cys	Thr	Ile	Gly	Gly	Pro	Thr	Leu	Val	355	360	365
Ile	Thr	Glu	Tyr	Cys	Cys	Tyr	Gly	Asp	Leu	Leu	Asn	Phe	Leu	Arg	Arg	370	375	380
Lys	Arg	Asp	Ser	Phe	Ile	Cys	Ser	Lys	Gln	Glu	Asp	His	Ala	Glu	Ala	385	390	395
Ala	Leu	Tyr	Lys	Asn	Leu	Leu	His	Ser	Lys	Glu	Ser	Ser	Cys	Ser	Asp			

405										410					415				
Ser	Thr	Asn	Glu	Tyr	Met	Asp	Met	Lys	Pro	Gly	Val	Ser	Tyr	Val	Val				
			420					425					430						
Pro	Thr	Lys	Ala	Asp	Lys	Arg	Arg	Ser	Val	Arg	Ile	Gly	Ser	Tyr	Ile				
		435					440					445							
Glu	Arg	Asp	Val	Thr	Pro	Ala	Ile	Met	Glu	Asp	Asp	Glu	Leu	Ala	Leu				
	450					455					460								
Asp	Leu	Glu	Asp	Leu	Leu	Ser	Phe	Ser	Tyr	Gln	Val	Ala	Lys	Gly	Met				
465					470					475					480				
Ala	Phe	Leu	Ala	Ser	Lys	Asn	Cys	Ile	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg				
				485					490						495				
Asn	Ile	Leu	Leu	Thr	His	Gly	Arg	Ile	Thr	Lys	Ile	Cys	Asp	Phe	Gly				
		500						505					510						
Leu	Ala	Arg	Asp	Ile	Lys	Asn	Asp	Ser	Asn	Tyr	Val	Val	Lys	Gly	Asn				
		515					520					525							
Ala	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Ser	Ile	Phe	Asn	Cys				
	530					535					540								
Val	Tyr	Thr	Phe	Glu	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Tyr	Gly	Ile	Phe	Leu	Trp				
545					550					555					560				
Glu	Leu	Phe	Ser	Leu	Gly	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Gly	Met	Pro	Val	Asp				
				565					570					575					
Ser	Lys	Phe	Tyr	Lys	Met	Ile	Lys	Glu	Gly	Phe	Arg	Met	Leu	Ser	Pro				
		580						585					590						
Glu	His	Ala	Pro	Ala	Glu	Met	Tyr	Asp	Ile	Met	Lys	Thr	Cys	Trp	Asp				
		595					600					605							
Ala	Asp	Pro	Leu	Lys	Arg	Pro	Thr	Phe	Lys	Gln	Ile	Val	Gln	Leu	Ile				
	610					615					620								
Glu	Lys	Gln	Ile	Ser	Glu	Ser	Thr	Asn	His	Ile	Tyr	Ser	Asn	Leu	Ala				
625					630					635					640				
Asn	Cys	Ser	Pro	Asn	Arg	Gln	Lys	Pro	Val	Val	Asp	His	Ser	Val	Arg				
				645					650					655					

ES 2 817 902 T3

Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Ala Ser Ser Ser Gln Pro Leu Leu Val
660 665 670

His Asp Asp Val
675

<210> 3
<211> 550
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 3

Gln Lys Lys Pro Arg Tyr Glu Ile Arg Trp Lys Val Ile Glu Ser Val
1 5 10 15

Ser Ser Asp Gly His Glu Tyr Ile Tyr Val Asp Pro Met Gln Leu Pro
20 25 30

Tyr Asp Ser Thr Trp Glu Leu Pro Arg Asp Gln Leu Val Leu Gly Arg
35 40 45

Thr Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Gln Val Val Glu Ala Thr Ala His
50 55 60

Gly Leu Ser His Ser Gln Ala Thr Met Lys Val Ala Val Lys Met Leu
65 70 75 80

Lys Ser Thr Ala Arg Ser Ser Glu Lys Gln Ala Leu Met Ser Glu Leu
85 90 95

Lys Ile Met Ser His Leu Gly Pro His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu
100 105 110

Gly Ala Cys Thr Lys Gly Gly Pro Ile Tyr Ile Ile Thr Glu Tyr Cys
115 120 125

Arg Tyr Gly Asp Leu Val Asp Tyr Leu His Arg Asn Lys His Thr Phe
130 135 140

Leu Gln His His Ser Asp Lys Arg Arg Pro Pro Ser Ala Glu Leu Tyr
145 150 155 160

Ser Asn Ala Leu Pro Val Gly Leu Pro Leu Pro Ser His Val Ser Leu
165 170 175

Thr Gly Glu Ser Asp Gly Gly Tyr Met Asp Met Ser Lys Asp Glu Ser
180 185 190

Val	Asp	Tyr	Val	Pro	Met	Leu	Asp	Met	Lys	Gly	Asp	Val	Lys	Tyr	Ala
	195						200					205			
Asp	Ile	Glu	Ser	Ser	Asn	Tyr	Met	Ala	Pro	Tyr	Asp	Asn	Tyr	Val	Pro
	210					215					220				
Ser	Ala	Pro	Glu	Arg	Thr	Cys	Arg	Ala	Thr	Leu	Ile	Asn	Glu	Ser	Pro
225					230					235					240
Val	Leu	Ser	Tyr	Met	Asp	Leu	Val	Gly	Phe	Ser	Tyr	Gln	Val	Ala	Asn
				245					250					255	
Gly	Met	Glu	Phe	Leu	Ala	Ser	Lys	Asn	Cys	Val	His	Arg	Asp	Leu	Ala
			260					265					270		
Ala	Arg	Asn	Val	Leu	Ile	Cys	Glu	Gly	Lys	Leu	Val	Lys	Ile	Cys	Asp
		275					280					285			
Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	Ile	Met	Arg	Asp	Ser	Asn	Tyr	Ile	Ser	Lys
	290					295					300				
Gly	Ser	Thr	Phe	Leu	Pro	Leu	Lys	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Ser	Ile	Phe
305					310					315					320
Asn	Ser	Leu	Tyr	Thr	Thr	Leu	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Phe	Gly	Ile	Leu
				325					330					335	
Leu	Trp	Glu	Ile	Phe	Thr	Leu	Gly	Gly	Thr	Pro	Tyr	Pro	Glu	Leu	Pro
			340					345					350		
Met	Asn	Glu	Gln	Phe	Tyr	Asn	Ala	Ile	Lys	Arg	Gly	Tyr	Arg	Met	Ala
		355					360					365			
Gln	Pro	Ala	His	Ala	Ser	Asp	Glu	Ile	Tyr	Glu	Ile	Met	Gln	Lys	Cys
	370					375					380				
Trp	Glu	Glu	Lys	Phe	Glu	Ile	Arg	Pro	Pro	Phe	Ser	Gln	Leu	Val	Leu
385					390					395					400
Leu	Leu	Glu	Arg	Leu	Leu	Gly	Glu	Gly	Tyr	Lys	Lys	Lys	Tyr	Gln	Gln
				405					410					415	
Val	Asp	Glu	Glu	Phe	Leu	Arg	Ser	Asp	His	Pro	Ala	Ile	Leu	Arg	Ser
			420					425					430		
Gln	Ala	Arg	Leu	Pro	Gly	Phe	His	Gly	Leu	Arg	Ser	Pro	Leu	Asp	Thr
		435					440					445			

ES 2 817 902 T3

Ser Ser Val Leu Tyr Thr Ala Val Gln Pro Asn Glu Gly Asp Asn Asp
450 455 460

Tyr Ile Ile Pro Leu Pro Asp Pro Lys Pro Glu Val Ala Asp Glu Gly
465 470 475 480

Pro Leu Glu Gly Ser Pro Ser Leu Ala Ser Ser Thr Leu Asn Glu Val
485 490 495

Asn Thr Ser Ser Thr Ile Ser Cys Asp Ser Pro Leu Glu Pro Gln Asp
500 505 510

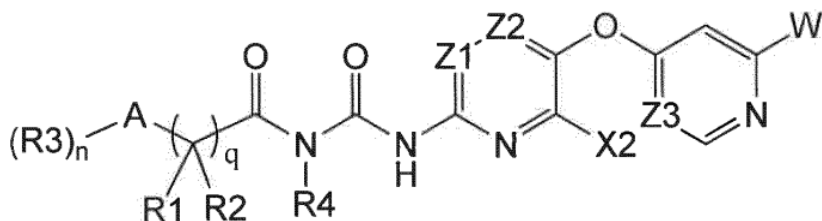
Glu Pro Glu Pro Glu Pro Gln Leu Glu Leu Gln Val Glu Pro Glu Pro
515 520 525

Glu Leu Glu Gln Leu Pro Asp Ser Gly Cys Pro Ala Pro Arg Ala Glu
530 535 540

Ala Glu Asp Ser Phe Leu
545 550

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de **fórmula I**,



Fórmula I

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

A se obtiene del grupo que consiste en alquilo C1-C6, deuteroalquilo-C1-C6 en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente deuturada, alquilo C3-C8 ramificado, fluoroalquilo C1-C6, en donde el alquilo se encuentra total o parcialmente fluorado, carbociclilo C3-C8, espirobicicloalquilo C6-C12, adamantilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octilo o un anillo heterocíclico de 4-8 miembros y en donde cada resto A se

puede sustituir adicionalmente con uno, dos o tres restos R3;

W es un heteroarilo C5-C6 o fenilo y en donde cada W está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R5;

cada X1 y X2 y X3 son de manera individual e independiente hidrógeno, alquilo C1-C6 o fluoroalquilo-C1-C6, donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada;

Z1 es CX3 o N;

Z2 es CX1 o N;

Z3 es CH o N;

cada R1 y R2 es de manera individual e independiente H, alquilo C1-C6, fluoroalquilo C1-C6 en donde el alquilo se encuentra total o parcialmente fluorado, hidroxilo, alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi C1-C6 en donde el grupo alquilo se encuentra total o parcialmente fluorado o ciano;

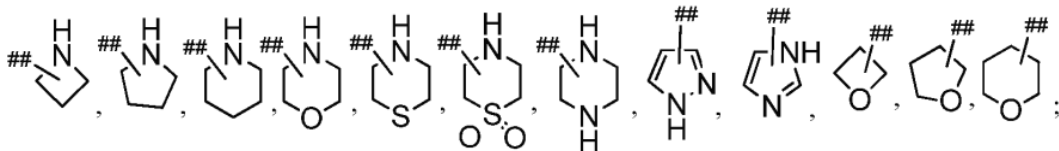
cada R3 es de forma individual e independiente H, halógeno, alquilo C1-C6, fluoroalquilo-C1-C6 en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o completamente fluorada, alquilo C3-C8 ramificado, cicloalquilo C3-C8, alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi-C1-C6 en donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada, alcoxi C3-C6 ramificado, hidroxilo o ciano;

cada R4 es de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo C1-C6 o alquilo C3-C8 ramificado;

cada R5 es de manera individual e independiente hidrógeno, alquilo C1-C6, deuteroalquilo-C1-C6, donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente deuturada, alquilo C3-C8 ramificado, halógeno, ciano, fluoroalquilo-C1-C6 donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada, $-(CH_2)_m-C(O)NR_8(R_9)$, $-(CH_2)_m-C(O)-R_6$, $-(CH_2)_m-C(O)R_7$, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-OR_8$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$ o $-(CH_2)_m-R_7$, en donde cada alquilo o alquileno se encuentra opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C1-C6;

cada R6 es de manera individual e independiente hidrógeno, alquilo C1-C6, alquilo C3-C8 ramificado, cicloalquilo C3-C8, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-OR_8$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$ o $-(CH_2)_m-R_7$, donde cada alquilo o alquileno está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C1-C6;

cada R7 se selecciona de manera independiente e individual, del grupo que consiste en



y donde el símbolo (##) es el punto de unión a los restos R5 o R6 respectivos que contienen un resto R7;

cada R7 está opcionalmente sustituido con $-(R_{10})_p$;

cada R8 y R9 es de manera individual e independiente H, alquilo C1-C6, fluoroalquilo-C1-C6, donde la cadena alquilo se encuentra parcial o totalmente fluorada, o alquilo C3-C8 ramificado;

cada R10 es de manera individual e independiente alquilo C1-C6, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-OR_3$ o $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$, donde cada alquilo o alquileno está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C1-C6;

cada m es de manera individual e independiente 0, 1, 2 o 3;

cada n es de manera individual e independiente 0, 1, 2 o 3;

cada p es 0, 1, 2 o 3;

cada q es 0, 1, 2 o 3;

y con la condición de que solo uno de Z1 y Z2 es N.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde W se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo,

[illegible]

carboxamida, N-((5-((2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, 2-metoxi-2-metil-N-((4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 1-metil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida, N-((5-((2-(oxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((2'-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((6-metil-5-((2'-morfolino-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida, 2-metoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propionamida, N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((6-metil-5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida, N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxamida, N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxamida, N-((5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, N-((5-((2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((6'-(metilamino)-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((6'-amino-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((6'-ciano-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propionamida, N-((6-metil-5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((6'-ciano-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxi-2-metilpropanamida, N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida, 3-metil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)oxetan-3-carboxamida, 2-metoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 1-metil-N-((5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahydrofuran-3-carboxamida, N-((4,6-dimetil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((4,6-dimetil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, N-((6-metil-5-((2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 2-metoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 1-metil-N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, 1-metoxi-N-((6-metil-5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, 2-etoxi-2-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 2-etoxi-2-metil-N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, N-((5-((2-(tiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, 1-metoxi-N-((5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, 2-etoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propionamida, N-((6-metil-5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, N-((6-metil-5-((2-(tiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 2-metoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)isobutiramida, 1-metil-N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahydrofuran-3-carboxamida, N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-7-oxabicciclo exo-[2.2.1]heptan-2-carboxamida, N-((5-((2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propionamida, N-((5-((2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-metoxi-2-metilpropanamida, N-((4,6-dimetil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-metoxi-2-metilpropanamida, N-((6-etil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-1-metoxi-2-metilpropanamida, N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 1-metoxi-N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, 1-metoxi-N-((6-metil-5-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, 1-metoxi-N-((5-((2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopropanocarboxamida, 2-metoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((2-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 1-metil-N-((6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutanocarboxamida, N-((4-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, 1-metoxi-N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida, 1-metoxi-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 4-metil-N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 4-metil-N-((5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2-(2-metiloxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 2-etoxi-2-metil-N-((5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 1-metoxi-N-((4-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida, 4-metil-N-((5-((2-(2-metiloxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 2-metoxi-2-metil-N-((4-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, N-((4,6-dimetil-5-

- ((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 1-metoxi-N-
 ((6-metil-5-((2-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida, N-((6-etil-5-((2-(1-
 metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 1-metoxi-N-((5-
 ((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentanocarboxamida, N-((5-((2-(2-isopropil-1H-imidazol-4-
 5 il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-
 2-metoxi-2-metilpropanamida, N-((5-((2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)pivalamida,
 N-((5-((2-(1-alil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-metoxi-2-metilpropanamida, N-((5-((2-(2-
 isopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)-2-metoxi-2-metilpropanamida, N-((5-((2-(1-metil-1H-
 pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)carbamoil)pivalamida, 4-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-
 10 il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, N-((5-((2-(1-etil-2-isopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-4-
 il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida o N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)pirazin-2-
 il)carbamoil)pivalamida.
8. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-
 15 il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-
 il)carbamoil)pivalamida, N-((5-((2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida y N-((5-((2-
 (2-metiloxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)pivalamida.
9. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-
 20 il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida, 2-etoxi-2-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-
 il)carbamoil)propanamida, 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-
 il)carbamoil)propanamida, 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2-(2-metiloxazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-
 il)carbamoil)propanamida, 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-
 25 il)carbamoil)propanamida, 2-metoxi-2-metil-N-((6-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-
 il)carbamoil)propanamida, 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida o
 2-metoxi-2-metil-N-((4-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)propanamida.
10. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-
 30 il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 4-metil-N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-
 4-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, N-((6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-
 il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)tetrahydrofuran-3-carboxamida o 3-metil-N-((5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-
 il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)oxetan-3-carboxamida.
11. Un compuesto de la reivindicación 1 que es 2-metoxi-2-metil-N-((5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-
 35 il)carbamoil)propanamida.
12. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y
 un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. La composición de la reivindicación 12, que comprende además un aditivo seleccionado entre adyuvantes,
 40 excipientes, diluyentes o estabilizantes.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 45 para su uso en el tratamiento del cáncer, tumores del estroma gastrointestinal, enfermedades hiperproliferativas,
 enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, tumores sólidos, melanomas, glioblastomas, cáncer
 de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cánceres pulmonares, cánceres de mama, cánceres renales,
 cánceres hepáticos, osteosarcomas, mielomas múltiples, carcinomas cervicales, metástasis de sitios de tumor
 primario, cánceres que son metastásicos hacia los huesos, carcinoma papilar de tiroides, cáncer de pulmón no
 50 microcítico, cánceres de colon, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, nefritis autoinmunitaria, lupus,
 enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoporosis, mastocitosis o leucemia de
 mastocitos.
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
 55 para su uso en el tratamiento de glioblastomas, cánceres de mama, cánceres de páncreas, metástasis de sitios de
 tumor primario o cánceres que son metastásicos hacia los huesos.