(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 706 399**

(51) Int. CI.:

C07D 403/12	(2006.01)	***A61K 31/428***	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	***A61K 31/433***	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	***A61K 31/4353***	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	***A61K 31/44***	(2006.01)
A61K 31/404	(2006.01)	***A61K 31/4427***	(2006.01)
A61K 31/4184	(2006.01)		
A61K 31/4188	(2006.01)		
A61K 31/4196	(2006.01)		
A61K 31/426	(2006.01)		
A61K 31/427	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2014 PCT/US2014/014111**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14121055**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2014 E 14704508 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2951170**

(54) Título: **Moduladores de FLAP**

(30) Prioridad:

04.02.2013 US 201361760627 P
15.03.2013 US 201361800353 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.03.2019

(73) Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

(72) Inventor/es:

BACANI, GENESIS M.;
ECCLES, WENDY;
FITZGERALD, ANNE E.;
GOLDBERG, STEVEN D.;
HACK, MICHAEL D.;
HAWRYLUK, NATALIE A.;
JONES, WILLIAM M.;
KEITH, JOHN M.;
KRAWCZUK, PAUL;
LEBSACK, ALEC D.;
LEE-DUTRA, ALICE;
LIU, JING;
MCCLURE, KELLY J.;
MEDUNA, STEVEN P.;
PIPPEL, DANIEL J.;
ROSEN, MARK D. y
SALES, ZACHARY S.

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

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

Moduladores de FLAP

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a compuestos sustituidos útiles como 5-lipoxigenasa de activación de moduladores de la proteína (FLAP), composiciones farmacéuticas de tales compuestos, métodos de preparación y uso de los mismos. Más particularmente, los moduladores de FLAP se usan para prevenir, tratar o mejorar enfermedades y/o trastornos mediados por FLAP, incluidas aquellas enfermedades inflamatorias y/o trastornos asociados con trastornos dermatológicos y respiratorios, trastornos alérgicos, autoinmunidad, cáncer, trastornos cardiovasculares y metabólicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] FLAP es un iniciador clave de la vía de síntesis de leucotrienos que se une y luego transfiere ácido araquidónico a 5-lipoxigenasa (M. Abramovitz et al., "5-lipoxygenase-activating protein stimulates the utilization of arachidonic acid by 5-lipoxygenase," Eur. J. Biochem., 1993, 215, 105-11). Se ha demostrado que la FLAP interactúa con la sintasa LTC_4, y podría modular supuestamente la producción de LTC_4 (T. Strid et al., " Distinct parts of leukotriene C(4) synthase interact with 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase activating protein," Biochem. Biophys. Res. Comm., 2009, 381 (4), 518-22). La modulación (incluida, sin limitación, la inhibición) o la eliminación genética de FLAP bloquea la producción de leucotrienos, específicamente LTB 4, los leucotrienos de cisteinil (LTC_4, LTD_4 y LTE_4), así como 5-oxo-ETE (JZ Haeggström et al.," Lipoxygenase and leukotriene pathways: biochemistry, biology, and roles in disease," Chem Rev., 2011, 111 (10), 5866-98).

[0003] Los leucotrienos son lípidos de inmunomodulación formados a partir de ácido araquidónico (revisados en Samuelsson, "Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation", Science, 1983, 220, 568-75). Se sintetizan principalmente por eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, basófilos, células dendríticas, macrófagos y monocitos. Los leucotrienos median en múltiples efectos biológicos que incluyen, solo a modo de ejemplo, la contracción del músculo liso, el reclutamiento y activación de leucocitos, la secreción de citoquinas, la fibrosis, la secreción de mucosa y la función vascular (JZ Haeggström, en 5866-98).

[0004] Los ratones deficientes en FLAP están sanos y se reproducen normalmente. No producen leucotrienos y tienen una susceptibilidad reducida en modelos de artritis en ratones (RJ Griffiths et al., "Collagen-induced arthritis is reduced in 5-lipoxygenase- activating protein-deficient mice", J. Exp. Med., 1997, 185, 1123-29). En humanos, la propia FLAP se ha relacionado mediante estudios genéticos con trastornos respiratorios y enfermedades cardiovasculares, incluido el infarto de miocardio, la aterosclerosis, los infartos cerebrales, la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular (A. Helgadottir et al., "The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction, atherosclerosis and stroke," Nat. Genet., 2004, 36, 233-39; AS Tulah et al., "The role of ALOX5AP, LTA4H and LTB4R polymorphisms in determining baseline lung function and COPD sus- ceptibility in UK smokers," BMC Med. Genet., 2011, 29 (12), 173; R. Ji et al., "Genetic variants in the promoter region of the ALOX5AP gene and susceptibility of ischemic stroke," Cerebrovasc. Dis., 2011, 32 (3), 261-68; JW Holloway et al., "The role of LTA4H and ALOX5AP polymorphism in asthma and allergy susceptibility", Allergy, 2008, 63 (8), 1046-53; J. Nair et al., "Expression analysis of leukotriene-inflammatory gene interaction network in patients with coronary artery disease," J Atheroscler. Thromb., 2013; LF Chi et al., "Interaction between ALOX5AP and CYP3A5 gene variants significantly increases the risk for cerebral infarctions in Chinese", Neuroreport., 2013). Además, los estudios con modelos animales apoyan el papel causal de los leucotrienos en los aneurismas aórticos, aterosclerosis, hipertensión arterial pulmonar, infarto de miocardio, aterosclerosis y accidentes cerebrovasculares (revisado en JZ Haeggström, en 5866-98).

[0005] Los leucotrienos también juegan un papel en los trastornos autoinmunes tales como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, nefritis, espondiloartritis, polimiositis, dermatomiositis, efusiones gotosas, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple (S. Chwiesko-Minarowska et al., "The role of leukotrienes in the pathogenesis of systemic sclerosis," Folia Histochem. Cytobiol., 2012, 50 (2), 180-85; M. Rosnowska et al., "Leukotrienes C4 and B4 in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis", Pol. Merkuriusz Lek., 1997, 2, 254-55 y revisado en JZ Haeggström, en 5866-98; I. Loell et al., "Activated LTB4 pathway in muscle tissue of patients with polymyositis or dermatomyositis", Ann. Rheum. Dis., 2013, 72 (2), 293-99; J. Chu et al., "Involvement of 5-lipoxygenase activating protein in the amyloidotic phenotype of an Alzheimer's disease mouse model," J. Neuroinflammation, 2012, 9, 127). Los leucotrienos tienen También se ha implicado en varios aspectos de la carcinogénesis, incluyendo la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células tumorales, la angiogénesis asociada a tumores, así como la migración e invasión de células de carcinoma (D. Wang y RN Dubois, "Eicosanoids and cancer", Nat Rev. Cancer, 2010, 10 (3), 181-93).

[0006] Los leucotrienos desempeñan un papel clave en los trastornos alérgicos tales como rinitis alérgica, dermatitis alérgica y el asma, así como trastornos respiratorios tales como las exacerbaciones, asma no alérgica, enfermedad respiratoria exacerbada de aspirina, enfermedades pulmonares fibróticas, síndrome de dificultad respiratoria aguda y

enfermedad pulmonar crónica obstructiva (revisada en JZ Haeggström en 5866-98). Los antagonistas aprobados del receptor de LTC_4 y los moduladores de la síntesis de leucotrienos, como el zileutón, han demostrado eficacia clínica en una variedad de trastornos respiratorios (revisados en ME Krawiec y SE Wenzel, "Leukotriene modulators and non-steroidal therapies in the treatment of asthma," Expert. Opin. Farmacoterapia, 2001, 2 (1), 47-65).

[0007] Todas las pruebas de arriba apoya un papel clave de los leucotrienos en una variedad de enfermedades y/o trastornos humanos, y la modulación FLAP sería eficaz para la prevención, tratamiento, o alivio de estas enfermedades inflamatorias-inmunes mediadas por dentro y/o trastornos. Además, sigue existiendo la necesidad de compuestos moduladores de FLAP que tengan propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas para uso como productos farmacéuticos humanos.

[0008] El documento WO2005/105744 A1 describe antagonistas del receptor de histamina-3 (H3) útiles para tratar trastornos de ansiedad, trastornos de ajuste del estado de ánimo, trastornos asociados con el aprendizaje y la edad asociados con la edad, trastornos de ajuste de la atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos psicóticos, trastornos del sueño, obesidad, epilepsia y mareos. El documento WO2005/105744 A1 también describe los antagonistas del receptor de histamina 3 (H3) útiles para el tratamiento de alergias, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergias, congestión, hipotensión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del tracto gastrointestinal, hipertilidad y hipo motilidad y secreción ácida del tracto gastrointestinal, trastornos del sueño, trastornos del sistema nervioso central, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, hipo e hiperactividad del sistema nervioso central, y otros trastornos del SNC.

[0009] El documento EP 1 354 877 describe un compuesto aminoheterotricíclico y una composición supresora de la producción de IgE, una composición antialérgica y/o una composición inmunosupresora.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0010] En sus muchas realizaciones, la presente invención proporciona nuevos compuestos útiles como, por ejemplo, los moduladores de FLAP (incluyendo, sin nuevos compuestos de limitación que inhiben FLAP), métodos de preparación de tales compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de tales compuestos, métodos de preparar composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de tales compuestos. La presente invención también proporciona moduladores de FLAP o composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de este tipo para uso en métodos de profilaxis, tratamiento, mejora, incluyendo sin limitación la inhibición, de una o más enfermedades y/o trastornos asociados con FLAP que usan tales compuestos o composiciones farmacéuticas.

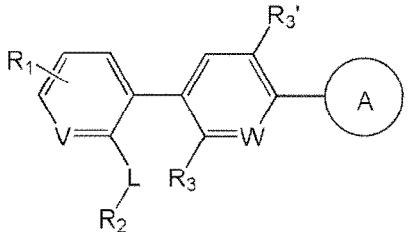
[0011] Un aspecto de la presente invención está dirigido a compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento o la profilaxis o mejora de una variedad de enfermedades y/o trastornos que están mediados o sostenidos por la actividad de los leucotrienos, incluyendo enfermedades pulmonares, alérgicas, fibróticas, neurológicas, inflamatorias, autoinmunes y cardiovasculares y cáncer o síntomas asociados o complicaciones. Más específicamente, los compuestos y composiciones de esta invención son para uso en un método de tratamiento de exacerbaciones, asma no alérgica, enfermedades fibróticas de los pulmones, síndrome de dificultad respiratoria aguda y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o síntomas asociados o complicaciones de los mismos, en un sujeto afectado por tal enfermedad y/o trastorno, en donde el método comprende administrar dicho compuesto o composición.

[0012] Otro aspecto de la presente invención está dirigido a compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento o la profilaxis o la mejora de enfermedades y/o trastornos cardiacos y cardiovasculares, o síntomas o complicaciones de los mismos asociados, que incluyen pero no se limitan a infarto, aterosclerosis y aneurismas aórticos por accidente cerebrovascular, aterosclerosis, o síntomas asociados o complicaciones de los mismos, en un sujeto que padece una enfermedad y/o trastorno de este tipo, en el que el método comprende administrar dicho compuesto o composición.

[0013] Todavía otro aspecto de la presente invención está dirigido a compuestos y composiciones para su uso en las profilaxis, tratamiento o mejora de enfermedades y/o trastornos autoinmunes, o síntomas o complicaciones de los mismos asociados, que incluyen pero no se limitan artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, nefritis, espondiloartritis, polimiositis, dermatomiositis, derrames gotosos, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple o trastornos alérgicos que incluyen pero no se limitan a la rinitis alérgica, la alergia y la asma. síntomas asociados o complicaciones de los mismos, en un sujeto afligido con tal enfermedad y/o trastorno, en el que el método comprende administrar dicho compuesto o composición.

[0014] Por último, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos, y composiciones para la profilaxis, tratamiento, o mejora de la carcinogénesis incluyendo pero no limitado a la proliferación de células tumorales, la diferenciación y la apoptosis, la angiogénesis asociada a tumores, así como la migración e invasión de células de carcinoma, o síntomas asociados o complicaciones de las mismas, en un sujeto que padece una enfermedad y/o trastorno de este tipo, en el que el método comprende administrar dicho compuesto o composición.

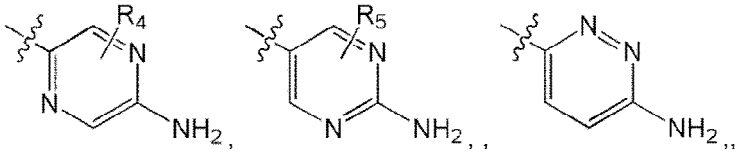
[0015] Otro aspecto de la presente invención presenta un compuesto de Fórmula (I)



(I)

en donde

L es un enlace, $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-CH_2-SO_2-$, $-SO_2-CH_2-$, $-SO_2-NR-$, $-SO_2-NR-CH_2-$, $-CH_2-SO_2-NR-$, $-NR-$, $-NR-SO_2-$, $-NR-SO_2-NR-$, $-S-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$,
$-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-NR-C(=O)-$, $-NR-C(=O)-NR-$, o $-C(=O)-NR-$, donde R es H, C_{1-2}alquilo, C_{1-2}alquilo-OH o ciclopropil;
R_1 es H o metil;
R_2 es H, ciano, halo, $-SO_2-CH_3$, 2-(trimetilsililo) etoxi, fenil, C_{1-6}alquilo, heteroarilo, heterociclilo, C_{3-9}cicloalquilo, siempre que R_2 no sea H si L es un enlace, y en el que dicho fenil, C_{1-6}alquilo, heteroarilo, heterociclilo o C_{3-9}cicloalquilo está opcional e independientemente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:
metil, etil, oxo, flúor, hidroxilo, ciano, amino, metoxi, *terc*-butoxi, acetil, ciclopropil, ciclobutil, ciclohexil, fenil, acetidin-1-il, acetidin-3-il, pirrolidin-1-il, 2, 4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-uno-4-il, 1H-imidazol-4-il, pirazin-2-il, pirimidin-2-il, 1,3-oxazolidin-2-ona-5-il, N-benzamida, benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, 4-metilpiperazin-1-il, morfolin-4-il, CF_3, $-SO_2-CH_3$, $-C(=O)-$ciclopropil, $-SO_2-$ciclohexil, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -NHAc:, $-NHCO_2t$-Bu, $-CH_2-NH_2$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-N(etil)_2$, $-NH-C(=O)-NH_2$, $-NH-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-(C_1-C_4$alquilo), $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-NH$ (C_1-C_4alquilo)$-(CH_2)_n-OH$, y $-(CH_2)_n-CN$, en donde n es 1 o 2;
V es CH, CR' o N, en donde R' es metil o F;
W es CR" o N, en el que R" es H, F, hidroxilo, amino, CH_3 o $-O-CH_3$;
el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



R_3 es H, F, metil, o $-O-CH_3$;
R_3' es H o F;
R_4 es H, metil, ciano, amino, halo, -COOH, o $-O-CH_3$; y
R_5 es H, metil, ciano, o $-CF_3$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0016] Otro aspecto de la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también está dirigida a proporcionar un proceso para formular una composición farmacéutica, que comprende formular una composición farmacéutica de al menos un compuesto de Fórmula (I) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención se refiere además a un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0017] La presente invención también dispone de al menos un compuesto de Fórmula (I) para uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece o diagnosticado con una enfermedad y/o trastorno mediado por la actividad de FLAP, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I). Dicha enfermedad y/o trastorno pueden incluir, entre otros, trastornos respiratorios, enfermedades cardíacas y cardiovasculares, trastornos autoinmunes, carcinogénesis o síntomas o complicaciones asociadas más específicamente, esta invención está dirigida a al menos un compuesto de Fórmula (I), preferiblemente en una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) para usar en un método para tratar exacerbaciones, asma no alérgica, enfermedades pulmonares fibróticas, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infarto de miocardio, aterosclerosis y apoplejía. Aneurismas

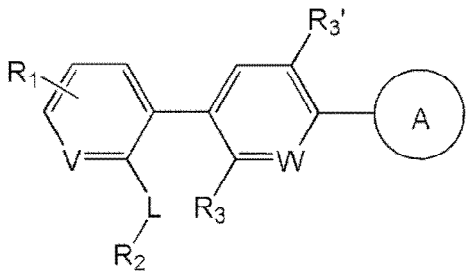
aórticos, aterosclerosis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, nefritis, espondiloartritis, polimiositis, dermatosis sistémica, personas con problemas en el sistema de atención, rinitis alérgica, dermatitis alérgica y asma, proliferación, diferenciación y apoptosis de las células tumorales, angiogénesis asociada a tumores, así como la migración e invasión de células de carcinoma, o sus síntomas o complicaciones asociadas, en un sujeto afectado por tal enfermedad y/o trastorno, o síntomas asociados o complicaciones, en donde el método comprende administrar un modulador FLAP a un sujeto que lo necesite, un amondeo terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), preferiblemente en una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I).

[0018] Realizaciones y ventajas adicionales de la invención resultarán evidentes a partir de la discusión detallada, esquemas, ejemplos y reivindicaciones a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0019] Esta invención se refiere a nuevos moduladores de FLAP y composiciones del mismo para uso en la profilaxis, tratamiento, o alivio de numerosas enfermedades y/o trastornos, incluyendo, pero no limitado a, enfermedades respiratorias y/o trastornos, enfermedades cardíacas y cardiovasculares y/o trastornos, enfermedades y/o trastornos autoinmunes y alérgicos, carcinogénesis y síntomas asociados o complicaciones de los mismos.

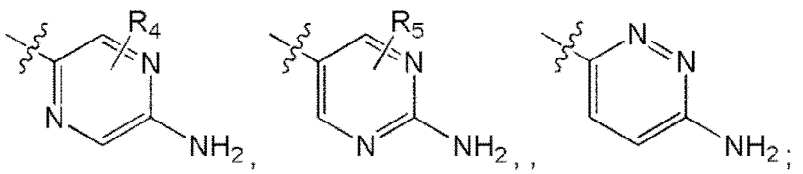
[0020] Un aspecto de la presente invención presenta un compuesto de Fórmula (I)



(I)

en donde

L es un enlace, -CH_2-, -SO_2-, -CH_2-SO_2-, -SO_2-CH_2-, -SO_2-NR-, -SO_2-NR-CH_2-, -CH_2-SO_2-NR-, -NR-, -NR-SO_2-, -NR-SO_2 -NR-, -S-, -S-CH_2-, -CH_2-S-, -C(=O)-, -C(=O)-O-, -O-, -O-CH_2-, -NR-C(=O)-, -NR-C(=O)-NR-, o -C(=O)-NR-, donde R es H, C_{1-2}alquilo, C_{1-2}alquilo-OH o ciclopropil;
R_1 es H o metil;
R_2 es H, ciano, halo, -SO_2-CH_3, 2-(trimetilsililo) etoxi, fenil, C_{1-6}alquilo, heteroarilo, heterociclilo, C_{3-9}cicloalquilo, siempre que R_2 no sea H si L es un enlace, y en el que dicho fenil, C_{1-6}alquilo, heteroarilo, heterociclilo o C_{3-9}cicloalquilo está opcional e independientemente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: metil, etil, oxo, flúor, hidroxilo, ciano, amino, metoxi, *terc*-butoxi, acetil, ciclopropil, ciclobutil, ciclohexil, fenil, acetidin-1-il, acetidin-3-il, pirrolidin-1-il, 2,4-dihidro-3H-1,2, 4-triazol-3-ona-4-il, 1*H*-imidazol-4-il, pirazin-2-il, pirimidin 2-il, 1,3-oxazolidin-2-ona-5-il, N-benzamida, benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, 4-metilpiperazin-1-il, morfolin-4-il, CF_3, -SO_2-CH_3, -C(=O)-ciclopropil, -SO_2-ciclohexil, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -NHAc, -$NHCO_2$t-Bu, -CH_2-NH_2, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-N(etil)$_2$, -NH-C(=O)-NH_2, -NH-C(=O)-CH_3, -C(=O)-(C_1-C_4 alquilo), -C(=O)-OH, -C(=O)-NH (C1-C4alquilo)-$(CH_2)_n$ -OH, y -$(CH_2)_n$ -CN, en donde n es 1 o 2;
V es CH, CR' o N, en donde R' es metil o F;
W es CR" o N, en el que R" es H, F, hidroxilo, amino, CH_3 o -O-CH_3;
el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:

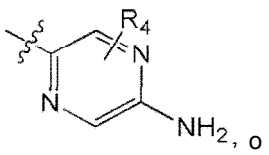
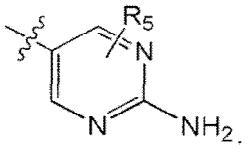


R_3 es H, F, metil, o -O-CH_3;
R_3' es H o F;
R_4 es H, metil, ciano, amino, halo, -COOH, o -O-CH_3; y

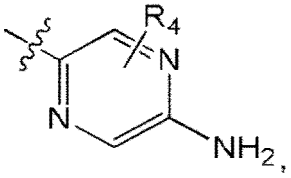
R_5 es H, metil, ciano, o $-CF_3$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0021] Algunas realizaciones están dadas por compuestos de Fórmula (I), en donde el anillo A es

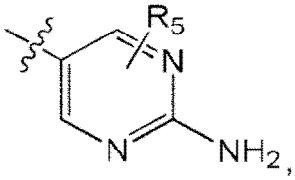



[0022] En algunas de estas realizaciones, en donde el anillo A es



R_4 es H o ciano.

[0023] En algunas de estas realizaciones, en el que el anillo A es



R_5 es H o $-CF_3$.

[0024] Algunas realizaciones están dadas por los compuestos de Fórmula (I), en la que V es CH y R_1 es H o metil.

[0025] Algunas realizaciones están dadas por compuestos de Fórmula (I), en donde R_3' es H.

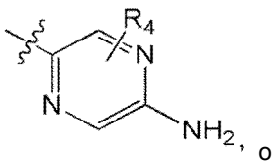
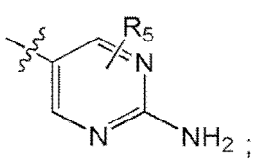
[0026] En algunas de estas realizaciones, en donde V es CH y R_1 es H, o metil, el punto de unión de R_1 al anillo de fenil en la posición orto con respecto a V.

[0027] Algunas realizaciones están dadas por compuestos de Fórmula (I), en donde W es FQ, R_3 es H, y R_3' es H.

[0028] Algunas realizaciones están dadas por compuestos de Fórmula (I), en donde L es un enlace, $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-SO_2-NH-$, $-SO_2-NR-CH_2-$, $-CH_2-SO_2-NR-$, $-S-$, $-CH_2-S-$, $-O-$, o $-O-CH_2-$.

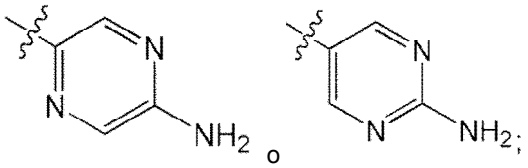
[0029] En otra realización, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) en la que

L es un enlace, $-O-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-C(=O)-$, fluoro o $-C(=O)-NH-$;
R_1 es H;
R_2 es H, metil, etil, propil, isopropil, *terc*-butil, ciclopropil, ciclohexil, pirrolidin-1-il, pirrolidin-3-il, piperidin-1-il, piperidin-2-il, piperidin-3-il, piperidin-4-il, piperazin-1-il, tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il, morfolin-2-il, morfolin-4-il, tiomorfolin-4-il, pirazin-2-il, pirimidin-2-il o pirimidin-4-il, siempre que R_2 no sea H si L es un enlace, y en donde R_2 está opcionalmente sustituido con hidroxilo, flúor, amino, oxo, metil o $-CH_2-NH_2$;
V es CH o N;
W es CR" o N, en donde R" es H o F;
el anillo A es

R_3 es H;
R_3' es H;
R_4 es H o ciano; y
R_5 es H o ciano.

[0030] En otra realización más, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) en la que
L es un enlace, -O-, -SO_2-NH-, -NH-SO_2-, -SO_2-, -S-, o -C(=O)-;
R_1 es H;
R_2 es H, metil, etil, propil, isopropil, *terc*-butil, ciclopropil, ciclohexil, pirrolidin-1-il, pirrolidin-3-il, piperidin-1-il, piperidin-2-il, piperidin-3-il, piperidin-4-il, piperazin-1-il, tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il, morfolin-2-il, morfolin-4-il, tiomorfolina-4-il, pirazin-2-il, pirimidin 2-il o pirimidin-4-il, siempre que R_2 no sea H si L es un enlace, y en donde R_2 está opcionalmente sustituido con hidroxilo, flúor, amino, oxo, metil o -CH_2 -NH_2;
V es CH o N;
W es CR" o N, en donde R" es H o F;
el anillo A es



R_3 es H, y R_3' es H.
[0031] Las realizaciones de la presente invención también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0032] Es una realización de la presente invención proporcionar un compuesto seleccionado de entre los compuestos enumerados en la Tabla 1. Cualquier compuesto en la Tabla 1 marcado con un * es un ejemplo de referencia.

Tabla 1

5-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metanosulfonamida,
6-Amino-3-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazina-2-carbonitril,
4'-(5-Aminopirazin-2-il))-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclohexil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-metilpropil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida (racémica),
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(ciclobutilmetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(endo)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-biciclo[2.2.1]hept-2-il-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida (racémica),
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-metilciclobutil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(1,1-dimetilpropil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclopentil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluoro-N-metilbifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-etil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-feniletil)bifenil-2-sulfonamida,
(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazina)-2-il)-N-[(1*S*)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(R)-4'-(5-Aminopirazin-2) il)-N-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-fenilbifenil-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-[(3S)-1-etil-2-oxoazepan-3-il]-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(3S)-2-oxoazepan-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluoro-N-[(3S)-1-metil-2-oxoazepan-3-il]bifenil-2-sulfonamida,

4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-piridin -3-ilbifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,

N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] sulfamida,
N-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)propano-2-sulfonamida,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]etanosulfonamida,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]propano-1-sulfonamida,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-2-metilpropano-1-sulfonamida,
N-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)ciclopropanosulfonamida,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] hexano-1-sulfonamida,
N-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)ciclobutanosulfonamida,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida,
4'-5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N,N-dimetilbifenil-2-sulfonamida,
5-[3-fluoro-2'-(piperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il] pirazin-2-amina,
5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il] pirazin-2-amina,
5-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-[3-Fluoro-2'-(piperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N,N-dietil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
5-[3-Fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-{2'-[(4,4-Difluoropiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{2'-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{2'-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{2'-[(3,3-difluoroacetidina -1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,

5-[2'-(Azepan-1-ilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-{3-Fluoro-2'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] sulfonil}-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol,
5-(3-Fluoro-2'-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il] sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-{2'-[(4-Acetilpiperazina-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-(2'-{[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il] sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
2-(4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-1-il)etanol,
5-{ 2'-[(4-ciclopropilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-[3-Fluoro-2'-(hexahidropirrolo [1,2-a]pirazin-2 (1H)-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina racémica,
5-{2'-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-carbonitril racémico,
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-carbonitril,
5-{2'-[(4-Aminopiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-ona,
1-{[4'-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-ol,
(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)metanol,
2-(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)etanol,

1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-ol racémico,
2-(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-il)etanol racémico,
5-(3-Fluoro-2'-{[4-(metilamino)piperidin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-(2'-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]sulfonil}-3 -fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-{2'-[(3-aminopiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina racémica,
N-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)acetamida,
(1-{[4'-(5-Aminopirazina)-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-il)metanol racémico,
(3-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-il)carbamato racémico de *terc*-butil,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2)-il)-3'-fluoro-N-(3-hidroxipropil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclohexil]bifenil-2-sulfonamida,

4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)propil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclohexil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclopropil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(ciclopropilmetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(R)-(1-((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil) pirrolidin-2-il)metanol,
(R)-5-(2'-((3-aminopirrolidin-1-il)sulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina,
(S)-5-(2'-((3-aminopirrolidin-1-il)sulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina,
(R) 5-(2'-{[2-(Aminometil) pirrolidin-1-il]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,

(S)-(1-((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil) pirrolidin-2-il)metanol,
4'-(5-Aminopirazin-2-il))-3'-fluoro-N-(metilsulfonil)bifenil-2-sulfonamida,
(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxipropil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxipropil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1-hidroxiciclohexil)metil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi 2-metilpropil)bifenil-2-sulfonamida,

4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2,3-dihidroxipropil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2,3-dihidroxipropil)-3'-flúor -[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(trans)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} pirrolidin-3,4-diol,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-oxopirrolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bifenil-2-sulfonamida,
trans 4'-(5-Aminopirazin-2) il)-3'-fluoro-N-(4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-sulfonamida,
(R)-(1-((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil) pirrolidin-3-il)metanol,
(S)-(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] sulfon il} pirrolidin-3-il)metanol,
(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)bifenil-2-sulfonamida,
R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-metil-N-piperidin-3-ilbifenil-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluoro-N-metil-N-piperidin-3-ilbifenil-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxi-3-fenilpropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi-2-feniletil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1S,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropano-2-il)-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetidin-3-ol,
(trans)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxiciclohexil)bifenil-2-sulfonamida racémica,
(trans)-4'-(5-Aminopirazina-2)-il)-3'-fluoro-N-[2-(hidroximetil)ciclohexil]bifenil-2-sulfonamida racémica,
(cis)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[2-(hidroximetil)ciclohexil]bifenil-2-sulfonamida racémica,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-piperidin-4-ilbifenil-2-sulfonamida,
5-(2'-{[3-(Aminometil)acetidin-1-il]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(acetidin-3-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(R)-5-(3-Fluoro-2'-{[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida,
5-[3-Fluoro-2'-(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
4-(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-(2'-((1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazina-2-amina,
5-(2'-((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(5-hidroxipentil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il))-3'-fluoro-N-(6-hidroxihexil)bifenil-2-sulfonamida,

N-(4-Aminociclohexil)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(S)-(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metanol,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclohexil-3'- fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida,
(S)-5-{2'-[(3-Aminopiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N,N-bis(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida,
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetidina-2-carboxamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclopropil-3'-fluoro-N-(tetrahidro-2*H*-pirina-4-il)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)-N-(1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida,
(4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} morfolin-2-il)metanol racémico,
(1R,5S)-3-((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-3-azabiciclo[3,1.0]hexan-6-amina,
(S)-5-(3-fluoro-2'-((2-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina,
(R)-5-(3-fluoro-2'-((2-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazina 2-amina,
(R)-(1-((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperazin-2-il)metanol,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
terc-butil [2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} amino)etil]carbamato,
N-(2-aminoetiletil)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxibutano)-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(pirrolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
N-[2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} amino)etil]acetamida,
ácido (S)-2-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ilsulfonamido)propanoico,
4'-(5-Aminopirazina-2-il)-N-[2-(carbamoilamino)etil]-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1S,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-[1,

1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
5-(3-Fluoro-2'-{[4-(1H-imidazol-4-il)piperidin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
N -[(4-Amino-2-metilpirimidin-5-il)metil]-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,

4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(5-metilpirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
(S)-2-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1 '-bifenil]-2-ilsulfonamido)-4-metilpentanamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2-cianoetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida
(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(1-cianopropano-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(1-cianopropano-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopropil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(3 -metilxetan-3-il)bifenil-2-sulfonamida,
3-(4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-1-il)propanonitril,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-metoxipropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
5-{3-Fluoro-2'-[(4-pirazin-2-ilpiperazin-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{3-Fluoro-2'-[(4 -pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-(2'-amino-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[1-(hidroximetil) ciclifentilo]bifenil-2-sulfonamida,
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-3-fenilpirrolidin-3-ol,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirrolidin-1-sulfonamida,
N '-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N,N-dimetilsulfamida,

N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] morfolina-4-sulfonamida,
(3S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-3-ol,
(3R)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-3-ol,
(3'S,4'S)-1 '-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-1,3'-bipirrolidin 4'-ol,
(3S,4S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-4-morfolin-4-ilpirrolidin-3-ol,
(3S,4S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirrolidin 3-ol,
5-{3-Fluoro-2'-[(trifluorometil)-sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-[2'-(terc-butilsulfanil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[2'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[3-fluoro-2'-(propilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-{3-Fluoro-2'-[(2-metilpropil)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-[2'-(terc-butilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[2'-(ciclopentilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[2'-(ciclobutilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-{3-Fluoro-2'-[(1-metiletil)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{3-Fluoro-2'-[(trifluorometil)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetamida,
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-N,N-dietilacetamida,
5-{3-Fluoro-2'-[(2-morfolin-4)-il-2-oxoetil)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}metil)-1,3-oxazolidin-2-ona (racémica),

N-(2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} etil)benzamida,
5-(3-Fluoro-2'-{[4-(metilsulfonil)bencilo]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
*5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro *N*-metil-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
*4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-ona,
*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-etil-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
*5-{3-Fluoro-2'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-[3-fluoro-2'-(pirimidin-2-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina clorhidrato,
5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-4-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de formato,
6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} pirimidin-4-amina clorhidrato,
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} pirimidin-4-amina clorhidrato,
4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} pirimidin-5-amina clorhidrato,
5-[3-Fluoro-2'-(pirazin-2-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina clorhidrato,
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} pirimidin-5-amina clorhidrato,

1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-metilmetanosulfonamida sal de ácido fórmico,
1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-(2-hidroxietil)metanosulfonamida sal de ácido fórmico,
1-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil)sulfonil)acetidin-3-ol sal de ácido fórmico,
4-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil}sulfonil)piperazin-2-ona sal de ácido fórmico,

(S)-1-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-N-(1-hidroxipropano-2-il))metanosulfonamida,
(R)-1-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-N-(1-hidroxipropano-2)-il)metanosulfonamida clorhidrato,
1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)metanosulfonamida,
(S)-1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]metanosulfonamida clorhidrato,
(R)-1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]metanosulfonamida,
5-(2'-{[(4-aminopiperidin-1-il)sulfonil]metil}-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina clorhidrato,
1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metanosulfonamida clorhidrato,
1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-etilmetanosulfonamida sal de formato,
1-[1-({4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil}sulfonil)piperidin-4-il]urea clorhidrato,
N-[1-({[4'-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil}sulfonil)piperidin-4-il]acetamida sal de formato,
5-{2'-[(etilsulfanil)metil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina sal de formato,
5-{3-fluoro-2'-[(metilsulfanil)metil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina clorhidrato,

5-(3-fluoro-2'-{[(1-metiletil)sulfonil]metil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina clorhidrato,
2-(((4'-(5-Aminopirazin-2-il))-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)tio)pirimidin-4-amina clorhidrato,
6 -(((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)tio)pirimidin-4-amina clorhidrato,
5-(3-fluoro-2'-((piridazin-3-iltio)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina clorhidrato,
6-(((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)tio) piridazin-3-amina clorhidrato,
5-{2'-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazina-2-amina,
4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} pirimidin-2-amina clorhidrato,
5-(3-fluoro-2'-((pirimidin-4-iltio)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina clorhidrato,
5-[3-fluoro-2'-({[2-(trimetilsililo)etoxi]metil} sulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[3-Fluoro-2'-({[2-(trimetilsililo)etoxi]metil}sulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina clorhidrato,
5-(3-fluoro- Hidrocloruro de 2'-{[3-(metilsulfonil)propil]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-(3-fluoro-2'-{[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopropil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(2-cianoetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-2-sulfonamida,

racémico (4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}morfolin-2-il)metanol,
5-(3-Fluoro-2'-{[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina,
5-[2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5)-il)-3'-fluoro-N-metil-N-[(3S)-piperidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-metil-N-[(3R)-piperidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
[(2R)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-il]metanol,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(cis)-2-hidroxiciclohexil]bifenil-2-sulfonamida cis racémica,
4'-(2-aminopirimidin-5-il))-3'-fluoro-N-[(trans)-2-hidroxiciclohexil]bifenil-2-sulfonamida trans racémica,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)-N-(1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
5-{2'-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il} pirimidin-2-amina,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida,
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetidin-3-ol sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(3S)-2-oxopiperidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,

4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
[[2R)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-2-il]metanol sal de ácido trifluoroacético,
[[2S)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-2-il]metanol sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(2S)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi-1,
1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
5-{2'-[(4-ciclopropilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il} pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
2-(4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-1-il)etanol sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(ciclopropilmetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida ácido trifluoroacético,

4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-ciclopropil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-fenilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-terc-butil-3'-fluoro-3-metilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluor-N-metilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
5-[3-fluoro-2'-(piperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
5-[2'-(terc-butilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-metilpropil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-etil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2 -aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
5-[3-fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluor-N,N-dimetilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N,N-dietil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,

5-[3-Fluoro-2'-(piperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(terc-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-ona sal de ácido trifluoroacético,

terc-butil N-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-L-alaninato,
N-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-L-alanina,
N-[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirrolidin-1-sulfonamida,
N-[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il] morfolina-4-sulfonamida,
N '-[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N,N-dimetilsulfamida,
5-(2'-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirimidin-2-amina,
6-((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-2-tia-6-azaspiro[3.3]heptano 2,2-dióxido,
1-((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)acetidina-3-carbonitril,
1-((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-3-(trifluorometil)acetidin-3-ol,
5-{2'-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]-3-fluorobif enilo-4-il}pirimidin-2-amina clorhidrato

2-(((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)metil)quinazolina-4(3H)-ona,
1-(3-((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona,
5-(2'-{[3-(ciclohexilsulfonil)propil]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirimidin-2-amina,
5-{3-fluor-2'-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
5-(2'-{[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5) il)metil]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirimidin-2-amina,
*4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
*5-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
*4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-ona,
*4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-metil-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
*4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
*4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-etil-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
*5-{3-Fluoro-2'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)pirimidin-2-amina,
5-{2'-[(5-Aminopirimidin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato,
5-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato,
5-{2'-[(5-Aminopirimidin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato,
5-[3-fluoro-2'-(pirimidin-2-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina clorhidrato,

5-[3-Fluoro-2'-(pirazin-2-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina clorhidrato,
5-{2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato,
4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-2-amina sal de formato,
5-{2'-[(6-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato,
5-{2'-[(5-Aminopirimidin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina clorhidrato,
5-[3-fluoro-2'-({[2-(trimetilsililo)etoxi]metil}sulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de formato,
5-{2'-[(5-Aminopirimidin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina clorhidrato,
5-[3-Fluoro-2'-({[2-(trimetilsililo)etoxi]metil} sulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
5-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-amina,
*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(terc-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-N,N-dietil-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
*5-(3-fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-amina,
*5-(3-fluoro-2'-(piperidin-1-ilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-amina,
*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-N-ciclohexil-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
*(S)-4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxipropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(terc-pentil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
*(S)-4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
*(R)-4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxipropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(1-metilciclobutil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
*4-((4'-(6-Aminopiridina-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)tiomorfolina 1,1-dióxido,
*(S)-4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
*5-(2'-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-ilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-amina,
**terc*-butil 3-((4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ilsulfonamido)metil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato,
*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-((3-hidroxiacetidin-3-il)metil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
*2-(1-((4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-4-il)etanol,
*1-((4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
*(1-((4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanol,
*3'-Fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-4'-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,
*3'-Fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4'-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,
*3'-Fluoro-N-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]-4'-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,
*5-[2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin,

*3'-Fluoro-N-(2-hidroxietil)-4'-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,
*N-terc-butil-3'- Fluoro-4'-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,
*3'-Fluoro-4'-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,
*N-[3'-Fluoro-4'-(5H-pirrolo [2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-il]metanosulfonamida,
*3'-Fluoro-N,N-dimetil-4'-(5H-pirrolo [2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
*N-terc-butil-3'-flúor-4'-(5H-pirrolo [2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
*2-[3-Fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]-5H- pirrolo [2,3-*b*]pirazina,
*N,N-dietil-3'-fluoro-4'-(5H-pirrolo [2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
*2-[3-Fluoro-2'-(piperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo [2,3-*b*]pirazina,
*2-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo [2,3-*b*]pirazina,
*3'-fluoro-4'-(5H-pirrolo [2,3-*b*]pirazin-2-il)-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida,
*2-[3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina,
*3'-Fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4'-(5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
*3'-Fluoro-N-metil-4'-(5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
*3'-Fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-4'-(5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
*1-{[3'-Fluoro-4'-(5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-amina,
*2-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina,

*2-[3,5'-difluoro-2'-(metilsulfanil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina,
*2-[2'-(etilsulfanil)-3-fluorobifenil-4-il]-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina,
*7-[3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin,
*7-[3-Fluoro-2'-(piperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2 -b][1,4]oxazin,
*4'-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*4'-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
*1-{[4'-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-amina,
*4'-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
*4'-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N,N-dietil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*7-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}-3,4-dihidro-2*H*-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin,
*N-terc-butil-4'-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*2-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}fenil)-5H-pirrolo [2,3 -b]pirazina,
5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina,
5-(2-Fluoro-4-{2)-[(1-metiletil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina,
*2-{2-Fluoro-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]fenil}-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina,

*2-{2-Fluoro-4-[2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]fenil}-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina,
*2-{2-Fluoro-4-[2-(1-metiletoxi)piridin-3-il]fenil}-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina,
*2-{4-[2-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-2-fluorofenil}-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina,
5-{2-Fluoro-4-[2-(1-metiletoxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina,
5-{4-[2-(ciclopentilxi)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina,
5-{4-[2-(ciclohexilxi)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina,
5-[2-Fluoro-4-(2-metoxipiridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina,
5-{4-[2-(Ciclobutilxi)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina,
3-[({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il} oxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butil,
5-{2-Fluoro-4-[2-(pirrolidin-3-ilmetoxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina,
5-{2-Fluoro-4-[2-(1-metiletoxi)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina,
5-[4-(2-aminopiridin-3-il)-2-fluorofenil]pirimidin-2-amina,
4'-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
3-Amino-6-[2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazina-2-carbonitril,
4'-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,

4'-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida,
3-Amino-6-{3-fluoro-2'-[(3-oxopiperazina-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirazina-2-carbonitril,
4'-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida,
3-amino-6-[3-fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]pirazina-2-carbonitril,
4'-(6-Aminopiridazin-3-il)-N-terc-butil-3'-f luorobifenil-2-sulfonamida,
*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,

*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(1,8-naftiridin-3-il)bifenil-2-sulfonamida,
*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-quinoxalin-6-ilbifenil-2-sulfonamida,
*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(1H-indol-5-il)bifenil-2-sulfonamida,
*4'-(1H-Bencimidazol-5-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*4'-(1H-Bencimidazol-5-il)-3'-fluoro-N-metilbifenil-2-sulfonamida,
*4'-(1,3-benzotiazol-5-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)bifenil-2-sulfonamida,
*3'-fluoro-N-metil-4'-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,
*4'-(5-Aminopiridin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*N-terc-butil-4'-(5,6-diaminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,
*4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*N-terc-butil-4'-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(3H-imidazo [4,5-b]piridin-6-il)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Amino-6-metoxipirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*4'-(6-Amino-4-cianopiridin-3)-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,

*4'-(6-Amino-2-cianopiridin-3-il)-N-(terc-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
*4'-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-(terc-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
*(R)-4'-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxipropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
*4-((4'-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)tiomorfolina 1,1-dióxido,
*4'-(5-Amino-6-cloropirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*4'-(5-Amino-6-bromopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*6-Amino-3-(2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il) picolinonitril,
*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-[1,2,4]triazolo [4,3-a]piridin-7-ilbifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Amino-6-metilpirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*4'-(5-Amino-6-metilpirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(1H-imidazo [4,5-b]pirazin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,
N-terc-butil-4'-(5,6-diaminopiridin-3-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Amino-6-metilpirazin-2-il)-3'- Fluoro-N-metilbifenil-2-sulfonamida,
*4'-(6-Amino-5-cianopiridin-3-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
*4'-(6-Amino-5-cloropiridin-3-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-[6-Amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
*4'-[2-amino-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-N-terc-butil-3'- ácido fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,

*4'-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-[3-(hidroximetil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]bifenil-2-sulfonamida,
*4'-(7-Amino-1H-indol-5-il)-3'-fluoro-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]bifenil-2-sulfonamida,
*3'-Fluoro-4'-[3-(hidroximetil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]-N-metilbifenil-2-sulfonamida,
*4'-(7-Amino-1H-indol-5-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]acetamida,
1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]urea,
5-[2,3-difluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-2',3'-difluorobifenil-2-sulfonamida,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-2'-metilbifenil-2-il]metanosulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-2',3'-difluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-2',3'-difluoro-N-metilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-N-terc-butil-2',3'-difluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
*5-[2',3-difluoro-4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pirazina 2-amina,
5-(2',3-difluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-(2'-Cloro-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-(3-Fluoro-2'-metilbifenil-4-il)pirazin-2-amina,
*5-[2',3-difluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[3-fluoro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-(3-Fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfanil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[3- Fluoro-2'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-ol,

5-[3-Fluoro-2'-(fenilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,

*5-(2',3,6'-trifluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] bencenosulfonamida,
5-(2'-etil-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}ácido acético,
5-[3-fluoro-2'-(1-metiletil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]etanona,
5-[3-fluoro-2'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-ácido carboxílico,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-carboxamida,
5-[3-fluoro-2'-(1-metiletoxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina,
*2-[3,4'-Difluoro-2' -(metilsulfonil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-metilmetanosulfonmida,
*N-[3'-Fluoro-4'-(5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-il]etanosulfonamida,
*N-[3'-Fluoro-4'-(5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-il]-N-metil metanosulfonamida,
*N-[3'-Fluoro-4'-(5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-il]-N-metiletanosulfonamida,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-metiletanosulfonamida,
*N-[3'-Fluoro-4'-(5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-il]-2-metilpropano-1-sulfonamida,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-etilmetanosulfonamida
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N,2-dimetilpropano-1-sulfonamida,
*5-[3-Fluoro-2'-(morfolin 4-ilcarbonil)bifenil-4-il]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin,

5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
*2-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-carboxamida,
*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3',4-difluorobifenil-2-carboxamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N,N-dietil-3'-fluorobifenil-2-carboxamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
5-[3-Fluoro-2'-(piperazin-1-ilcarbonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-{2'-[(4-acetilpiperazin-1-il) carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclohexil-3'-fluorobifenil-2-carboxamida,
5-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-metilbifenil-2-carboxamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
1-{[4'-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] carbonil}piperidin-4-ol,
5-{2'-[(4-Aminopiperidin-1-il) carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il} pirimidin-2-amina,

4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il))-3'-fluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] carbonil}piperazin-2-ona,
4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il] carbonil}piperazin-2-ona
*5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
*5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
*4-{[3'-Fluoro-4'-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina,
*2-{[3'-Fluoro-4'-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-il]oxi}pirimidin-4-amina,
*5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin,
5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-4-amina,
5-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
6-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}metil)piridin-2-carbonitril,
2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}metil)piridin-3carbonitril,
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxilpiridina-3-carbonitril,
4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina,

4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina,
6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-4-amina,
5-{2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi} piridin-2-carbonitril,
4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi} piridin-2-carbonitril,
5-{2'-[(6-acetidin-1-ilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{2'-[(6-acetidin-1-ilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
5-{3-flúoR$_{2'}$-[(2-metilpirimidin-4-il)oxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,

5-{3-Fluoro-2'-[(2-metilpirimidin-4-il)oxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
*5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]-1H-bencimidazol,
*6-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]-3H-imidazo [4,5-b]piridin,
5-{3-fluoro-2'-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{3-fluoro-2'-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina,
5-{3-Fluoro-2'-[(5-metoxipirimidin-2-il)oxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{3-Fluoro-2'-[(5-metoxipirimidin-2-il)oxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,

*5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
*5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
*5-[3-fluoro-2'-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazina-2-amina,
*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-ol,
*4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina,
*2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]oxi}pirimidin-4-amina,
*5-[3-Fluoro-4'-(trifluorometil)-2'-{[2-(trimetilsililo)etoxi]metoxi}bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
*4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-ol,
*5-{2'-[(4-Minopirimidin-2-il)oxi]-3-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
*4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina,
*5-{2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)oxi]-3-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
*5-[3-fluoro-2',4'-bis(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbonitril,
*5-{5-[2-(Pirimidin-2-iloxi)-4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina,
*4-{2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-5-(trifluorometil) fenoxi}pirimidin-2-amina,
5-{5-[2-(pirimidin-2-iloxi)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina,
4-{2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il] fenoxi}pirimidin-2-amina,
5-(5-{2-[(4-aminopirimidin-2-il))oxi]fenil} piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-metilbifenil-2-sulfonamida,

4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-metoxibifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butilbifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N,N-dimetilbifenil-2-sulfonamida,
5-[2'-(Morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-2'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-2'-fluoro-N,N-dimetilbifenil-2-sulfonamida,
*4'-(2-amino-1,3-oxazol-4-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*4'-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*4'-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N,N-dietil -3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*4-[3-Fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]-1,3-tiazol-2-amina,
*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
*4'-(5-Aminoimidazo [1,2-a]piridin 2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*2-[2'-(terc-butilsulfamoilo)-3-fluorobifenil-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida,
*2-[2'-(terc-butilsulfamoilo)-3-fluo robifenil-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida,
*N-terc-butil-4'-(5-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*N-terc-butil-4'-(6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometil) imidazo[1,2-a]piridin-2-il]bifenil-2-sulfonamida,
*Etilo 2-[2'-(terc-butilsulfamoilo)-3-fluorobifenil-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxilato, y

*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)bifenil-2-sulfonamida.
5-[2'-(Metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
5-[3-Metil-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina. 4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N,N,3'-trimetilbifenil-2-sulfonamida.
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-hidroxibifenil-2-sulfonamida.
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)bifenil-2-il]metanosulfonamida.
4'-(5-Aminopirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida.
*N-*terc*-butil-3'-fluoro-4'-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)bifenil-2-sulfonamida.
*N-*terc*-butil-4'-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida.
*4'-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-N- *terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida.
3-amino-6-[2'-(terc- butilsulfamoilo)-3-fluorobifenil-4-il]pirazina-2-ácido carboxílico.
2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetamida.
2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-N,N-dietilacetamida.
5-{3-Fluoro-2'-[(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)sulfonil]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
5,5 '-(3,3"-Difluoro-1,1':2',1"-fenil-4,4"-diil)dipirazin-2-amina.
*4'-(5-Aminopirazin-2)-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-ácido carboxílico.
*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbaldehído.
*5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilmetil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
*5-{2'-[(4-Aminopiperidin-1-il)metil]-3-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}pirazin-2-amina.
*2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}amino)etanol.

5-{2'-[(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.
5-{2'-[(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina.
5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina.
5-(3-Fluoro-2'-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina.
5-(3-Fluoro-2'-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina.
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-5-amina.
5-{2'-[(5-Aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}-6-metilpirimidin-4-amina.
5-{2'-[(4-Amino-6-metilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
6-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-2-carbonitril.
6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-2-carbonitril.
5-{2'-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.
5-{2'-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
5-{2'-[(6-Amino-2-metilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}-2-metilpirimidin-4-amina.
5-(3-Fluoro-2'-{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina.

5-(3-Fluoro-2'-{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina.
6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-3-carbonitril.
6-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-3-carbonitril.
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}etanol.
2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}etanol.
5-[3-Fluoro-2'-(piperidin-4-iloxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
5-[3-Fluoro-2'-(piperidin-4-iloxi)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina.
5-{3-Fluoro-2'-[(3R)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina.
5-{3-Fluoro-2'-[(3R)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
5-{3-Fluoro-2'-[(3S)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina.
5-{3-Fluoro-2'-[(3S)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
5-{2'-[(6-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.
5-{2'-[(6-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
5-{2'-[(2-Aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.
5-{2'-[(2-Aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
5-[2'-(2-aminoetoxi)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina.
5-[2'-(2-aminoetoxi)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina.
{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}acetonitril.
{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}acetonitril.
{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}ácido acético.
5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina.
5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina.
5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina.
5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina.
2-({3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)etanol.
2-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)etanol.

5-(4-{2-[(trans-4-Aminociclohexil)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina.
5-(4-{2-[(trans-4-aminociclohexil)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina sal de ácido fórmico.
5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina.
5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina.
(2R)-2-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol.
(2R)-2-({3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol.
(2S)-2-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol.
(2I)-2-({3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol.
*N-(4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)metanosulfonamida
*5-(3-Fluoro-2'-(morfolinosulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-amina
*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida
*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida trifluoroacetato
*5-(2'-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-ilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-amina
4'-(6-Aminopirazin-2)-il)-3'-fluoro-N-((3-hidroxiacetidin-3-il)metil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida
*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(- hidroxi-2-metilpropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida
*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-((1S,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropano-2-il)-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida
*4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxi-2-metilpropano-2-il)-[1,1 '-bifenil]-2-sulfonamida
*(Racémica)-1-((4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-3-ol
*4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-flúor-N-((1S,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropano-2-il)-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida
*N-(1-((4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-4-il)acetamida
*2-(1-((4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-3-il)etanol.
*1-((4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-3-il)metanol racémico.

2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida.
*2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-etil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida.
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-*terc*-butilbencenosulfonamida.
*5-{5-[2-(Morfolin-4-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina.
5-{5-[2-(Morfolin-4-ilcarbonil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina.
5-[5-(2-metoxifenil)piridin-2-il]pirimidin-2-amina.
5-(5-{2-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.
5-(5-{2-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.
5-{5-[2-(Azepan-1-ilsulfonil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.
5-(5-{2-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-etilbencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-(diciclopropilmetil)bencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil-]bencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.

2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil-]bencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.
4-({2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]fenil}sulfonil)piperazin-2-ona.
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida.
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida.
*2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida.
5-{5-[2-(ciclopropilsulfonil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.
*2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-etil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-*terc*-butilbencenosulfonamida.
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida.
3-amino-6-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazina-2-carbonitril sal de ácido trifluoroacético.
*5-(4'-Bromo-2',3-difluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina.
*5-(4'-bromo-2',3-difluorobifenil-4-il)-1 H -pirrolo[2,3-*b*]piridin.
*5-(3-fluoro-2-metoxi-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina.
*5-(2',3,4'-trifluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfinilo)bifenil-4-il]pirazin-2-amina racémica
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-carbonitril
1-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)imidazolidina-2-ona
4'-(2-Amino-4-cianopirimidin-5-il)-N-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida
6-Amino-3-{2'-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazina-2-carbonitril
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-N-metilazetidina-3-carboxamida

4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida
4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(2S)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida
4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida
1-((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-4-carboxamida
4'-(5-Amino-3-cyanopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1 R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida
4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1 S)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida
*4'-(5-Amino-3-cianopirazina)-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida
*4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-N-etil-3'-fluoro-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida
4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(3- hidroxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-2-sulfonamida
*6-Amino-3-{3-fluoro-2'-[(3-oxopiperazin-1-il)sulfonil]-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}pirazina-2-carbonitril
N-(2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}etil)benzamida
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-3,3-dimetilbutan-2-ona
5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina
5-[3-Fluoro-2'-(pirazin-2-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina
5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina
5-{2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-{2'-[(5-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina

4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-2-amina
5-{2'-[(6-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-4-amina
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-4-amina
5-{2'-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
6-Amino-3-[2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazina-2-carbonitril
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentancarbonitril
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarboxamida
2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanonitril
2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanamida
5-{2'-[(2-Amino-1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanonitril

2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanamida
5-{2'-[(2-amino-1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarbonitril
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarboxamida
5-(2'-{[1-(aminometil)ciclopentil]sulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)pirimidin-2-amina

5-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirazin-2-amina
5-{2'-[(6-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-(pirimidin-4-iltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina
5-{2'-[(5-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
6-Amino-3-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazina-2-carbonitril
*6-Amino-3-[3-fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazina-2-carbonitril
6-Amino-3-[3-fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]pirazina-2-carbonitril
*N-(terc-Butil)-3'-fluoro-4'-(5-(metilsulfonamido)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida
5-{2'-[(etilsulfonil)metil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-{3-fluoro-2'-[(metilsulfonil)metil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina sal de cloruro de hidrógeno
5-(3-Fluoro-2'-{[(1-metiletil)sulfonil]metil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-{3-Fluoro-2'-[(pirimidin-2-ilsulfonil)metil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina
2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil} sulfonil)pirimidin-4-amina racémica
5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil) morfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}acetidin-3-ol
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bifenil-2-carboxamida
*5-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]-3-fluoro-4'-(trifluorometil) bifenil-4-il)pirazin-2-amina
1-(4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}morfolin-2-il)etanol (mezcla diastereomérica).
1-(4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}morfolin-2-il)etanol (mezcla diastereomérica).

4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-carboxamida
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-carboxamida
(3R)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol
(cis/trans) 4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-carboxamida
(3 R)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol
(cis/trans) 4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-carboxamida racémica
5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
(3S)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol
(3S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol
(3R)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
(3R)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
(3S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
(3S)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
5-{2'-[(2,6-Dimetilmorfolin-4-il) carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina (mezcla diastereoisomérica).
5-(3-Fluoro-2'-{[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-(3-fluoro-2'-{[(2 S)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina

5-(3-Fluoro-2'-{[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
5-{2'-[(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina (mezcla diastereoisomérica)
*5-{2-Fluoro-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin
5-{2-Fluoro-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
*2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]-N-*terc*-butil-5-(trifluorometil)benzamida
*2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-5-(trifluorometil)benzamida
*2-[4-(5-Aminopirazin)-2-il)-3-fluoro-fenil]-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-5-(trifluorometil)benzamida
*2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]benzamida
*2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]benzamida
*2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]benzamida
*2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]benzamida
[2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]fenil]-(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona
[2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]fenil]-[4-(metilamino)-1-piperidil]metanona
*[2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)fenil]-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)metanona
*2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]-N-*terc*-butil-5-(trifluorometil)benzamida
*[2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)fenil]-(4-hidroxi-1-piperidil)metanona
*[2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluor-fenil]-5-(trifluorometil)fenil]-(4-hidroxi-1-piperidil)metanona

2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]-N-tetrahidropiran-4-il-benzamida
[2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]fenil]-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]metanona racémica
[2-[4-(2-aminopirimidin] racémica-5-il)-3-fluoro-fenil]fenil]-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]metanona
N-{3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida

N-{3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida
*N-{3-[3-Fluoro-4-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)fenil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida
5-(2-Fluoro-4-(2-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piridin-3-il)fenil)pirazin-2-amina racémica de clorhidrato
5-(2-Fluoro-4-(2-(pirrolidin-3)-sulfonil)piridin-3-il)fenil)pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico.
5-(4-(2-(ciclobutilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina de clorhidrato.
5-(4-(2-(ciclobutilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina de clorhidrato
5-(4-(2-(ciclohexlsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina de clorhidrato
5-(4-(2-(ciclohexilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina
5-(4-(2-(ciclopentilsulfonil)piridin-3-amina de clorhidrato
5-(4-(2-(ciclopentilsulfonil)piridin-3-il))-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina de clorhidrato

5-(4-(2-(ciclopentilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina de clorhidrato
5-(4-(2-(ferf-butilsulfonil)piridin-3-il)-2-sal de ácido fórmico fluorofenil)pirimidin-2-amina.
5-(4-(2-(terc- butilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina racémica sal de ácido fórmico.
5-(4-(2-(sec-butilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina racémica sal de ácido fórmico.
5-(4-(2-(sec-butilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina sal de ácido fórmico
1-((3-(4-(4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonil)piperidin-1-il)etanona
1-((3-(4-(2-aminopirazin-5-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonil)piperidin-1-il)etanona sal de cloruro de hidrógeno
5-(2-Fluoro-4-(2-((3-metoxipropil)sulfonil)piridin-3-il)fenil)pirimidin-2-amina sal de cloruro de hidrógeno.
5-(2-Fluoro-4-(2-((3-metoxipropil)sulfonil)piridin-3-il)fenil)pirazin-2-amina sal de cloruro de hidrógeno.
4-((3-(4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonil)tetrahidro-2*H*-tiopiran-1,1-dióxido
4-((3-(4-(2-aminopirazin-5-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonil)tetrahidro-2*H*-tiopiran-1,1-dióxido
5-(2-Fluoro-4-(2-((2-morfolinoetil)sulfonil)piridin-3-il)fenil)pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico.
5-(2-Fluoro-4-(2-((2-morfolinoetil)sulfonil)piridin-3-il)fenil)pirazin-2-amina
5-(2-Fluoro-4-(2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)sulfonil)piridin-3-il)pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico
5-(2-Fluoro-4-(2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)sulfonil)piridin-3-il)pirazin-2-amina sal de ácido fórmico
5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirimidin-2-amina
*5-(2-Fluoro-4-(2-(isopropilsulfonil)piridin-3-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin

5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico.
5-{4-[2-(ciclopropilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico.
5-{4-[2-(ciclopropilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina sal de ácido fórmico.
5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-yisulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina de clorhidrato.
5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico.
5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
5-(2,3-Difluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina de clorhidrato.
5-(3-Fluoro-2-metoxibifenil-4-il)pirazin-2-amina.
5-[3-Fluoro-2-metoxi-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-*terc*-butil-3'-fluoro-2'-metoxibifenil-2-sulfonamida.
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-2'-metoxibifenil-2-il]metanosulfonamida.
5-(3-Fluoro-2'-(pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-pirazin-2-ilbifenil-4-il)pirimidin-2-amina.
5,5'-(3'-fluorobifenil-2,4'-diil)dipirazin-2-amina.
5-[2'-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina.
5-[2'-(6-Aminopirazin-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina.
5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirimidin-2-amina.
5,5'-(3'-fluorobifenil-2,4'-diil)dipirimidin-2-amina.
*5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-5-(trifluorometil)bifenil-2-il]pirimidin-2-amina.
5-[3-Fluoro-2'-(2-metoxipirimidin-5-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
5-[3-Fluoro-2'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
5-(3-Fluoro-2'-pirimidin-5-ilbifenil-4-il)pirazin-2-amina.
5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirimidin-2-carbonitril.

5-[3-Fluoro-2'-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
1-{4-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1H-pirazol-1-il}-2-metilpropano-2-ol.
*5-[3-Fluoro-2'-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
*5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]pirimidin-2-amina.
5-{2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina.
5-{5-[2-(2-aminopirimidin-5-il)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina.
5-[2'-(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-[2'-(1,1-Dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-[2'-(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina
5-[2-Fluoro-4-(2-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina
1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirrolidin-2-ona
*5-(4'-bromo-2',3-difluorobifenil-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin
*5-(2',3,4'-trifluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfinilo)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-[2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

5-[3-Metil-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-hidroxibifenil-2-sulfonamida
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)bifenil-2-il]metanosulfonamida
4'-(5-Aminopirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida
4'-(6-Aminopiridazin-3-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida
*N-terc-butil-4'-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida
3-Amino-6-[2'-(terc-butilsulfamoilo)-3-fluorobifenil-4-il]pirazina-2-ácido carboxílico
*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluoro-5-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida
5-{5-[2-(Ciclopropilsulfonil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina

2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetamida
2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-N,N-dietilacetamida
5-{3-Fluoro-2'-[(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)sulfonil]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-[5-(2-metoxifenil)piridin-2-il]pirimidin-2-amina
5-{5-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina
4'-(2-amino-4-cianopirimidin-5-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida
5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-ainina
5-[3-Fluoro-2'-(pirazin-2-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina
N-(2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}etil)benzamida
5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina
5-{2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-{2'-[(5-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-(2-flúor-4-{2-[(2-morfolin-4-iletil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirimidin-2-amina
*5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-5-(trifluorometil)bifenil-2-il]pirimidin-2-amina
5-{5-[2-(2-aminopirimidin-5-il)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina
4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[(3S)-3-metilmorfolin-4-il)]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina

5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina
(3S)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
(3S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
(3R)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
2-({3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)etanol
5-{2'-[(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
(3S)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol
5-[3-Fluoro-2'-(piperidin-4-iloxi)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina
2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanamida
5-{3-Fluoro-2'-[(3R)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-(2'-{[1-(Aminometil)ciclopentil]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirimidin-2-amina
4'-(2)-Minopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-carboxamida
(3R)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol.
{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}ácido acético.
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-carboxamida
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-carboxamida
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bifenil-2-carboxamida
5-[2'-(2-aminoetoxi)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina

5-[2'-(2-aminoetoxi)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina
*2-[3,5'-difluoro-2'-(metilsulfanil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina
N-[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metanosulfonamida
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N,N,3'-trimetilbifenil-2-sulfonamida
*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-metilbifenil-2-sulfonamida
*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)bifenil-2-sulfonamida
*4'-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida
5-(3-Fluoro-2'-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
5-[3-Fluoro-2'-(piperidin-4-iloxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-2'-metoxibifenil-2-il]metanosulfonamida
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}acetidin-3-ol
(3R)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
4'-(5-Aminopirazina)-2-il)-3'-fluorobifenil-2-carbonitril
(2R)-2-({3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol
5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
5-{2'-[(6-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

5-{3-Fluoro-2'-[(metilsulfonil)metil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-[(3S)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-carboxamida

1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-3,3-dimetilbutan-2-ona
6-{[4'-(5-Aminopirazin)-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-4-amina
2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}etanol
2-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)etanol
5-{2'-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
*N-[4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metanosulfonamida
4-({2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]fenil}sulfonil)piperazin-2-ona
*5-{2-Fluoro-4-[2-(morfolin-4)-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida
5-{2-Fluoro-4-[2-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina
5-(5-{2-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-etilbencenosulfonamida
(3S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-n-3-ol.
(2S)-2-({3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol
2-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanonitril
(2R)-2-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida

2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-4-amina
*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluoro-5-metoxibifenil-2-sulfonamida
5-(2-Fluoro-4-{2-[(3-metoxipropil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirimidin-2-amina
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclope ntanecarboxamida
5-[3-Fluoro-2-metoxi-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}etanol 2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bencenosulfonamida
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanamida
{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}acetonitril
5-{4-[2-(terc-butilsulfonil)piridin-5-il]-2-fluorofenil}pirimidin-2-amina
5-{3-Fluoro-2'-[(3S)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-(4)-{2-[(trans-4-aminociclohexil)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina
5-(2-Fluoro-4-{2-[(2-morfolin-4-) iletil)sulfonil] piridi 5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirimidin-2-amina
5-(4-n-3-il}fenil)pirazin-2-amina-{2-[(1-Acetilpiperidin-4-il)sulfonil]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina
*5-(4'-Bromo-2',3-difluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-(3-fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
5-{2'-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina

5-{2'-[(etilsulfonil)metil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarbonitril
(3S)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-3-carboxamida
*5-{5-[2-(Morfolin-4-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina
5-(5-{2-[(4,4-Difluoropiperidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina
5-{2'-[(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-(3)-Fluoro-2'-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
(3R)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-3-carboxamida
5-(2-Fluoro-4-{2-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirimidin-2-amina
*2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida
(3R)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol
5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
*2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}amino)etanol
5-{3-Fluoro-2'-[(pirimidin-2-ilsulfonil)metil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida
5-(5-{2-[(3,3-Difluoropiperidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina

*5-[3-Fluoro-2'-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-{4-[2-(ciclopropilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirimidin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil} pirazi n-2-amina
6-Amino-3-{2'-[(1,1-dioxidotiomorfolina-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-carbonitril
*N-(1-{[4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)acetamida
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-N-metilazetetidina-3-carboxamida
*5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]piridin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[(1-metiletil)sulfonil]metil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina

4’-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida
{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}acetonitril
(2S)-2-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol
6-Amino-3-[2’-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-carbonitril
5-(4-{2-[(trans-4-aminociclohexil)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina
*2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-etil-5-(trifluorometil)bencensulfonamida
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bencenosulfonamida
5-{5-[2-(Azepan-1-ilsulfonil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina
2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-terc-butilbencenosulfonamida
2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-(diciclopropilmetil)bencenosulfonamida

*5-{2’-[(4-Aminopiperidin-1-il)metil]-3-fluoro-4’-(trifluorometil)bifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-{2’-[(6-Amino-2-metilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
6-{[4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-3-carbonitril
4’-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida
5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina
5-(2-fluoro)-4-{2-[(1-metilpropil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirimidin-2-amina
4’-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(2S)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida
2-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropenonitril
5-{4-[2-(Ciclobutilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirimidin-2-amina
5-{2’-[(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-{2’-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
*4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3’-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-ácido carboxílico
5-(3-Fluoro-2’-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-(2-Fluoro-4-{2-[(3-metoxipropil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina
6-Amino-3-[3-fluoro-2’-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]pirazin-2-carbonitril
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluoro-2'-metoxibifenil-2-sulfonamida

4’-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida
*1-{[4’-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-ol
5-(4-{2-[(1-acetilpiperidin-4-il)sulfonil]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina
5-{2’-[(6-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
*2-(1-{[4’-(6-Amino-5-fluoropiridin)-3-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-il)etanol
5-{2’-[(5-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
1-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarboxamida
6-{[4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-2-carbonitril
5-(3-fluoro-2’-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
4’-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida
*(1-{[4’-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-il)metanol
6-Amino-3-{2’-[(4-aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-carbonitril
5-[3-Fluoro-2’-(2-metoxipirimidin-5-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-(2-Fluoro-4-{2-[(tetrahidro-2*H*-pirina-4-ilmetil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina
5-{4-[2-(terc-butilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina
3 -Amino-6-{2’-[(4-aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-carbonitril
*6-Amino-3-{3-fluoro-2'-[(3-oxopiperazin-1-il)sulfonil]-4’-(trifluorometil)bifenil-4-il}pirazin-2-carbonitril
*4’-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-carboxamida

5-(3-Fluoro-2’-{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-{2’-[(2-Aminopiridin-4) il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
1-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarbonitril
6-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-3-carbonitril
*4’-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3’-fluoro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida
5-{4-[2-(Ciclohexilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirimidin-2-amina
5-{3-Fluoro-2’-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-ilsulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina
1-{[4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-carboxamida
*4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil))bifenil-2-carbaldehído
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(3-hidroxiacetidin-3-il)metil]bifenil-2-sulfonamida
5-{2’-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirazin-2-amina
5-{2’-[(6-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
2-({[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil}sulfonil)pirimidin-4-amina
*4’-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]-N-metilbifenil-2-sulfonamida
5-{4-[2-(Ciclopentilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirimidin-2-amina
*2-[3-Fluoro-2’-(metilsulfanil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin
6-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-2-carbonitril
5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina

5-{4-[2-(Ciclopropilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina

*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]-N-metilbifenil-2-sulfonamida
*5-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]-3-fluoro-4'-(trifluorometil) bifenil-4-il} pirazin-2-amina
*N,N-Dietil-3'-fluoro-4'-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida
5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
5-{2'-[(6-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5 (2-Fluoro-4-{2-[(1-metilpropil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina
*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida
*2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-etil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida
4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-2-sulfonamida
10 *6-Amino-3 [3-fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-carbonitril
*5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilmetil))-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
*4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida
5-{2'-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-{4-[2-(Ciclobutilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina
15 *4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-N-etil-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida
5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-4-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-4-(pentafluoroetil)piperidin-4-ol
5-{2'-[(2-Aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
*5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin
20 2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-terc-butilbencenosulfonamida
*terc-butil (1-{[3'-fluoro-4'-(5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)carbamato
5-{4-[2-(ciclopentilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina
*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3,3'-difluorobifenil-2-sulfonamida
5-{4-[2-(ciclohexilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina
25 *4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3',4-difluorobifenil-2-sulfonamida
5-(3-Fluoro-2) '-{[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-5-amina
5-{2'-[(5-Aminopirimidin-2-il)oxi]-3-Fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
30 5-(2-Fluoro-4-(2-(piperidin-4-iloxi)piridin-3-il)fenil)pirazin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}-6-metilpirimidin-4-amina
5-{2'-[(4-Amino-6-metilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
35 5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[(3S)-3-metilmorfolina-4-il)pirimidin-2-amina
5-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi]piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
40 5-{3-Fluoro-2'-[(3R)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina
1-(4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}morfolin-2-il)etanol
1-(4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}morfolin-2-il)etanol
5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
N-{3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-Fluorofenil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida
45 N-{3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-Fluorofenil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida
5-{2'-[(2-Amino-1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-{2'-[(2-Amino-1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
*N-{3-[3-Fluoro-4-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)fenil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida

50 **[0033]** En particular, una realización de la presente invención comprende un compuesto seleccionado de los compuestos listados en la Tabla 2. Cualquier compuesto en la Tabla 2 marcado con un * es un ejemplo de referencia.

Tabla 2

55 N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metanosulfonamida,
5-(3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butilbifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-metilbifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(terc-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
60 (S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-etil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-metilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
5-{2'-[(4-Aminopiperidin-1-il)sulfonil]-3-Fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
65 4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,

4’-(2-aminopirimidin-5-il)-2’,3'-difluoro-N-metilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4’-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-ona,
4-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético
4’-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
(R)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
5-[2’-(ciclopropilsulfonil)-3-Fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[2,3-difluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-{2’-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-Fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
2-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-4-amina,
5-{4-[2-(Ciclopentilxi)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina,
*(R)-4’-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-flúor-N-(1-hidroxipropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
*4’-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(1-metilciclobutil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
*4-((4’-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)tiomorfolina 1,1-dióxido,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,

5-{3-Fluoro-2’-[(trifluorometil)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
N-[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida,
1-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-ol,
(1-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)metanol,
2-(1-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)etanol,
1-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-ol racémico
2-(1-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-il)etanol racémico,
5-{2’-[(3-Aminopiperidin-1-il)sulfonil]-3-Fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina racémica,
N-(1-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)acetamida,
(R)-(1-((4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol,
(S)-5-(2’-((3-aminopirrolidin-1-il)sulfonil)-3-Fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina,
(S)-(1-((4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-f loro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(3-hidroxipropil)bifenil-2-sulfonamida,
(R)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxipropil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(S)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'- fluoro-N-(2-hidroxipropil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida,
(R)-(1-((4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)metanol,

*N-terc-butil-3'-fluoro-4’-[3-(hidroximetil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]bifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1S,
2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2)-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
4’-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(2S)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
5-{2’-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
(R)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3’-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)bifenil-2-sulfonamida,
trans 4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)bifenil-2-sulfonamida,
1-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetidin-3-ol,
(R) 5-(2’-{[2-(Aminometil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético
N-(2-aminoetil)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(S)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(pirrolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
3'-Fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4’-(5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
(cis)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[2-(hidroximetil)ciclohexil]bifenil-2-sulfonamida,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(3S)-2-oxopiperidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,

(S)-5-{2’-[(3-Aminopiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
*4’-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
(1R,5S)-3-((4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-3-azabiciclo[3,1.0]hexan-6-amina,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]bifenil-2-sulfonamida,
(S)-4’-(5-Aminopirazin)-2-il)-3'-fluoro-N-(2-oxopirrolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(S)-4’-(5-Aminopirazin-2-il))-3'-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina,
*2-{2’-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4)-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-[1,1’-bifenil]-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

(S)-2-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ilsulfonamido)-4-metilpentanamida,
*2-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2-cianoetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
5-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,

4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(3-metilxetan-3-il)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metil etil]bifenil-2-carboxamida,
*5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
*4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-ona,
*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-metil-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-sulfonamida,
*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
*4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-N-etil-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
*4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-etil-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
5-{3-Fluoro-2'-[(2-metilpirimidin-4-il)oxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-4-amina,
5-{2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
4'-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida,
N'-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N,N-dimetilsulfamida,
5-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina,

4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina,
*5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida,
5,5'-(3'-fluorobifenil-2,4'-diil)dipirazin-2-amina,
*5-{2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)oxi]-3-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
5-{3-Fluoro-2'-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
*5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirimidin-2-amina,
5-{2'-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]-3-Fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{3-Fluoro-2'-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{2'-[(5-Aminopirimidin-4-il)sulfonil]-3-Fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato,
4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-2-amina sal de formato,
4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-2-amina de clorhidrato,
*4'-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-(terc-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2 suflonamida
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-5-amina de clorhidrato,
*4-((4'-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)tiomorfolina 1,1-dióxido,
*4'-(2-aminopirimidin-5-il))-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida, y
4'-(5-Amino-6-cloropirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida.

[0034] Además, una realización de la presente invención comprende un compuesto seleccionado de los compuestos enumerados en la Tabla 1A. Cualquier compuesto en la Tabla 1A marcado con un * es un ejemplo de referencia.

Tabla 1A

*5-[2'-Amino-3-Fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-{2'-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il) metoxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-{2'-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
4-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}metil)ácido benzoico
4-({[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}metil)ácido benzoico
4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}ácido benzoico
4-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}ácido benzoico
2-[4-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il-3-fluorofenil]piridin-2-il)sulfonil)piperidin-1-il]etanol
4-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il)pirimidin-2-amina
1-[4-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-Fluorofenil]piridin-2-il}sulfonil)piperidin-1-il]propano-2-ol
5-[3-Fluoro-2'-(1H-pirazol-4-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-[2'-(6-Aminopiridin-3-il)-3-Fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-{3-Fluoro-2'-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il] biphe nilo-4-il}pirazin-2-amina
5-{5-[2-(Ciclopropilsulfonil)fenil]-3-fluoropiridin-2-il}pirimidin-2-amina
4-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}benzamida
5-{2'-[(trans-4-Aminociclohexil)oxi]-3-Fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina

5-{2-Fluoro-4-[2-(fenilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
6-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]piridazin-3-amina
{4-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1H-pirazol-1-il}acetonitril
5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina
2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bencenosulfonamida
5-{2-Fluoro-4-[2-(fenilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina
5-[3-Fluoro-2'-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-{2'-[1-(2-Aminoetil)-1H-pirazol-4-il]-3-Fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida
5-(3-Fluoro-2'-isotiazol-4-ilbifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-[2-Fluoro-4-(2-fenoxipiridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina
5-[2-Fluoro-4-(2-fenoxipiridin-3-il)fenil]pirimidin-2-amina
2-{4-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1H-pirazol-1-il}etanol
5-(4-{2-[(1-Acetilpiperidin-3-il)sulfonil]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina
*5-(4-{2-[(1-Acetilpiperidin-4-il)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina
2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida
2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida
5-[2-Fluoro-4-(2-fenilpiridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina
5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(piridin-3-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
*5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina
*5-(4-{2-[(1-Acetilpiperidin-4-il)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina
5-[2'-(6-Aminopiridin-3-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina
5-[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina
*5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}fenil)pirimidin-2-amina
{4-[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1H-pirazol-1-il}acetonitril
5-[3-Fluoro-2'-(1H-pirazol-4-il)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina
4-[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirimidin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
*5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina
5-[2-Fluoro-4-(2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]sulfonil}piridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina
*5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina
*5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
*5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-pirano-4-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bencenosulfonamida
5-[2-Fluoro-4-(2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]sulfonil}piridin-3-il)fenil]pirimidin-2-amina

[0035] Además, una realización de la presente invención comprende un compuesto seleccionado de los compuestos listados en la Tabla 1, Tabla 2 y en la Tabla 1A, en donde dicho compuesto no es un ejemplo de referencia.

[0036] La invención también se dirige a una composición farmacéutica, que incluyen, sin limitación, uno o más de los compuestos descritos, y vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde dichos compuestos descritos no son los ejemplos de referencia.

[0037] Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica de la presente invención que comprende al menos un compuesto seleccionado de los compuestos listados en la Tabla 1, en donde dichos compuestos no son los ejemplos de referencia están marcados con un *. Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica de la presente invención que comprende al menos un compuesto seleccionado de los compuestos enumerados en la Tabla 3, en donde dichos compuestos no son los ejemplos de referencia.

[0038] En particular, una realización de la presente invención es una composición farmacéutica de la presente invención que comprende al menos un compuesto seleccionado de los compuestos enumerados en la Tabla 2, en donde dichos compuestos no son los ejemplos de referencia.

[0039] La presente invención también dispone de al menos un compuesto de Fórmula (I) para uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece o diagnosticado con una enfermedad y/o trastorno mediado por la actividad de FLAP, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz cantidad de al menos un compuesto de Fórmula (I).

[0040] La presente invención también dispone de al menos un compuesto de Fórmula (I) para uso en un método para prevenir, tratar, mejorar, incluyendo sin inhibir limitación, la progresión de una enfermedad mediada por FLAP y/o trastorno en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I). Dicha enfermedad y/o trastorno incluye, entre otros, diabetes, trastornos respiratorios y síntomas asociados o complicaciones de los mismos. Más específicamente, esta invención está dirigida a al menos un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método para tratar, pero sin limitarse a,

exacerbaciones, asma no alérgica, enfermedades pulmonares fibróticas, síndrome de dificultad respiratoria aguda y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y sus síntomas o complicaciones asociadas, en un sujeto afectado por tal enfermedad y/o trastorno.

[0041] En otra realización, los compuestos de la presente invención son para su uso en la mejora de los síntomas asociados con y/o el tratamiento de las siguientes enfermedades cardíacas y cardiovasculares y/o trastornos: infarto de miocardio, aterosclerosis y aneurismas aórticos con accidente cerebrovascular, la aterosclerosis, o síntomas asociados o complicaciones de los mismos, en un sujeto afectado por tal enfermedad y/o trastorno.

[0042] En otra realización, los compuestos de la presente invención son para su uso en la mejora de los síntomas asociados con y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunes o alérgicas y/o trastornos, en donde dichas enfermedades autoinmunes o alérgicas y/o trastornos incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, nefritis, espondiloartritis, polimiositis, dermatomiositis, derrames gotosos, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, rinitis alérgica, dermatitis alérgica y asma o síntomas asociados o del mismo, en un sujeto afligido con tal enfermedad y/o trastorno. En una realización adicional, los compuestos de la presente invención son para uso en la mejora de los síntomas asociados con y/o la profilaxis o el tratamiento de la carcinogénesis, en donde dicha carcinogénesis incluye, pero no se limita a, la proliferación, diferenciación y apoptosis de células tumorales, angiogénesis asociada a tumores, así como la migración e invasión de células de carcinoma.

[0043] Es una realización adicional de la invención consiste en proporcionar un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos según la fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0044] En una realización adicional de la invención, es al menos un compuesto de Fórmula (I) para uso en un método para tratar o mejorar una enfermedad y/o trastorno mediado por FLAP en un sujeto en necesidad comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,1 mg/dosis a aproximadamente 5 g/dosis. En particular, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,5 mg/dosis a aproximadamente 1.000 mg/dosis.

[0045] Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis. En una realización adicional de la invención, el número de dosis por día de un compuesto de Fórmula (I) es de 1 a 3 dosis. En una realización adicional de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día.

[0046] La invención se describe adicionalmente a continuación.

A) Términos

[0047] Algunos términos se definen más abajo y mediante su uso a lo largo de esta divulgación.

[0048] Debe observarse también que se asume que cualquier átomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos, fórmulas estructurales y cualquier tabla de este documento tienen el átomo de hidrógeno o átomos para satisfacer las valencias.

[0049] Como se usa en el presente documento, los siguientes términos están destinados a tener las siguientes definiciones. Las definiciones en este documento pueden especificar que un término químico tiene una fórmula indicada. La fórmula particular provista no pretende limitar el alcance de la invención, pero se proporciona como una ilustración del término. Se pretende que el alcance de la definición per se del término incluya la pluralidad de variaciones que se espera que incluya un experto en la técnica.

[0050] El término "C_{1-6}alquilo" significa un anillo saturado ramificado o radical hidrocarburo de cadena lineal que tiene de 1 hasta 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada, seleccionada de entre el grupo que consiste en metil, etil, propil, butil, pentil y hexil. Los ejemplos incluyen isopropil, isobutil, *terc*-butil, sec-butil, n-butil, 1,1-dimetilpropil, 2,2-dimetil-propil, 1,2-dimetilpropil, butan-2-il, 2-metilbutil, 2-Metilbutan-2-il, 1-metil-3-metilbutil, 3,3-dimetilbutan-2-il y similares, y todo lo que se ejemplifica en los siguientes ejemplos. Un radical alquilo puede estar unido a una molécula central por cualquier átomo cuando las valencias disponibles lo permitan. El término "C_{1-4}alquilo" significa un anillo saturado ramificado o un radical hidrocarburo de cadena lineal que tiene de 1 hasta 4 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada,

[0051] El término "C 3-9 cicloalquilo" significa un anillo saturado o Radical del sistema de anillo de hidrocarburo parcialmente insaturado, monocíclico, policíclico o benzofundido. Los ejemplos incluyen ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, biciclo[2.2.1]heptan-2-il, 2,3-dihidro-1H-inden-2-il, y similares, y todos los que se ilustran en los

siguientes ejemplos. El radical de C_{3-9}cicloalquilo puede estar unido a una molécula central por cualquier átomo de anillo donde las valencias disponibles lo permitan.

[0052] El término "arilo" significa un monocíclico insaturado, aromático o radical de sistema de anillo de hidrocarburo policíclico. Los ejemplos incluyen fenil y similares, y todo lo que se ejemplifica en los siguientes ejemplos. Un radical arilo puede estar unido a una molécula central por cualquier átomo de anillo cuando las valencias disponibles lo permitan.

[0053] El término "hetero", cuando se usa como un prefijo para un sistema de anillo, se refiere a la sustitución de al menos un miembro de átomo de carbono en el sistema de anillo con un heteroátomo seleccionado de N, O, S, S(O), o SO_2, Un anillo hetero puede tener 1, 2, 3 o 4 miembros de átomos de carbono reemplazados por un átomo de nitrógeno. Alternativamente, un anillo puede tener 1, 2 o 3 miembros del átomo de nitrógeno y 1 miembro del átomo de oxígeno o azufre. Alternativamente, un anillo puede tener 1miembro de átomo de oxígeno o azufre. Alternativamente, hasta dos miembros adyacentes del anillo pueden ser heteroátomos, en el que un heteroátomo es nitrógeno y el otro heteroátomo se selecciona entre N, S u O.

[0054] El término "heteroarilo" significa un monocíclico insaturado, radical de sistema de anillo "hetero" aromático policíclico, seleccionado del grupo que consiste en piridinil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, bencimidazolil y tetrazolil. Los ejemplos incluyen piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-4-il, pirazin-2-il, pirazin-4-il, pirimidin-2-il, piridazin-3, il, 1H-bencimidazol-2-il, 2H-tetrazol-5-il y similares, y todo lo que se ilustra en los siguientes ejemplos. Un radical heteroarilo puede estar unido a una molécula central por cualquier átomo de anillo cuando las valencias disponibles lo permitan.

[0055] El término "heterociclilo" significa un radical de sistema saturado de anillo monocíclico o policíclico "hetero", seleccionado del grupo que consiste en acetidinil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, pirazolil, tiomorfolinil, azepanilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinil**,** tetrahidropirazolo[4,3-c]piridinil, diazabiciclo[2.2.1]-heptanil, dihidro-indolil, tetrahidropiranil, azabiciclo[3,1.0]hexanil, oxetanil, isotiazolidinil, tiazinanil, tiopiranil, tia-azaspiro[3,3]heptanil, oxa-azaspiro[3.3]heptanil, tetrahidro-tiopiranil, dihidroquinazolinil, oxadiazolil, oxa-azabiciclo[2.2.1]heptanil, piperazin-2-one-il, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanil, pirrolidin-2-ona-il, imidazolidina-2-ona-il, 1,2-tiazinano 1,1-dioxidide-il, isotiazolidin 1,1-dióxido-il, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil e imidazolidinilo. Los ejemplos incluyen acetidin-1-il, azididin-3-il, pirrolidin-1-il, pirrolidin-3-il, piperidin-1-il, piperidin-2-il, piperidin-3-il, piperidin-4-il, piperazin-1-il, morfolin-2-il, morfolin-4-il, tiomorfolin-4-il, azepan-1-il, azepan-3-il, hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il, 1,4,6,7- tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il, 2,3-dihidro-1H-indol-2-il, tetrahidro-2*H*-piran-4-il, 3-azabiciclo[3,1.0]hexan-3-il, oxetan-3-il, isotiazolidin-2-il, 1,2-tiazinan-2-il, 2H-tiopiran-4-il, 2-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il, tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il, 3,4-dihidroquinazolin-2-il, 1,2,3-oxadiazol-5-il, 2-oxa-5-azabicilco[2.2.1]heptan-5-il, imidazolidina-1-il, tiomorfolina-1,1-dioxido-il, 4-amino-tetrahidro-2*H*-piranil, tetrahidro-2*H*-tiopirano 1,1-dióxido-il, y similares, y todo lo que se ejemplifica en los ejemplos siguientes. Un radical heterociclilo puede estar unido a una molécula central por cualquier átomo de anillo cuando las valencias disponibles lo permitan.

[0056] El término "carboxi" significa un radical de la fórmula: -C(O)OH.

[0057] El término "halógeno" o "halo" significa un radical seleccionado del grupo que consiste en cloro, bromo, fluoro o yodo.

[0058] El término "oxo" significa un radical de la fórmula: =O.

[0059] El término "sustituido" se refiere a un radical en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos cada uno independientemente con el mismo o diferentes sustituyentes. En una realización preferida, hasta tres átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente.

[0060] Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando más de uno de tales sustituyentes es posible, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros.

[0061] Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una localización particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en esa molécula en otros lugares. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como los métodos expuestos aquí.

[0062] En general, a menos que se especifique lo contrario, las reglas de nomenclatura de la IUPAC se utilizan en el presente documento.

[0063] El término "aproximadamente", ya se use explícitamente o no en referencia a una expresión cuantitativa dada en el presente documento, significa que cada cantidad dada aquí calificada con el término o de otra manera se refiere tanto al valor real dado como a la aproximación a dicho valor dado que se inferiría razonablemente en base a la experiencia habitual en la técnica, incluidas las aproximaciones por motivos experimentales y/o condiciones de

medición para dicho valor dado.

[0064] El término significa "forma", en referencia a los compuestos de la presente divulgación, tales pueden existir como, sin limitación en los siguientes estados, una sal, estereoisómero, tautómero, cristalina, polimorfa, amorfa, solvato, hidrato, éster, forma de profármaco o metabolito. La presente divulgación abarca todas estas formas de compuestos y mezclas de los mismos.

[0065] El término "forma aislada" significa, en referencia a los compuestos de la presente invención, como puede existir en un estado esencialmente puro tales como, sin limitación, un enantiómero, una mezcla racémica, un isómero geométrico (tal como un estereoisómero cis o trans), una mezcla de isómeros geométricos, y similares. La presente invención abarca todas estas formas de compuestos y mezclas de los mismos.

[0066] El término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

[0067] El término "sujeto" como se usa en el presente documento, se refiere a un paciente, tal como un animal, un mamífero o un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento y está en riesgo de (o susceptible a) desarrollar un trastorno mediado por FLAP.

[0068] El término "administrar", además, significa que los ingredientes individuales a ser combinados se pueden administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes durante el periodo de tratamiento, ya sea como una preparación o como diferentes preparaciones. Por consiguiente, la invención debe interpretarse de modo que abarque todos y cada uno de los modos de administración al mismo tiempo o en diferentes momentos. El rango de la combinación del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico útil para los trastornos mencionados anteriormente abarca, en principio, todas las combinaciones del compuesto de la invención y todos y cada uno de los agentes farmacéuticos útiles para los trastornos mencionados anteriormente.

[0069] El término "tratar" se refiere, sin limitación, facilitar la erradicación de, prevenir, mejorar o de otro modo inhibir la progresión de o promover la estasis de una enfermedad mediada por FLAP y/o trastorno, o síntomas asociados o complicaciones de los mismos.

[0070] El término "medicamento" o "medicina" se refiere a un producto que contiene un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo. La presente invención incluye el uso de un medicamento de este tipo para tratar un trastorno mediado por FLAP.

[0071] El término "forma de combinación" se refiere al uso de un producto de combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición farmacéutica, medicina o medicamento del mismo y al menos un agente terapéutico para tratar un trastorno mediado por FLAP.

[0072] Se conocen métodos en la técnica para determinar las dosis efectivas para los propósitos terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas descritas o las combinaciones de fármacos descritas, ya sea o no formuladas en la misma composición.

[0073] Para fines terapéuticos, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" como se usa aquí, significa la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular animal o humano buscado por un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad y/o el trastorno que se trata. Para fines profilácticos (es decir, inhibir la progresión de un trastorno), el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a esa cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto la progresión de un trastorno según lo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. Por lo tanto, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más medicamentos en donde, por ejemplo, (a) cada medicamento se administra en una cantidad terapéutica o profilácticamente independiente; (b) al menos un medicamento en la combinación se administra en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra solo, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo medicamento o medicamentos adicionales de acuerdo con la invención; o (c) ambos (o más) medicamentos se administran en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra sola, pero son terapéuticos o profilácticos cuando se administran juntos. La cantidad efectiva de dicho compuesto es de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

[0074] Ventajosamente, la cantidad efectiva de un producto de combinación para tratar una enfermedad y/o trastorno mediado por FLAP, o síntomas o complicaciones asociadas de los mismos, puede haber una cantidad reducida de cualquiera o ambos, el compuesto o agente terapéutico, en comparación con la cantidad efectiva del compuesto o agente terapéutico recomendado para el tratamiento de la enfermedad y/o trastorno, o síntomas asociados o complicaciones de los mismos. Por lo tanto, se contempla que el compuesto se administre al sujeto antes, durante o después del momento en que se administra el agente.

[0075] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables (Ref Int'l J. Pharm, 1986, 33:. 201-217; J. Pharm, 1997 (enero), 66 (1):1). Sin embargo, otras sales bien conocidas por los expertos en la técnica pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, bromhídrico, hidródico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cínico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Las bases orgánicas o inorgánicas representativas incluyen, pero no se limitan a, sales básicas o catiónicas tales como benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

[0076] Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para uso en medicamentos, las "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de esta invención se refieren a formas de sal ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas no tóxicas.

[0077] Formas de sales adecuadas incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de acuerdo con la invención con una solución de un ácido tal como ácido acético, ácido adípico, ácido benzoico, ácido carbónico, cítrico ácido, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fosfórico, ácido sacarónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético y similares.

[0078] Además, cuando los compuestos de la presente invención llevan un resto ácido, las sales adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

[0079] Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. JFW McOmie, Plenum Press, 1973; y TW Greene & PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos de protección se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica. El alcance de la presente invención abarca todas estas formas de compuestos protegidos y mezclas de los mismos.

[0080] La invención incluye compuestos de diversos isómeros y mezclas de los mismos. El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero que difieren en sus propiedades físicas y/o químicas. Tales sustancias tienen el mismo número y tipo de átomos pero difieren en su estructura. La diferencia estructural puede estar en la constitución (isómeros geométricos) o en una capacidad para rotar el plano de la luz polarizada (isómeros ópticos).

[0081] El término "estereoisómero" se refiere a isómeros que tienen la misma fórmula molecular y la misma secuencia de átomos covalentemente unidos pero una orientación espacial diferente.

[0082] El término "isómero óptico" significa isómeros de idéntica constitución que difieren únicamente en la disposición espacial de sus grupos. Los isómeros ópticos giran el plano de la luz polarizada en diferentes direcciones. El término "actividad óptica" significa el grado en que un isómero óptico rota el plano de la luz polarizada.

[0083] El término "racemato" o " racémico" significa una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, en el que cada una de las especies aisladas rota el plano de luz polarizada en la dirección opuesta de tal manera que la mezcla está desprovista de actividad óptica.

[0084] El término "enantiómero" significa un isómero que tiene una imagen especular no superponible. El término "diastereómero" significa estereoisómeros que no son enantiómeros.

[0085] El término "quiral" significa una molécula que, en una configuración dada, no se puede superponer sobre su imagen especular. Esto contrasta con las moléculas aquirales que pueden superponerse en sus imágenes de espejo.

[0086] Las dos versiones de imágenes especulares distintas de la molécula quiral también se conocen como levo (zurdo), abreviado L, o dextro (a la derecha), D abreviado, dependiendo de la forma en que rotan la luz polarizada. Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de grupos alrededor de un átomo de carbono estereogénico.

[0087] El término "isómero geométrico" significa isómeros que difieren en la orientación de los átomos sustituyentes en relación a un doble enlace carbono-carbono, a un anillo cicloalquilo o a un sistema bicíclico puenteado. Los

átomos sustituyentes (distintos del hidrógeno) en cada lado de un doble enlace carbono-carbono pueden estar en una configuración E o Z de acuerdo con las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. En la configuración "E", los sustituyentes que tienen las prioridades más altas están en lados opuestos en relación con el doble enlace carbono-carbono. En la configuración "Z", los sustituyentes que tienen las prioridades más altas están orientados en el mismo lado en relación con el doble enlace carbono-carbono.

[0088] Los átomos sustituyentes (distintos de hidrógeno) unidos a un sistema de anillos pueden estar en una configuración cis o trans. En la configuración "cis", los sustituyentes están en el mismo lado en relación con el plano del anillo; en la configuración "trans", los sustituyentes están en lados opuestos en relación con el plano del anillo. Los compuestos que tienen una mezcla de especies "*cis*" y "*trans*" se denominan "*cis/trans*".

[0089] Los descriptores isoméricos ("R", "S", "E" y "Z") indican configuraciones atómicas y están destinados para ser utilizados como se define en la literatura.

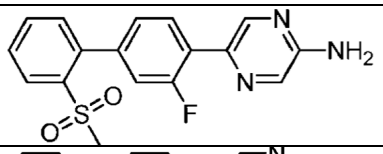
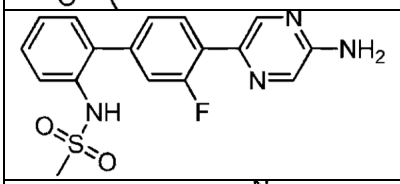
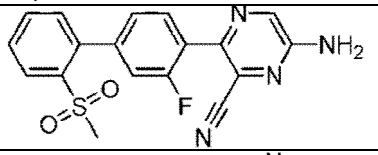
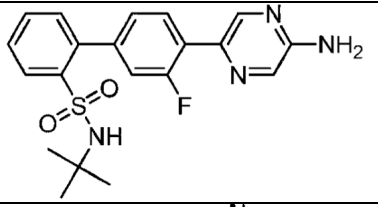
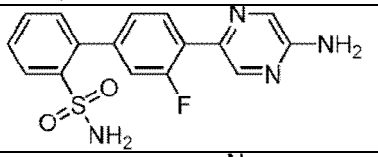
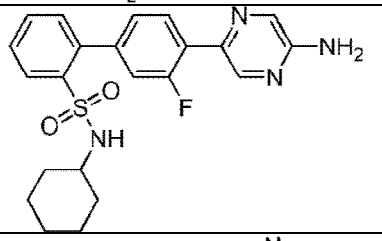
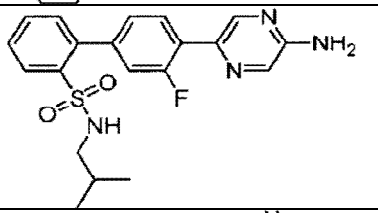
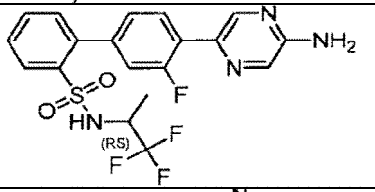
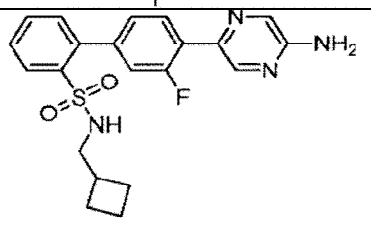
[0090] Los compuestos de la invención pueden prepararse como isómeros individuales ya sea por síntesis de isómero específico o resolverse a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen la combinación de la base libre (o ácido libre) de cada isómero de un par isomérico utilizando un ácido (o base) ópticamente activo para formar una sal ópticamente activa (seguida de la cristalización fraccionada y la regeneración de la base libre), formando un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico por reacción con un auxiliar quiral apropiado (seguido de cristalización fraccionada o separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral), o separando una mezcla isomérica de un producto intermedio o final usando varios métodos cromatográficos bien conocidos.

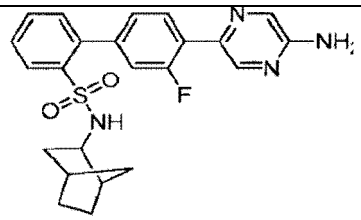
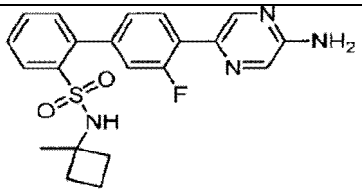
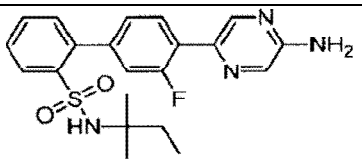
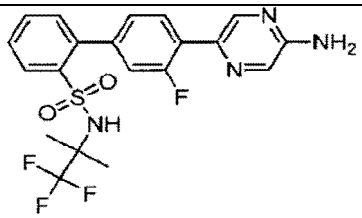
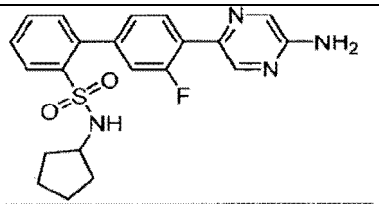
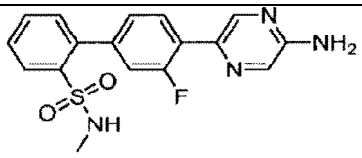
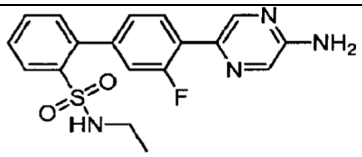
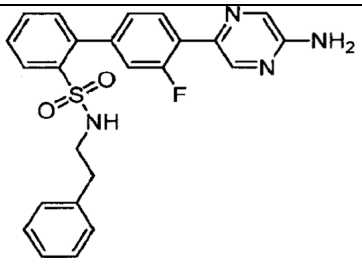
[0091] Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimorfas cristalinas o amorfas y, como tales, están destinados a ser incluidos en el alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes (por ejemplo, ésteres orgánicos como el etanolato y similares) y, como tales, también deben incluirse dentro del alcance de esta descripción.

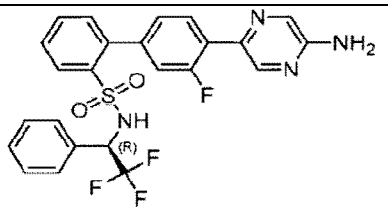
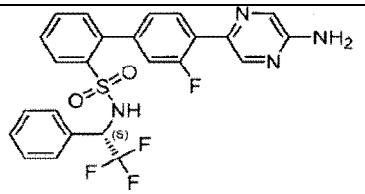
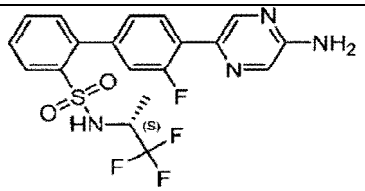
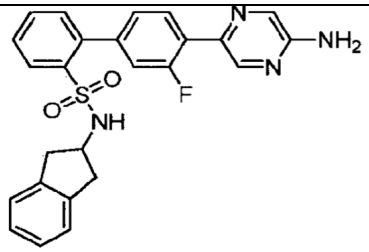
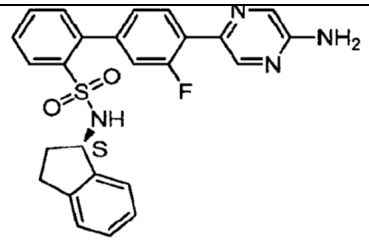
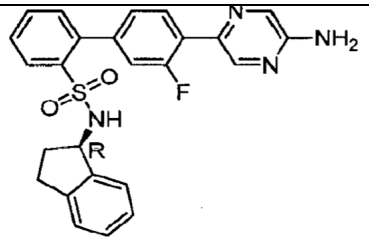
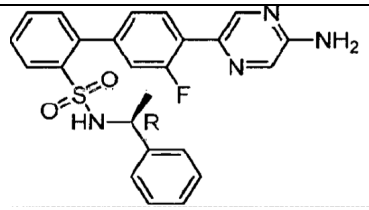
B) Compuestos

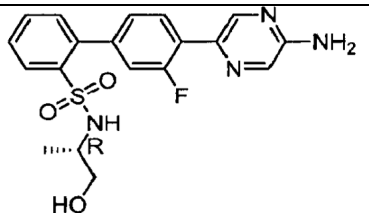
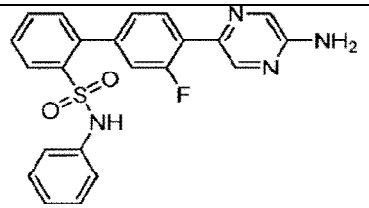
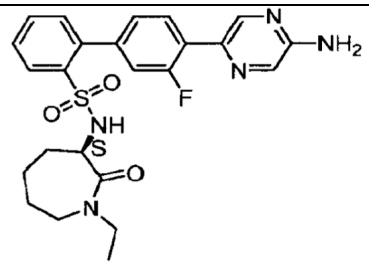
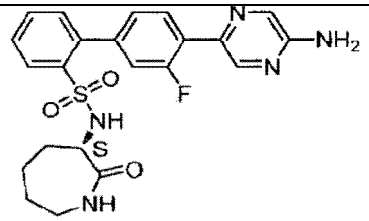
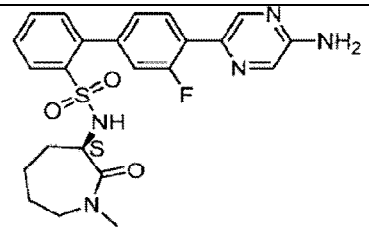
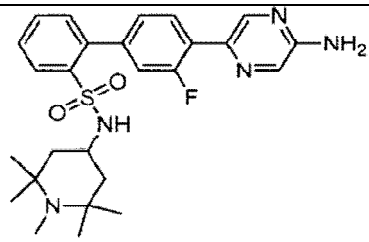
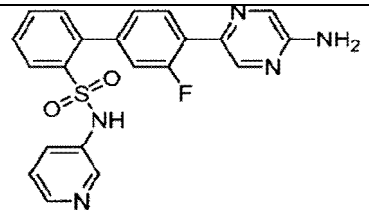
[0092] Los compuestos representativos de la presente invención se enumeran en la Tabla 3 a continuación. Compuestos 206-212, 322-328, 341-394, 397-400, 418-427, 429-432, 436-440, 443, 444, 447, 450-452, 455-458, 467, 471, 478, 489, 491-493, 495, 498, 500, 502, 521-525, 543, 544, 551-565, 576-588, 595-597, 603-607, 659-663, 665-672, 674, 676, 690, 692, 696-699, 712, 713, 715, 746, 748, 757, 781, 784-790, 793-796, 802, 826, 845, 852, 853, 892, 901, 902, 906, 907, 910-913 son ejemplos de referencia

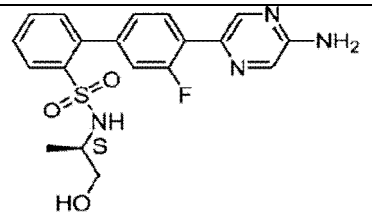
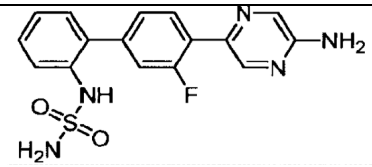
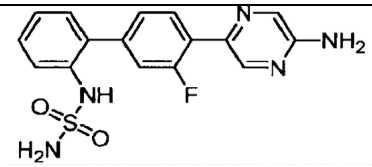
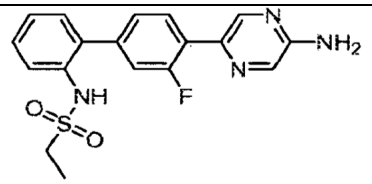
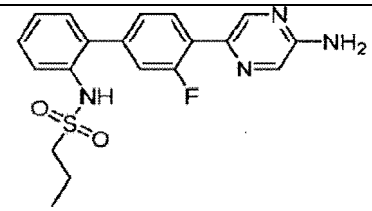
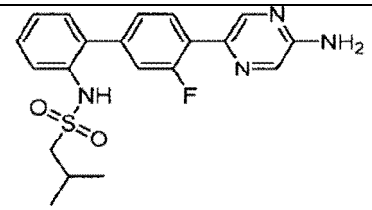
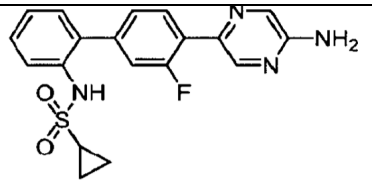
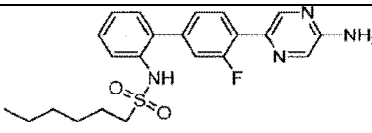
Tabla 3

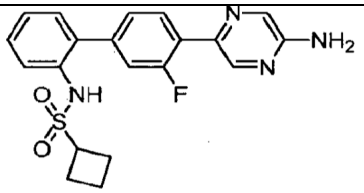
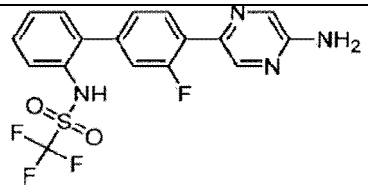
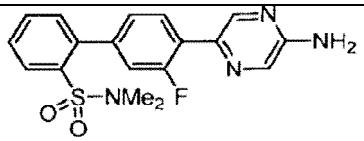
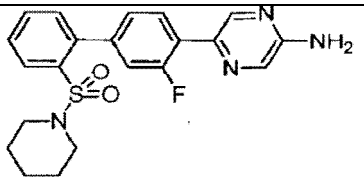
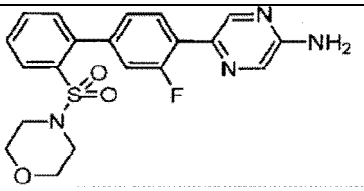
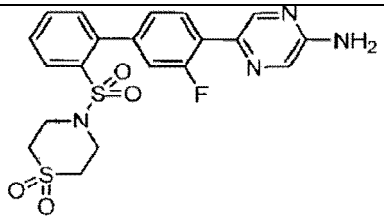
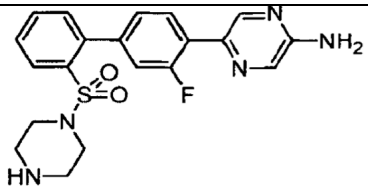
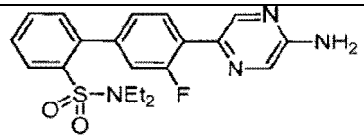
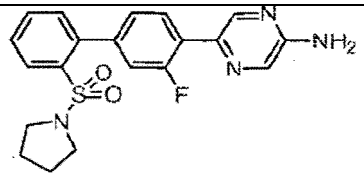
ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	NOMBRE
	**1**	5-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina,
	**2**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metanosulfonamida,
	**3**	6-Amino-3-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazina-2-carbonitril,
	**4**	4'-(5-Aminopirazin-2-il))-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**5**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**6**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclohexil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**7**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-metilpropil)bifenil-2-sulfonamida,
	**8**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida (racémica),
	**9**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(ciclobutilmetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,

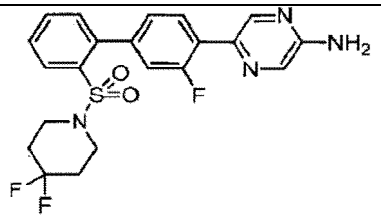
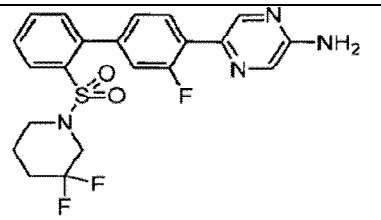
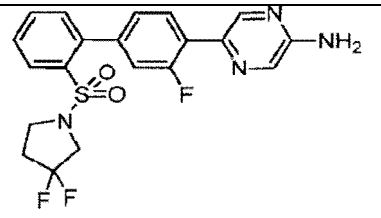
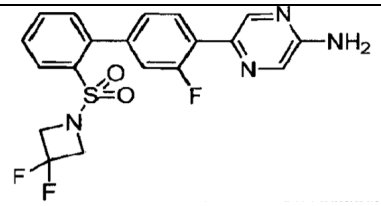
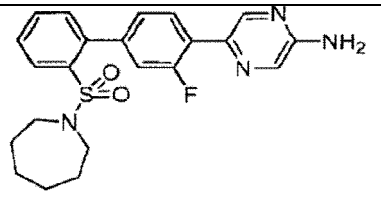
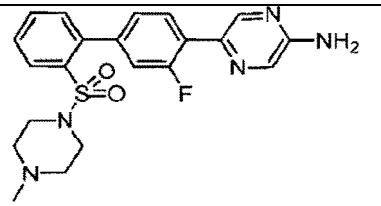
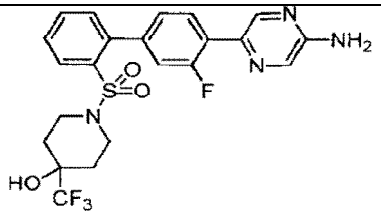
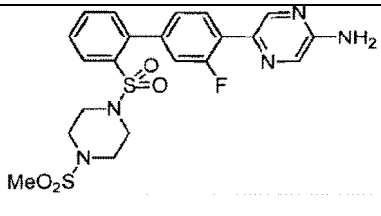
	**10**	(endo)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-biciclo[2.2.1]hept-2-il-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida (racémica),
	**11**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-metilciclobutil)bifenil-2-sulfonamida,
	**12**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(1,1-dimetilpropil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**13**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida,
	**14**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclopentil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**15**	4'-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluoro-N-metilbifenil-2-sulfonamida,
	**16**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-etil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**17**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-feniletil)bifenil-2-sulfonamida,

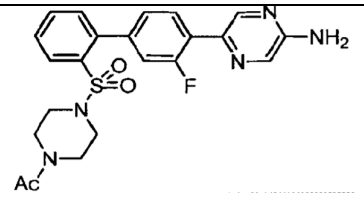
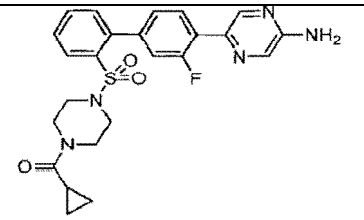
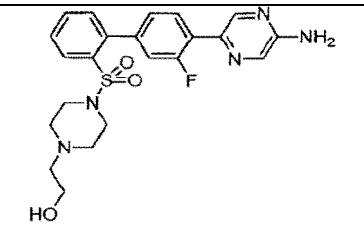
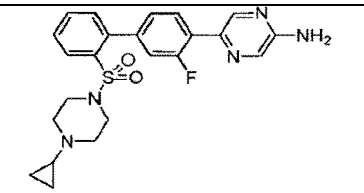
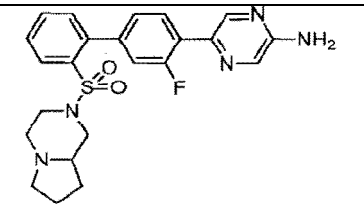
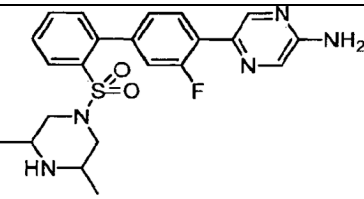
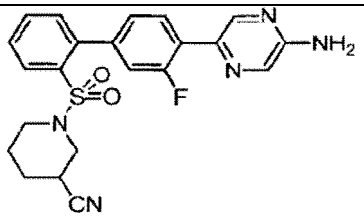
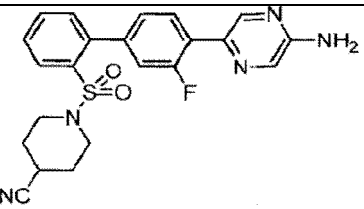
	**18**	(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
	**19**	(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
	**20**	(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
	**21**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**22**	(S)-4'-(5-Aminopirazina)-2-il)-N-[(1*S*)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**23**	(R)-4'-(5-Aminopirazin-2) il)-N-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**24**	(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,

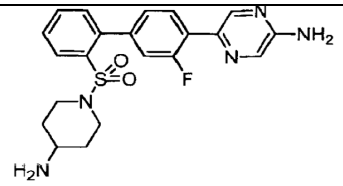
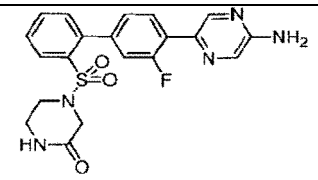
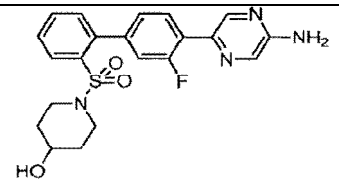
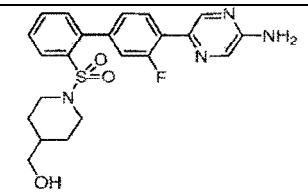
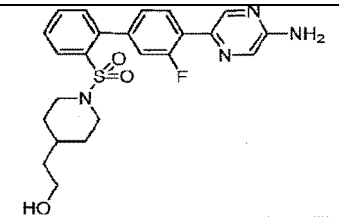
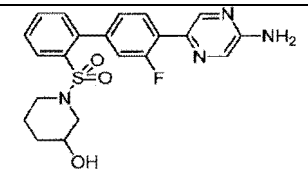
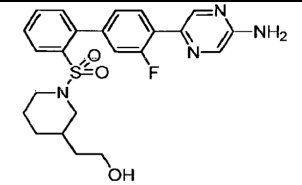
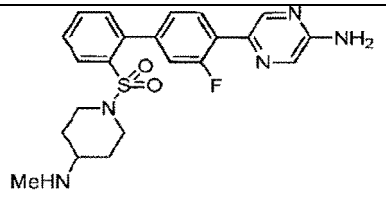
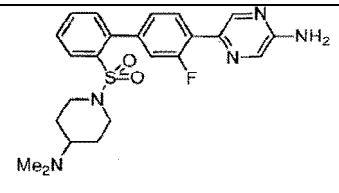
	**25**	(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
	**26**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-fenilbifenil-2-sulfonamida,
	**27**	(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-[(3S)-1-etil-2-oxoazepan-3-il]-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**28**	(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(3S)-2-oxoazepan-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
	**29**	(S)-4'-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluoro-N-[(3S)-1-metil-2-oxoazepan-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
	**30**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**31**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-piridin -3-ilbifenil-2-sulfonamida,

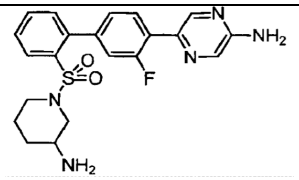
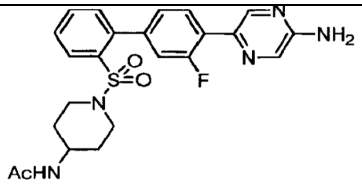
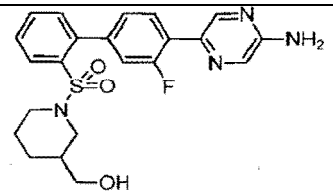
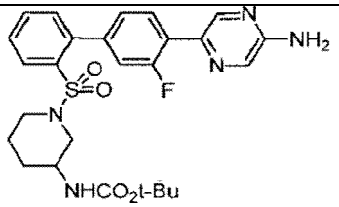
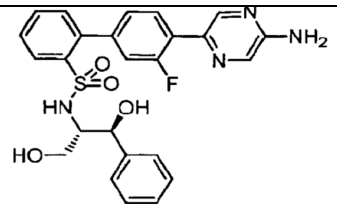
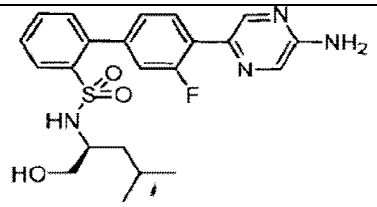
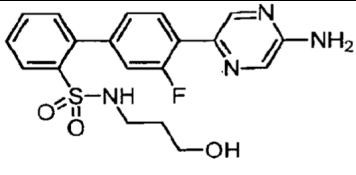
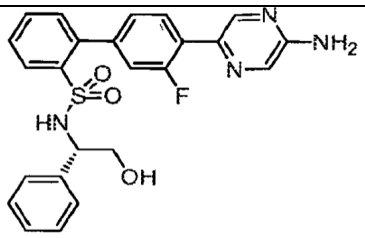
	**32**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
	**33**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] sulfamida,
	**34**	N-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)propano-2-sulfonamida,
	**35**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]etanosulfonamida,
	**36**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]propano-1-sulfonamida,
	**37**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-2-metilpropano-1-sulfonamida,
	**38**	N-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)ciclopropanosulfonamida,
	**39**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] hexano-1-sulfonamida,

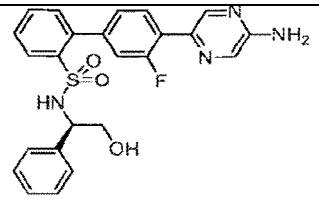
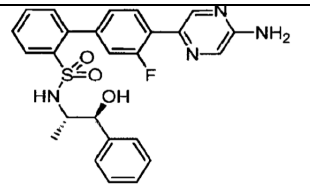
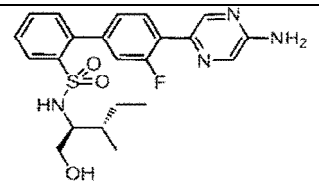
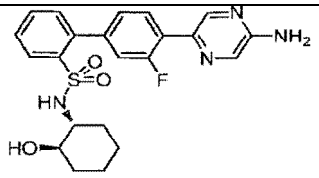
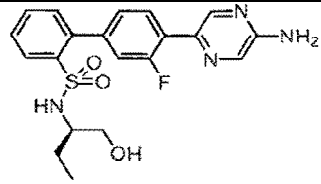
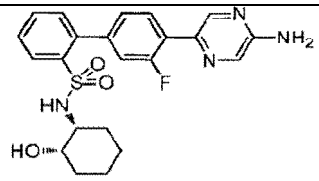
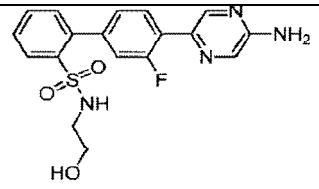
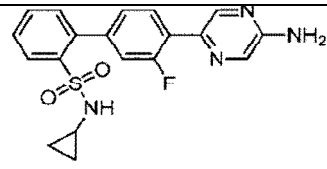
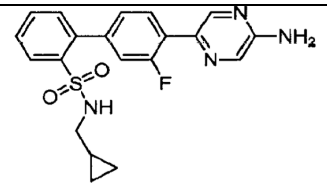
	**40**	N-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)ciclobutanosulfonamida,
	**41**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida,
	**42**	4'-5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N,N-dimetilbifenil-2-sulfonamida,
	**43**	5-[3-fluoro-2'-(piperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il] pirazin-2-amina,
	**44**	5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il] pirazin-2-amina,
	**45**	5-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**46**	5-[3-Fluoro-2'-(piperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**47**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N,N-dietil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**48**	5-[3-Fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,

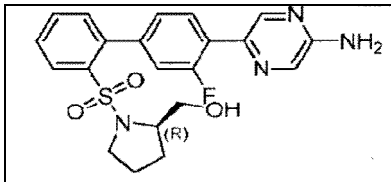
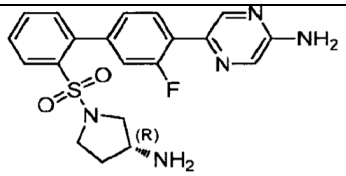
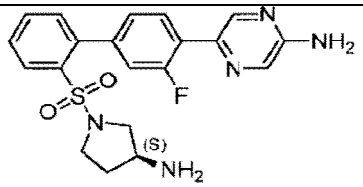
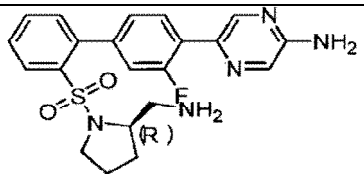
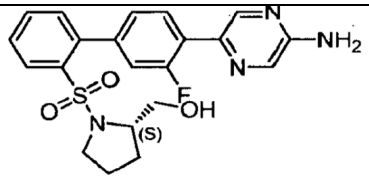
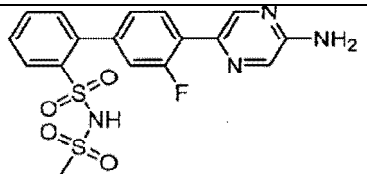
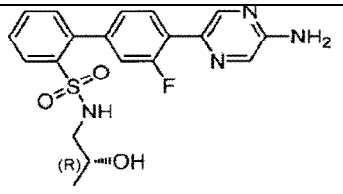
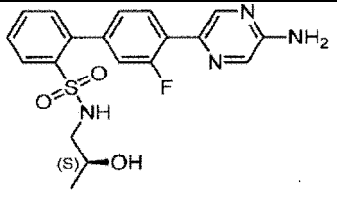
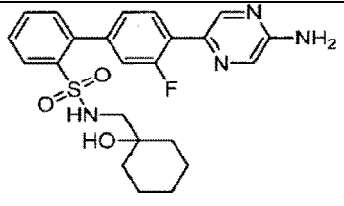
	**49**	5-{2'-[(4,4-Difluoropiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**50**	5-{2'-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**51**	5-{2'-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**52**	5-{2'-[(3,3-difluoroazetidina -1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**53**	5-[2'-(Azepan-1-ilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**54**	5-{3-Fluoro-2'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**55**	1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] sulfonil}-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol,
	**56**	5-(3-Fluoro-2'-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il] sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,

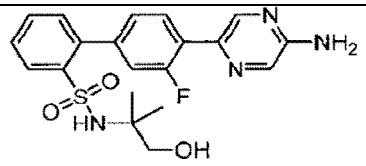
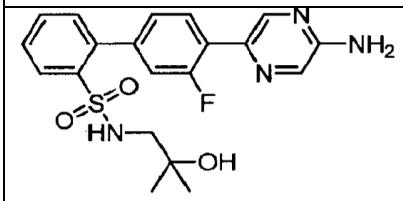
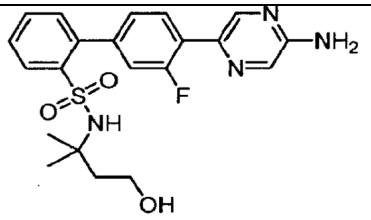
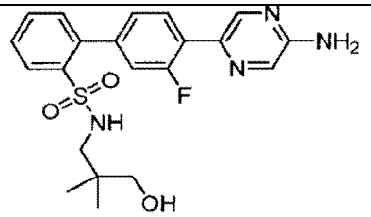
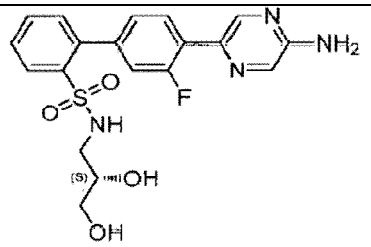
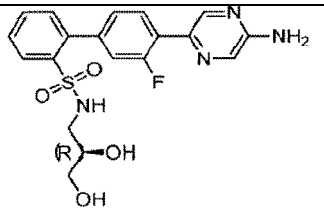
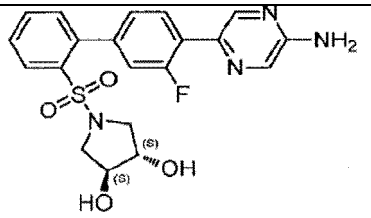
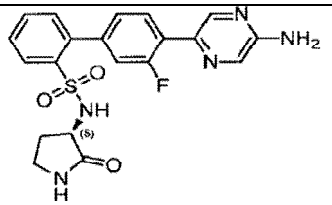
	**57**	5-{2'-[(4-Acetilpiperazina-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**58**	5-(2'-{[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il] sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
	**59**	2-(4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-1-il)etanol,
	**60**	5-{2'-[(4-ciclopropilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**61**	5-[3-Fluoro-2'-(hexahidropirrolo [1,2-a]pirazin-2 (1H)-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina racémica,
	**62**	5-{2'-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**63**	1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-carbonitril racémico,
	**64**	1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-carbonitril,

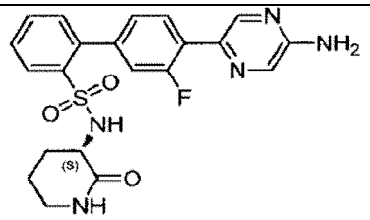
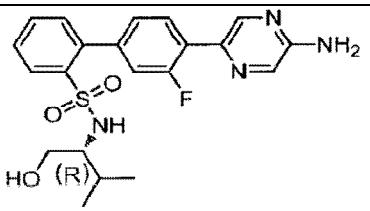
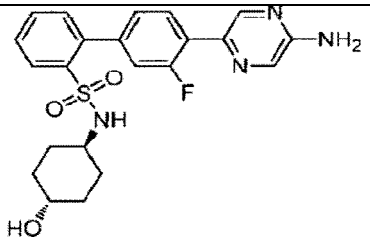
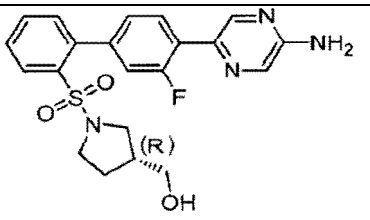
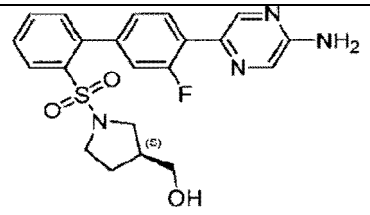
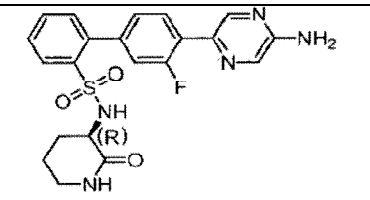
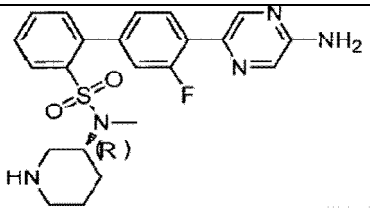
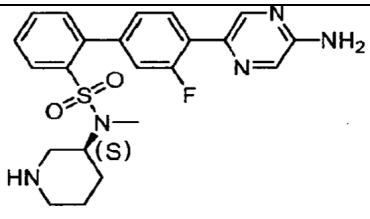
	**65**	5-{2'-[(4-Aminopiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**66**	4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-ona,
	**67**	1-{[4'-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-ol,
	**68**	(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)metanol,
	**69**	2-(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)etanol,
	**70**	1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-ol racémico,
	**71**	2-(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-il)etanol racémico,
	**72**	5-(3-Fluoro-2'-{[4-(metilamino)piperidin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
	**73**	5-(2'-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]sulfonil}-3 -fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,

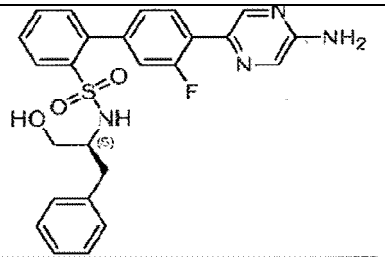
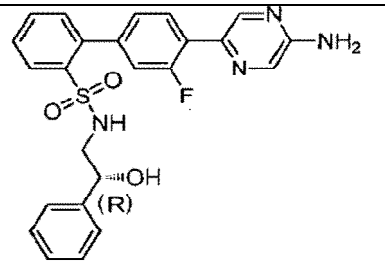
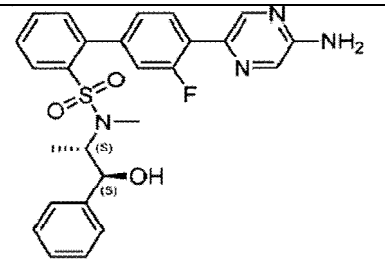
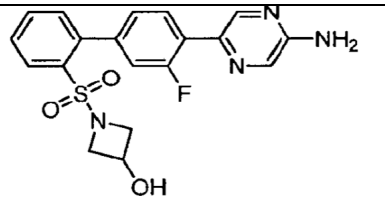
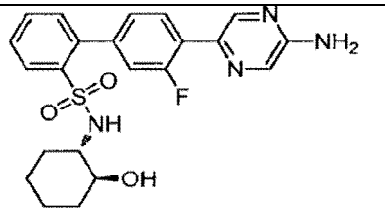
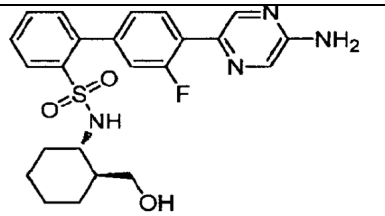
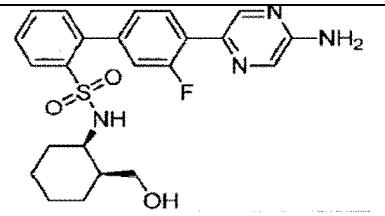
	**74**	5-{2'-[(3-aminopiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina racémica,
	**75**	N-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)acetamida,
	**76**	(1-{[4'-(5-Aminopirazina)-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-il)metanol racémico,
	**77**	(3-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-il)carbamato racémico de *terc*-butil,
	**78**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
	**79**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]bifenil-2-sulfonamida,
	**80**	4'-(5-Aminopirazin-2)-il)-3'-fluoro-N-(3-hidroxipropil)bifenil-2-sulfonamida,
	**81**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,

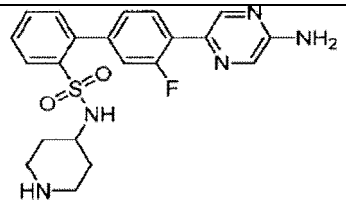
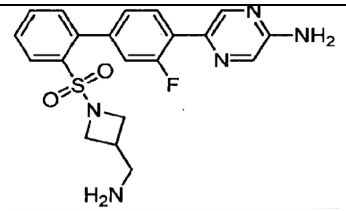
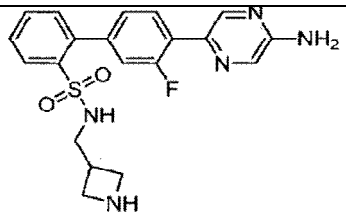
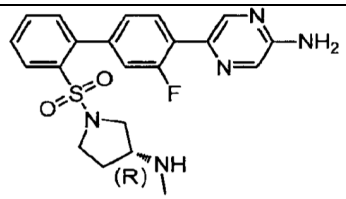
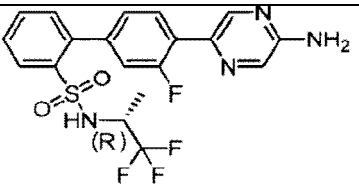
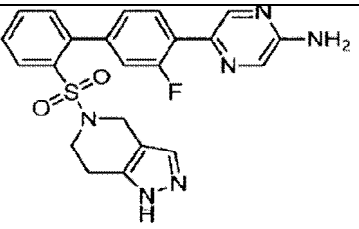
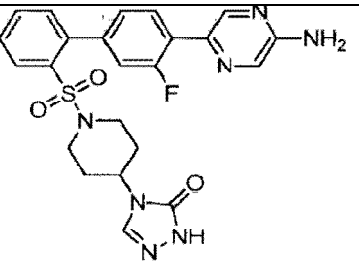
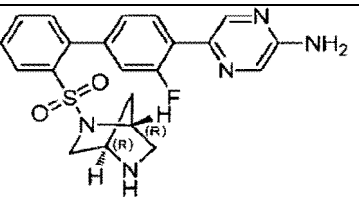
	**82**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
	**83**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
	**84**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bifenil-2-sulfonamida,
	**85**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclohexil]bifenil-2-sulfonamida,
	**86**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)propil]bifenil-2-sulfonamida,
	**87**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclohexil]bifenil-2-sulfonamida,
	**88**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida,
	**89**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclopropil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**90**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(ciclopropilmetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,

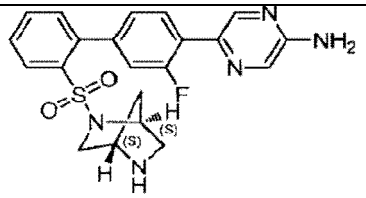
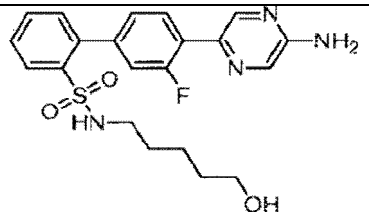
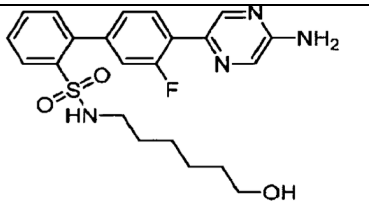
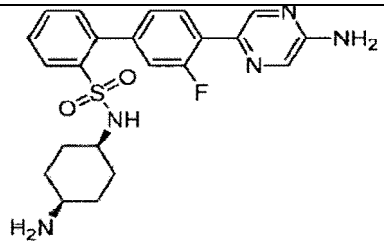
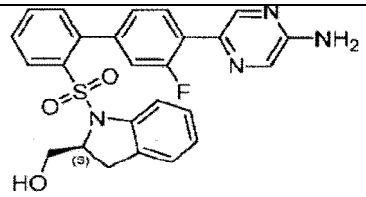
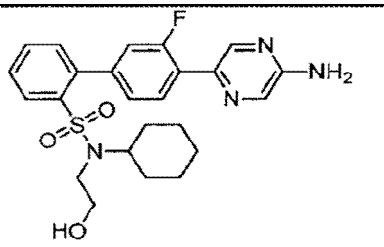
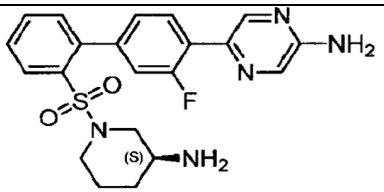
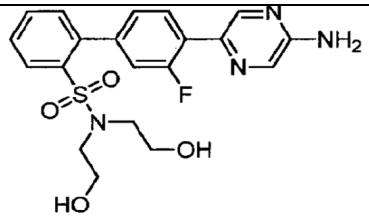
	**91**	(R)-(1-((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil) pirrolidin-2-il)metanol,
	**92**	(R)-5-(2'-((3-aminopirrolidin-1-il)sulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina,
	**93**	(S)-5-(2'-((3-aminopirrolidin-1-il)sulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina,
	**94**	(R) 5-(2'-{[2-(Aminometil) pirrolidin-1-il]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
	**95**	(S)-(1-((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil) pirrolidin-2-il)metanol,
	**96**	4'-(5-Aminopirazin-2-il))-3'-fluoro-N-(metilsulfonil)bifenil-2-sulfonamida,
	**97**	(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxipropil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**98**	(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxipropil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**99**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1-hidroxiciclohexil)metil]bifenil-2-sulfonamida,

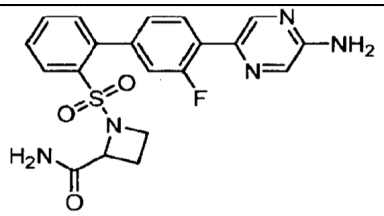
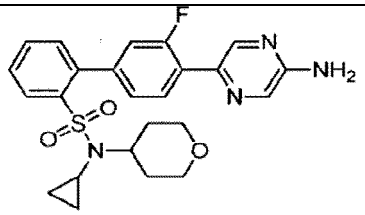
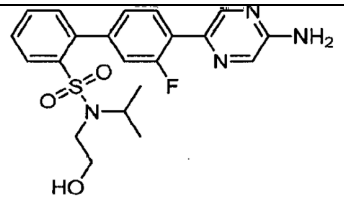
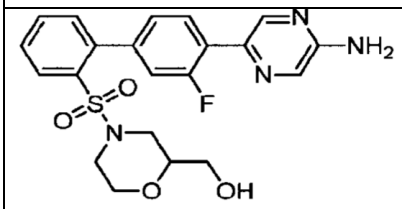
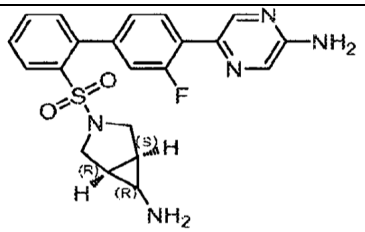
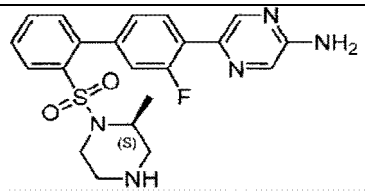
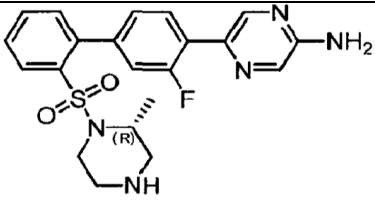
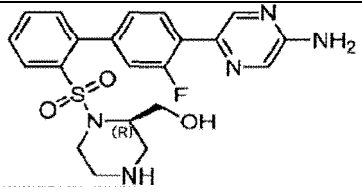
	**100**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida,
	**101**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi 2-metilpropil)bifenil-2-sulfonamida,
	**102**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)bifenil-2-sulfonamida,
	**103**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-2-sulfonamida,
	**104**	(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2,3-dihidroxipropil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**105**	(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2,3-dihidroxipropil)-3'-flúor -[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**106**	(trans)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} pirrolidin-3,4-diol,
	**107**	(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-oxopirrolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

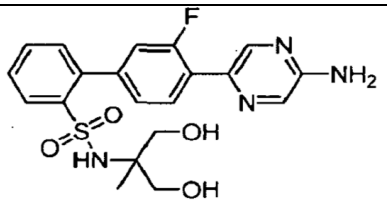
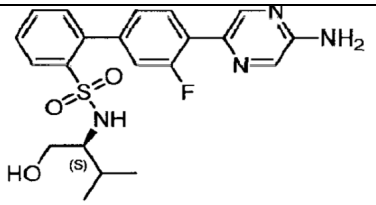
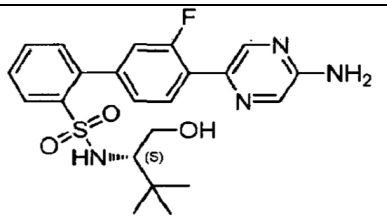
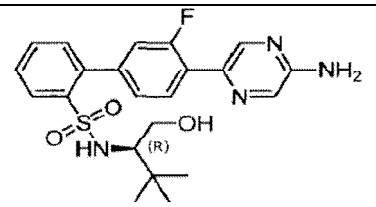
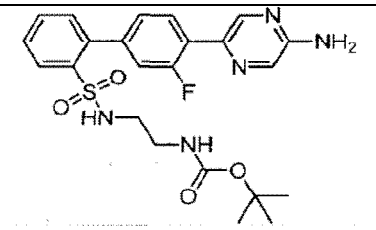
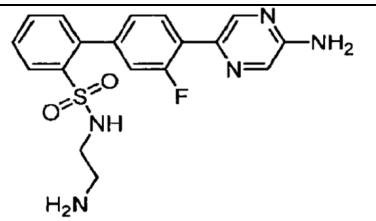
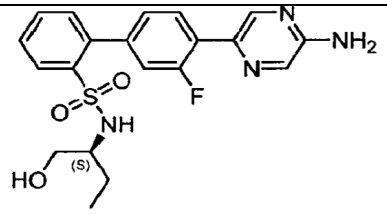
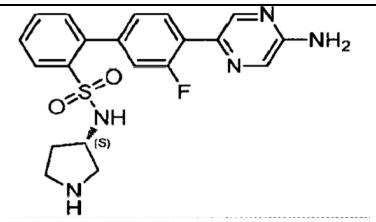
	**108**	(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**109**	(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bifenil-2-sulfonamida,
	**110**	trans 4'-(5-Aminopirazin-2) il)-3'-fluoro-N-(4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-sulfonamida,
	**111**	(R)-(1-((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil) pirrolidin-3-il)metanol,
	**112**	(S)-(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] sulfon il} pirrolidin-3-il)metanol,
	**113**	(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**114**	R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-metil-N-piperidin-3-ilbifenil-2-sulfonamida,
	**115**	(S)-4'-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluoro-N-metil-N-piperidin-3-ilbifenil-2-sulfonamida,

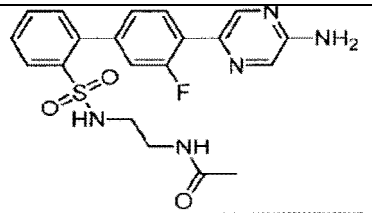
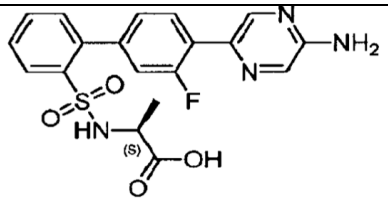
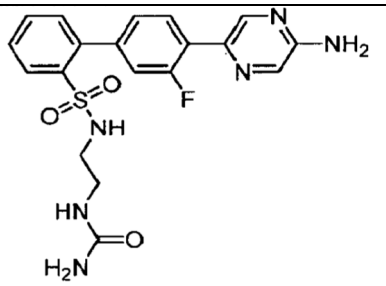
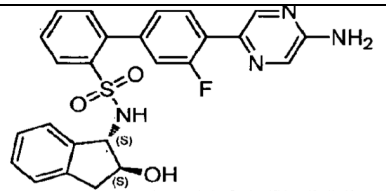
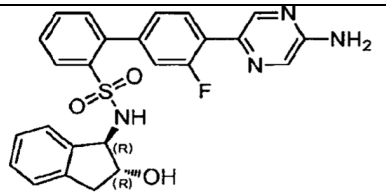
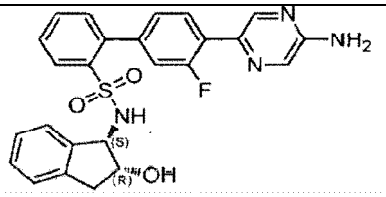
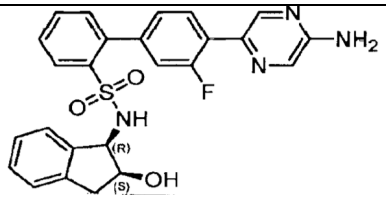
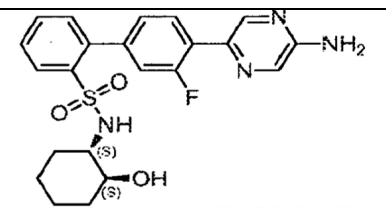
	**116**	(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxi-3-fenilpropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**117**	(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi-2-feniletil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**118**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1S,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropano-2-il)-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**119**	1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}azetidin-3-ol,
	**120**	(trans)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxiciclohexil)bifenil-2-sulfonamida racémica,
	**121**	(trans)-4'-(5-Aminopirazina-2)-il)-3'-fluoro-N-[2-(hidroximetil)ciclohexil]bifenil-2-sulfonamida racémica,
	**122**	(cis)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[2-(hidroximetil)ciclohexil]bifenil-2-sulfonamida racémica,

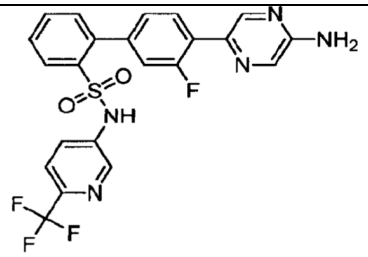
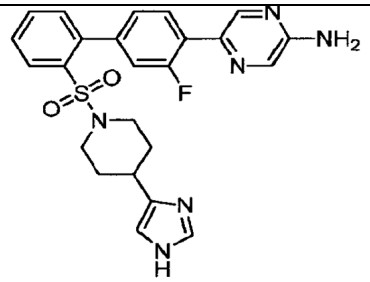
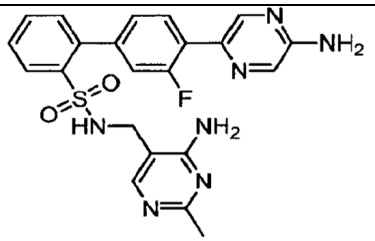
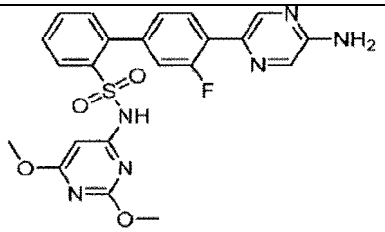
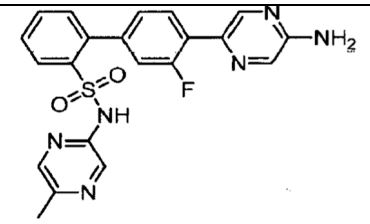
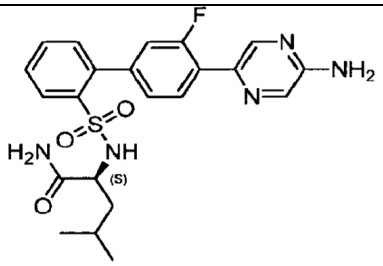
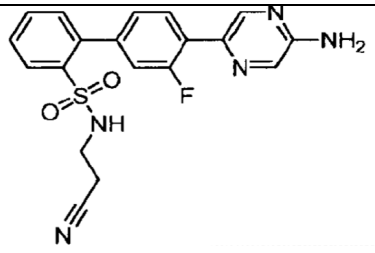
	**123**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-piperidin-4-ilbifenil-2-sulfonamida,
	**124**	5-(2'-{[3-(Aminometil)azetidin-1-il]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
	**125**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(azetidin-3-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**126**	(R)-5-(3-Fluoro-2'-{[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
	**127**	(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida,
	**128**	5-[3-Fluoro-2'-(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**129**	4-(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
	**130**	5-(2'-((1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazina-2-amina,

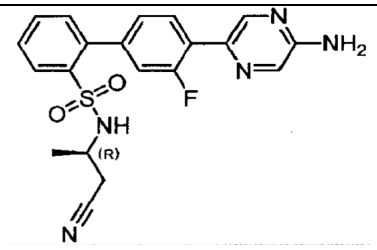
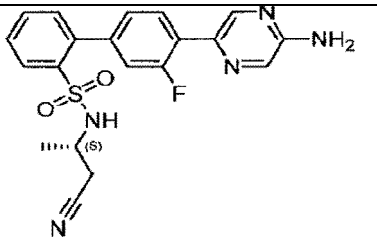
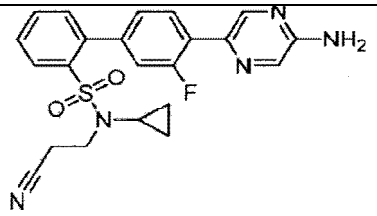
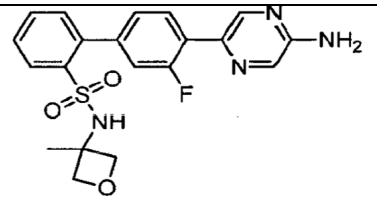
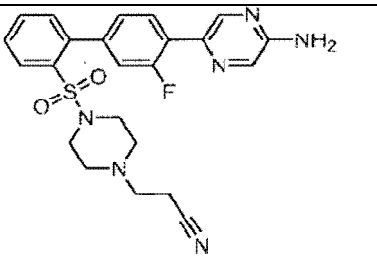
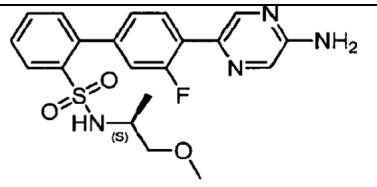
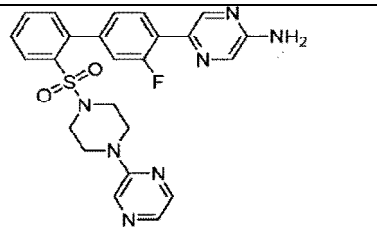
	**131**	5-(2'-((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina,
	**132**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(5-hidroxipentil)bifenil-2-sulfonamida,
	**133**	4'-(5-Aminopirazin-2-il))-3'-fluoro-N-(6-hidroxihexil)bifenil-2-sulfonamida,
	**134**	N-(4-Aminociclohexil)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**135**	(S)-(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metanol,
	**136**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclohexil-3'- fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida,
	**137**	(S)-5-{2'-[(3-Aminopiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**138**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N,N-bis(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida,

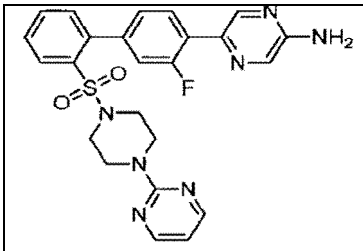
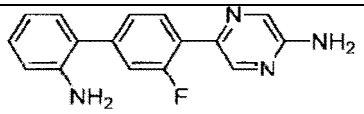
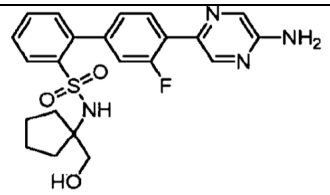
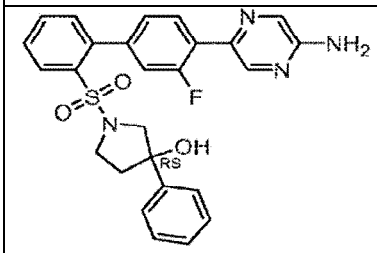
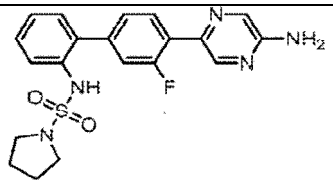
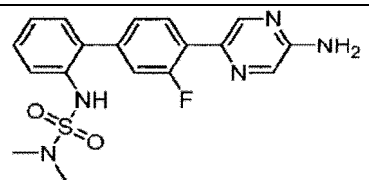
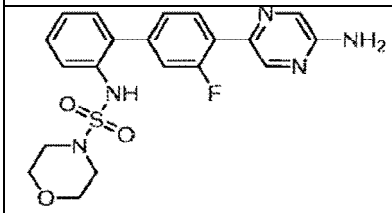
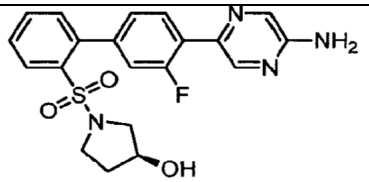
	**139**	1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}azetidina-2-carboxamida,
	**140**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclopropil-3'-fluoro-N-(tetrahidro-2*H*-pirina-4-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**141**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)-N-(1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida,
	**142**	(4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} morfolin-2-il)metanol racémico,
	**143**	(1R,5S)-3-((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-3-azabiciclo[3,1.0]hexan-6-amina,
	**144**	(S)-5-(3-fluoro-2'-((2-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina,
	**145**	(R)-5-(3-fluoro-2'-((2-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazina 2-amina,
	**146**	(R)-(1-((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperazin-2-il)metanol,

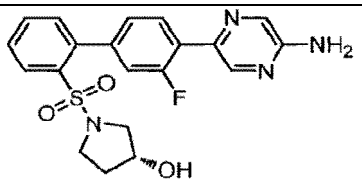
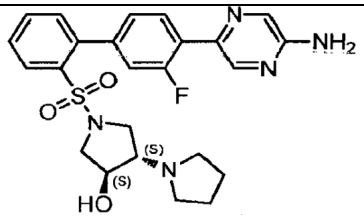
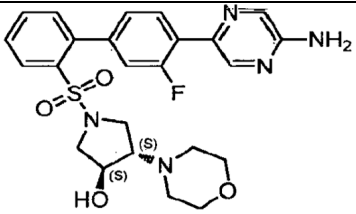
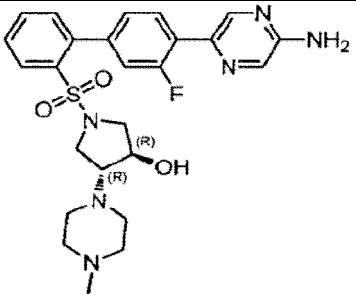
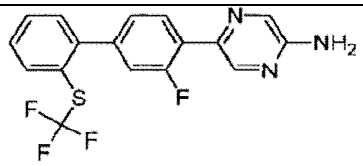
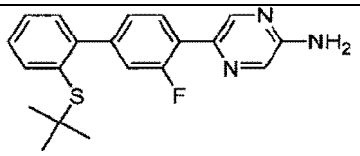
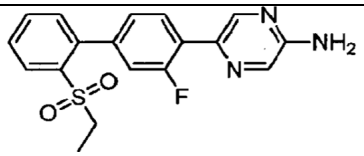
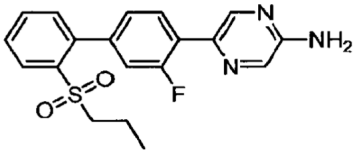
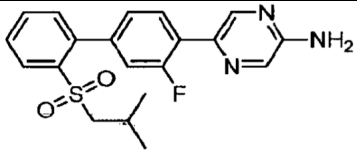
	**147**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
	**148**	(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**149**	(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**150**	(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**151**	*terc*-butil [2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} amino)etil]carbamato,
	**152**	N-(2-aminoetiletil)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**153**	(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxibutano)-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**154**	(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(pirrolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

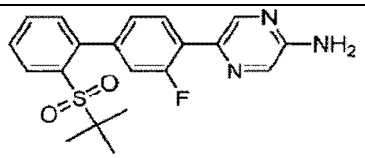
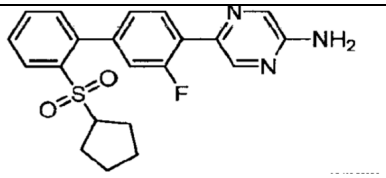
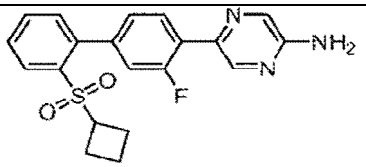
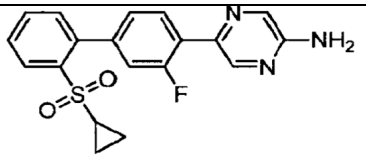
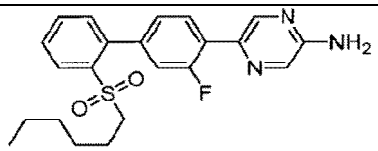
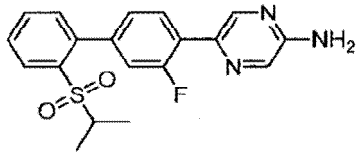
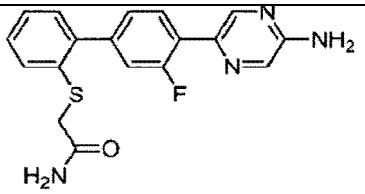
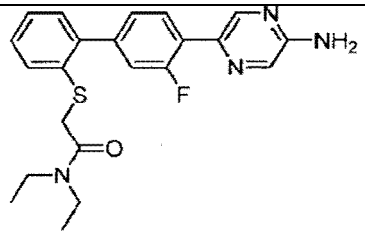
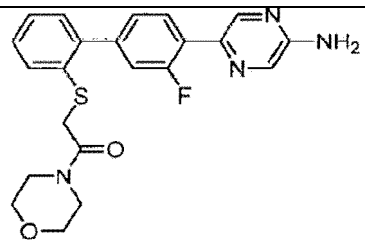
	**155**	N-[2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} amino)etil]acetamida,
	**156**	ácido (S)-2-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ilsulfonamido)propanoico,
	**157**	4'-(5-Aminopirazina-2-il)-N-[2-(carbamoilamino)etil]-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**158**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1S,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**159**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**160**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**161**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**162**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

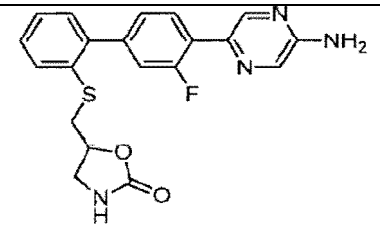
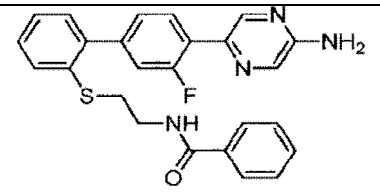
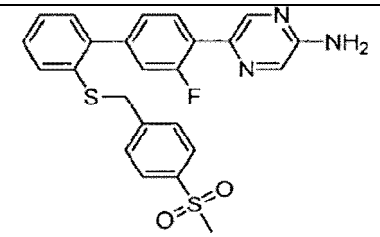
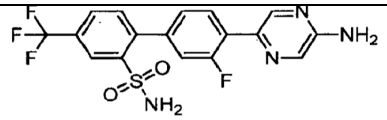
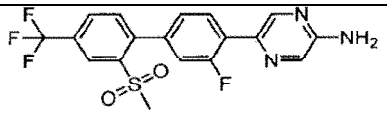
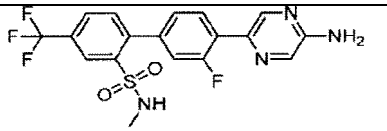
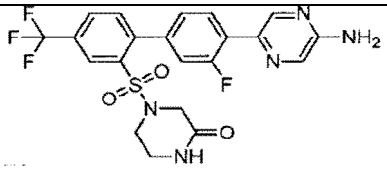
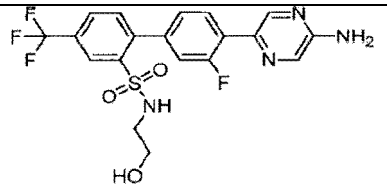
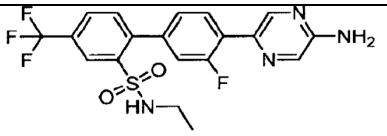
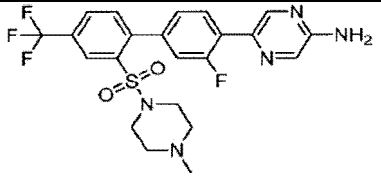
	**163**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
	**164**	5-(3-Fluoro-2'-{[4-(1H-imidazol-4-il)piperidin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
	**165**	N -[(4-Amino-2-metilpirimidin-5-il)metil]-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**166**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**167**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(5-metilpirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**168**	(S)-2-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1 '-bifenil]-2-ilsulfonamido)-4-metilpentanamida,
	**169**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2-cianoetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

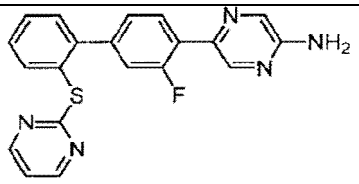
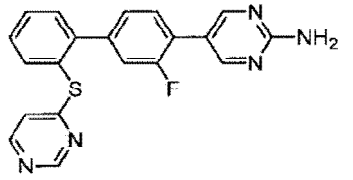
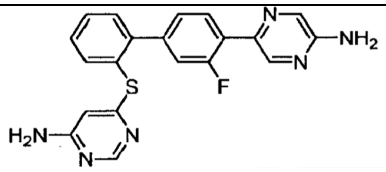
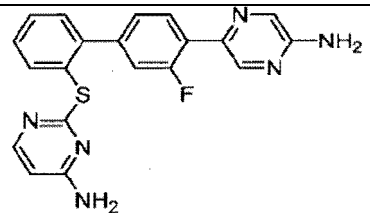
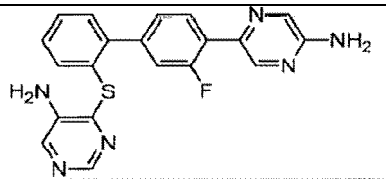
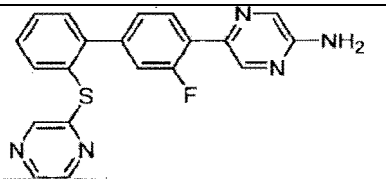
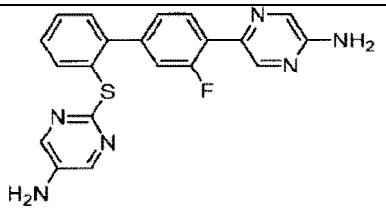
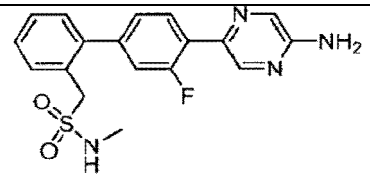
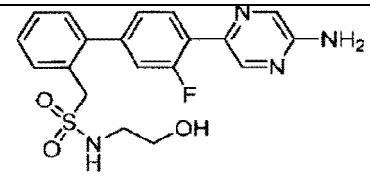
	**170**	(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(1-cianopropano-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**171**	(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(1-cianopropano-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**172**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopropil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**173**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(3 -metilxetan-3-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**174**	3-(4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-1-il)propanonitril,
	**175**	(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-metoxipropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**176**	5-{3-Fluoro-2'-[(4-pirazin-2-ilpiperazin-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,

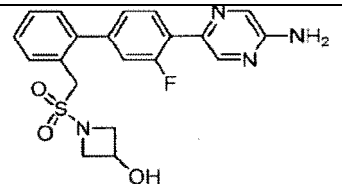
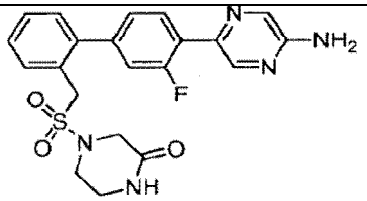
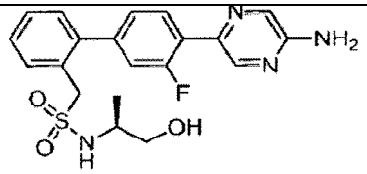
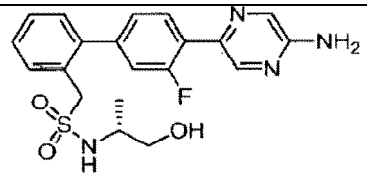
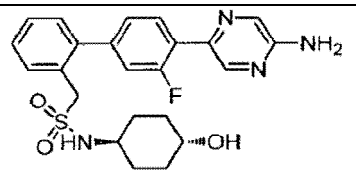
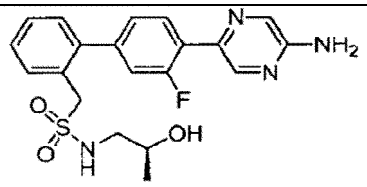
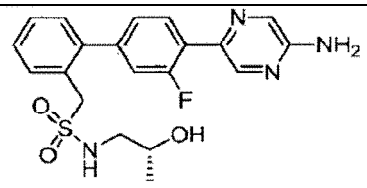
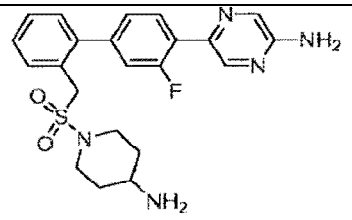
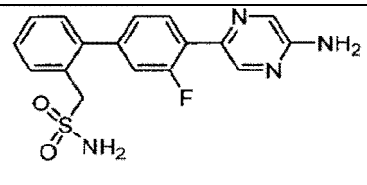
	**177**	5-{3-Fluoro-2'-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**178**	5-(2'-amino-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
	**179**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[1-(hidroximetil) ciclifentilo]bifenil-2-sulfonamida,
	**180**	1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-3-fenilpirrolidin-3-ol,
	**181**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirrolidin-1-sulfonamida,
	**182**	N '-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N,N-dimetilsulfamida,
	**183**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] morfolina-4-sulfonamida,
	**184**	(3S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-3-ol,

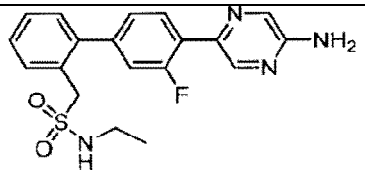
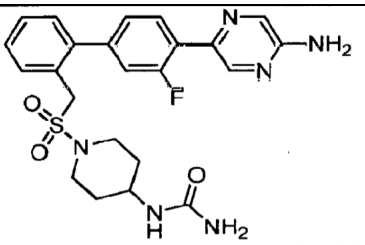
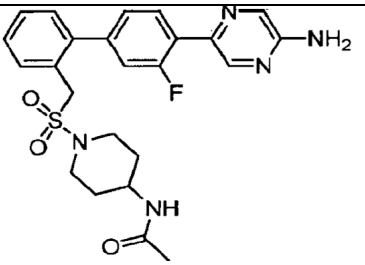
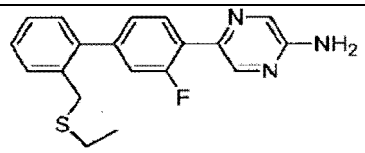
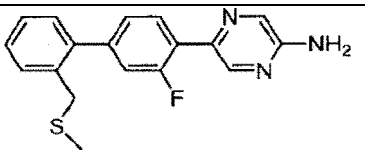
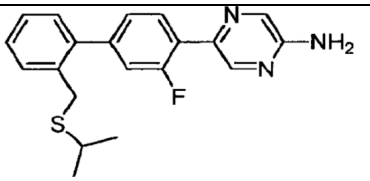
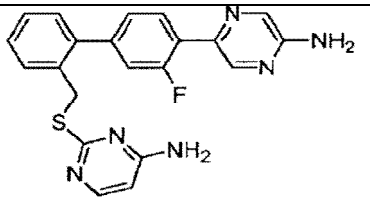
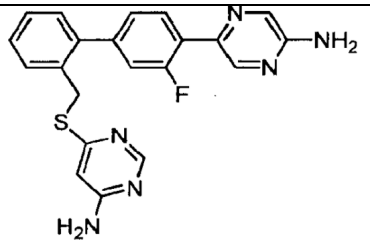
	**185**	(3R)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-3-ol,
	**186**	(3'S,4'S)-1 '-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-1,3'-bipirrolidin 4'-ol,
	**187**	(3S,4S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-4-morfolin-4-ilpirrolidin-3-ol,
	**188**	(3S,4S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirrolidin 3-ol,
	**189**	5-{3-Fluoro-2'-[(trifluorometil)-sulfanil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**190**	5-[2'-(terc-butilsulfanil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**191**	5-[2'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**192**	5-[3-fluoro-2'-(propilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**193**	5-{3-Fluoro-2'-[(2-metilpropil)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,

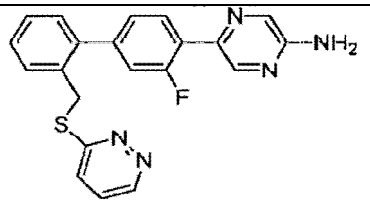
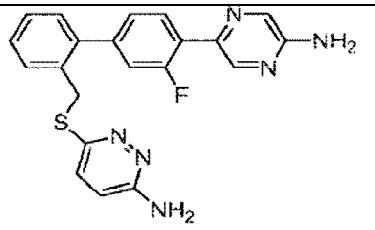
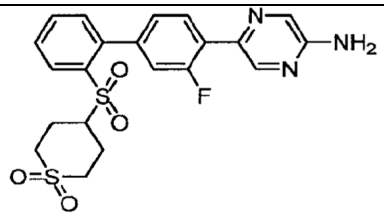
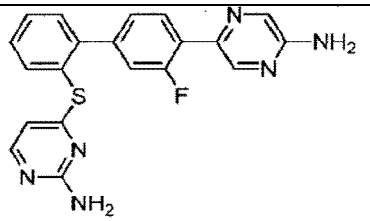
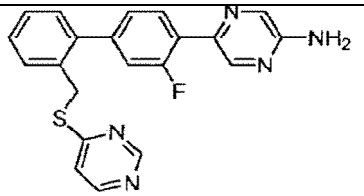
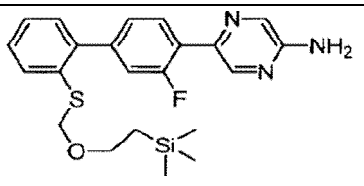
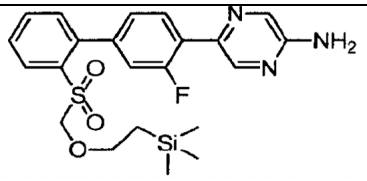
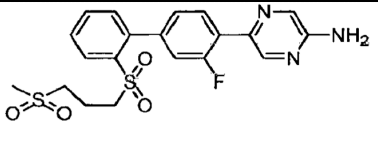
	**194**	5-[2'-(terc-butilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**195**	5-[2'-(ciclopentilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**196**	5-[2'-(ciclobutilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**197**	5-[2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**198**	5-{3-Fluoro-2'-[(1-metiletil)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**199**	5-{3-Fluoro-2'-[(1-metiletil)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**200**	2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfanil}acetamida,
	**201**	2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfanil}-N,N-dietilacetamida,
	**202**	5-{3-Fluoro-2'-[(2-morfolin-4)-il-2-oxoetil)sulfanil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,

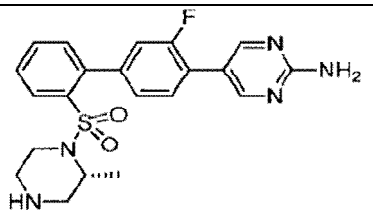
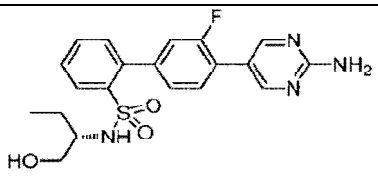
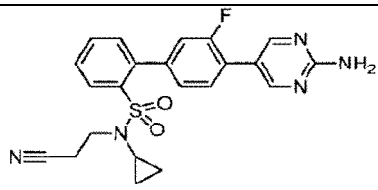
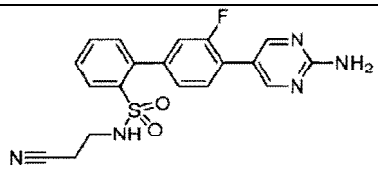
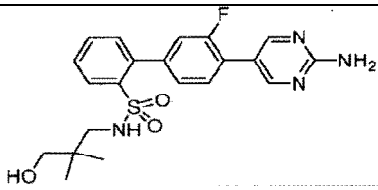
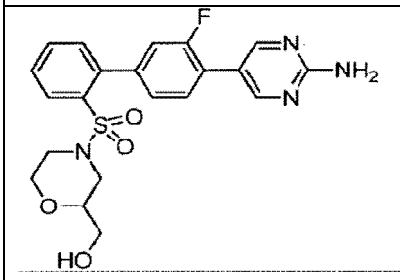
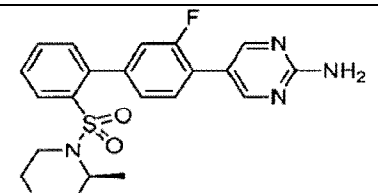
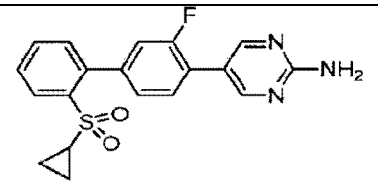
	**203**	5-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfanil}metil)-1,3-oxazolidin-2-ona (racémica),
	**204**	N-(2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfanil} etil)benzamida,
	**205**	5-(3-Fluoro-2'-{[4-(metilsulfonil)bencilo]sulfanil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
	**206**	*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
	**207**	*5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**208**	*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro *N*-metil-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
	**209**	*4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-ona,
	**210**	*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
	**211**	*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-etil-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
	**212**	*5-{3-Fluoro-2'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}pirazin-2-amina,

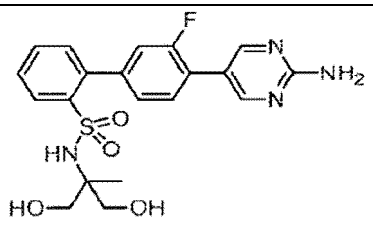
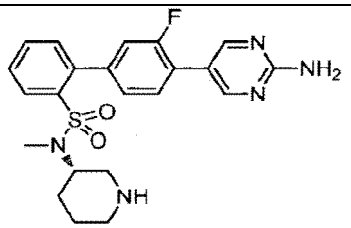
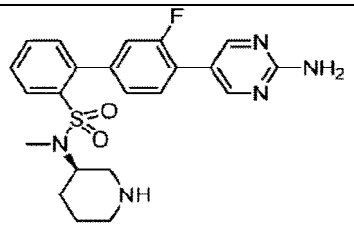
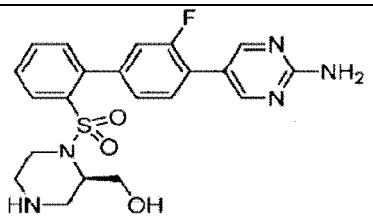
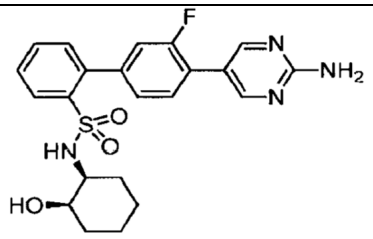
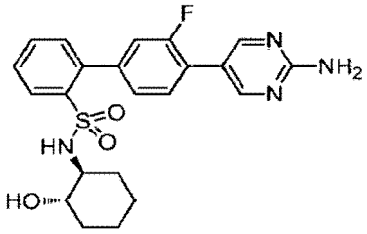
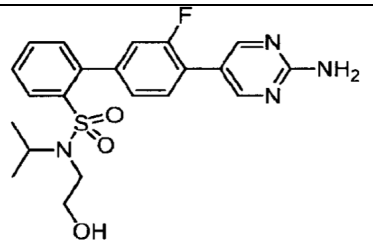
	**213**	5-[3-fluoro-2'-(pirimidin-2-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina clorhidrato,
	**214**	5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-4-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de formato,
	**215**	6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfanil} pirimidin-4-amina clorhidrato,
	**216**	2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfanil} pirimidin-4-amina clorhidrato,
	**217**	4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfanil} pirimidin-5-amina clorhidrato,
	**218**	5-[3-Fluoro-2'-(pirazin-2-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina clorhidrato,
	**219**	2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfanil} pirimidin-5-amina clorhidrato,
	**220**	1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-metilmetanosulfonamida sal de ácido fórmico,
	**221**	1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-(2-hidroxietil)metanosulfonamida sal de ácido fórmico,

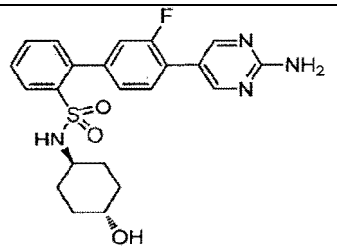
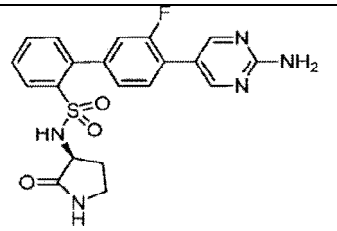
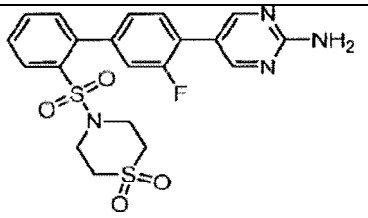
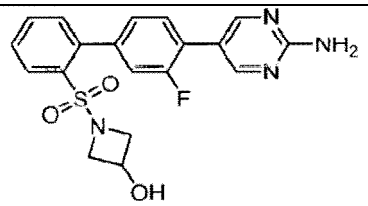
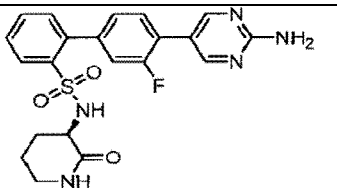
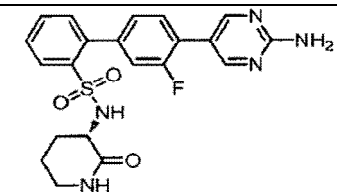
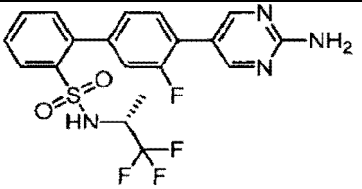
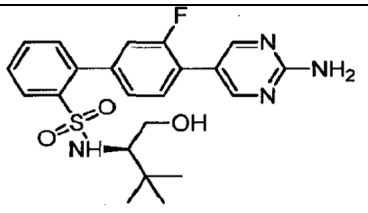
	**222**	1-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil)sulfonil)azetidin-3-ol sal de ácido fórmico,
	**223**	4-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil}sulfonil)piperazin-2-ona sal de ácido fórmico,
	**224**	(S)-1-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-N-(1-hidroxipropano-2-il))metanosulfonamida,
	**225**	(R)-1-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-N-(1-hidroxipropano-2)-il)metanosulfonamida clorhidrato,
	**226**	1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)metanosulfonamida,
	**227**	(S)-1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]metanosulfonamida clorhidrato,
	**228**	(R)-1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]metanosulfonamida,
	**229**	5-(2'-{[(4-aminopiperidin-1-il)sulfonil]metil}-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina clorhidrato,
	**230**	1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metanosulfonamida clorhidrato,

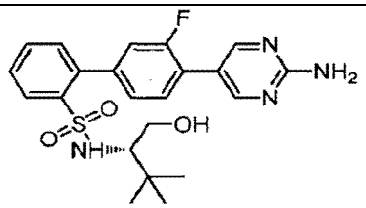
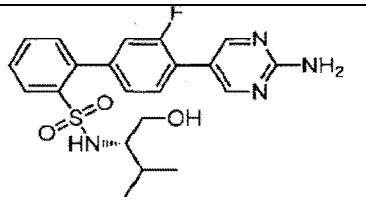
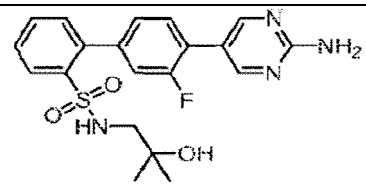
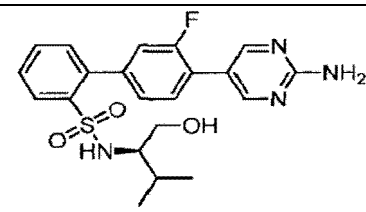
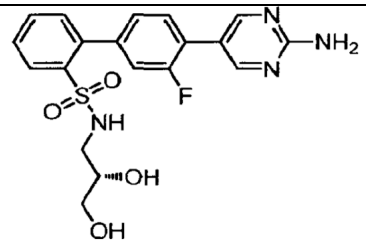
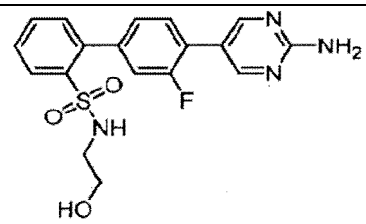
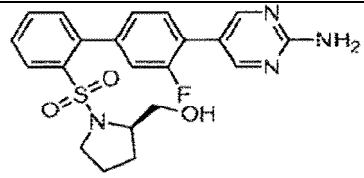
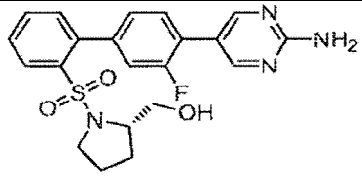
	**231**	1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-etilmetanosulfonamida sal de formato,
	**232**	1-[1-({4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil}sulfonil)piperidin-4-il]urea clorhidrato,
	**233**	N-[1-({[4'-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil}sulfonil)piperidin-4-il]acetamida sal de formato,
	**234**	5-{2'-[(etilsulfanil)metil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina sal de formato,
	**235**	5-{3-fluoro-2'-[(metilsulfanil)metil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina clorhidrato,
	**236**	5-(3-fluoro-2'-{[(1-metiletil)sulfanil]metil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina clorhidrato,
	**237**	2-(((4'-(5-Aminopirazin-2-il))-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)tio)pirimidin-4-amina clorhidrato,
	**238**	6 -(((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)tio)pirimidin-4-amina clorhidrato,

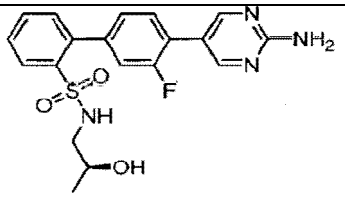
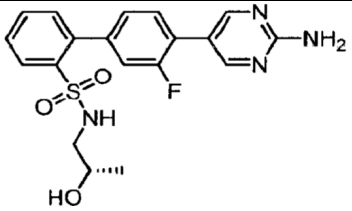
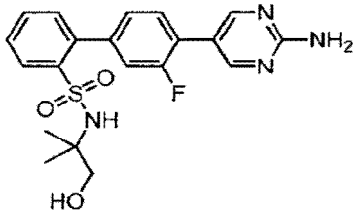
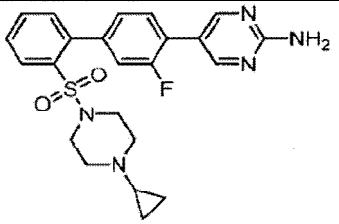
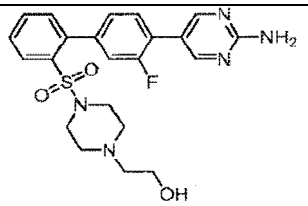
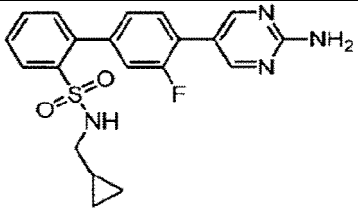
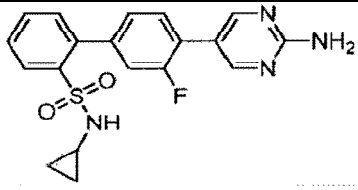
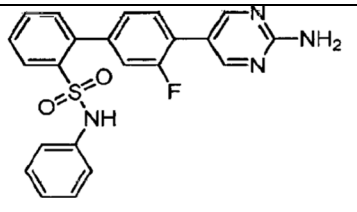
	**239**	5-(3-fluoro-2'-((piridazin-3-iltio)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina clorhidrato,
	**240**	6-(((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)tio) piridazin-3-amina clorhidrato,
	**241**	5-{2'-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazina-2-amina,
	**242**	4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfanil} pirimidin-2-amina clorhidrato,
	**243**	5-(3-fluoro-2'-((pirimidin-4-iltio)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina clorhidrato,
	**244**	5-[3-fluoro-2'-({[2-(trimetilsilil)etoxi]metil} sulfanil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**245**	5-[3-Fluoro-2'-({[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}sulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina clorhidrato,
	**246**	5-(3-fluoro- Hidrocloruro de 2'-{[3-(metilsulfonil)propil]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,

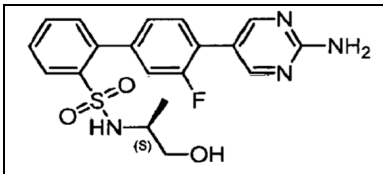
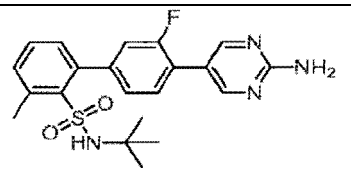
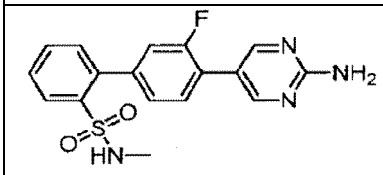
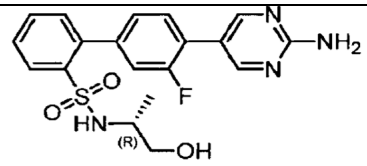
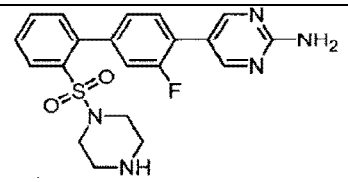
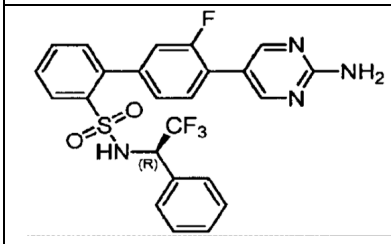
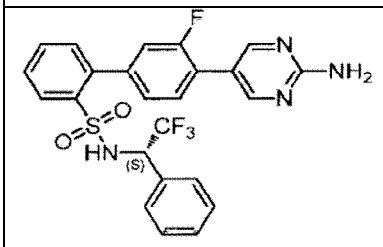
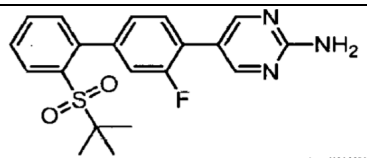
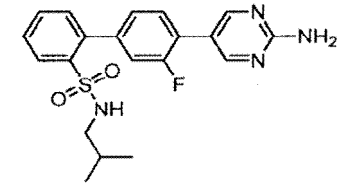
	**247**	5-(3-fluoro-2'-{[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina,
	**248**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]bifenil-2-sulfonamida,
	**249**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopropil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**250**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(2-cianoetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**251**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-2-sulfonamida,
	**252**	(4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}morfolin-2-il)metanol racémico,
	**253**	5-(3-Fluoro-2'-{[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina,
	**254**	5-[2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina,

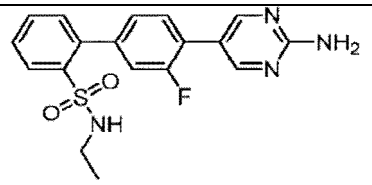
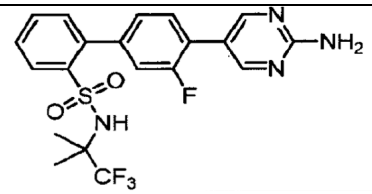
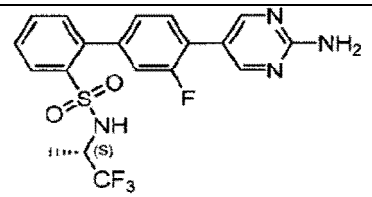
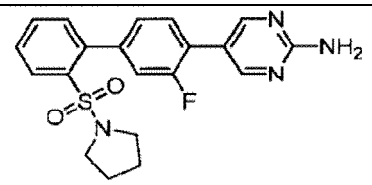
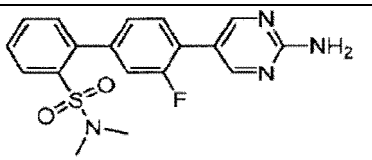
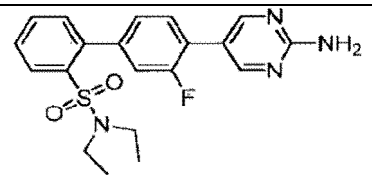
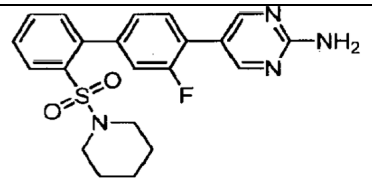
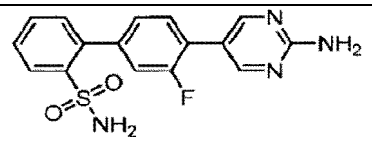
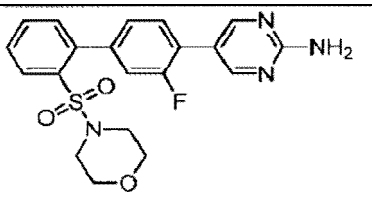
	**255**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
	**256**	4'-(2-aminopirimidin-5)-il)-3'-fluoro-N-metil-N-[(3S)-piperidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
	**257**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-metil-N-[(3R)-piperidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
	**258**	[(2R)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-il]metanol,
	**259**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(cis)-2-hidroxiciclohexil]bifenil-2-sulfonamida cis racémica,
	**260**	4'-(2-aminopirimidin-5-il))-3'-fluoro-N-[(trans)-2-hidroxiciclohexil]bifenil-2-sulfonamida trans racémica,
	**261**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)-N-(1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida,

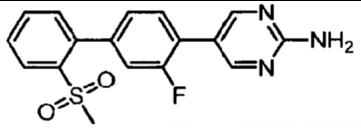
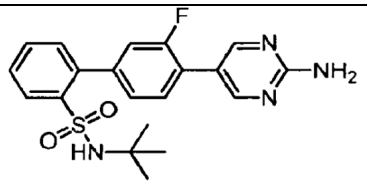
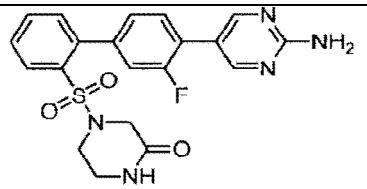
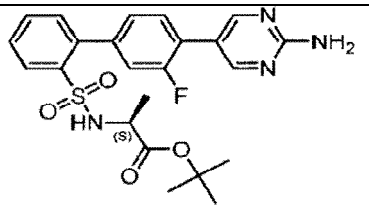
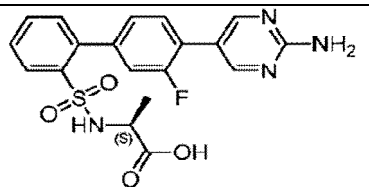
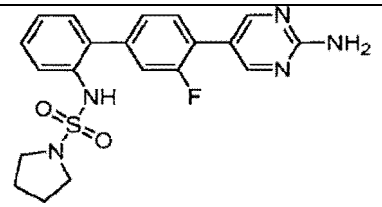
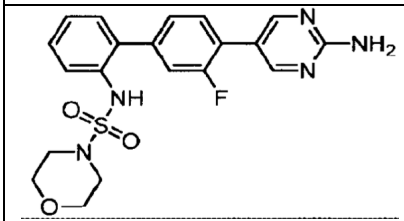
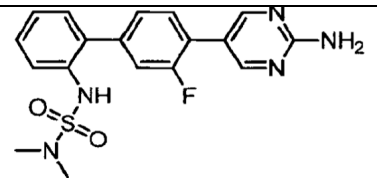
	**262**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-sulfonamida,
	**263**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
	**264**	5-{2'-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il} pirimidin-2-amina,
	**265**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida,
	**266**	1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}azetidin-3-ol sal de ácido trifluoroacético,
	**267**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético
	**268**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(3S)-2-oxopiperidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**269**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,

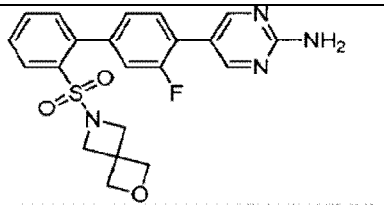
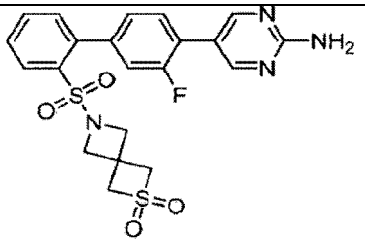
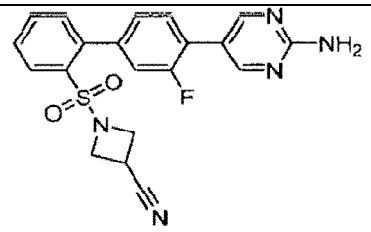
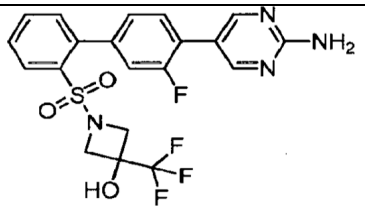
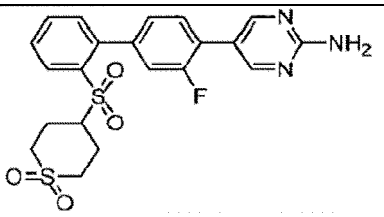
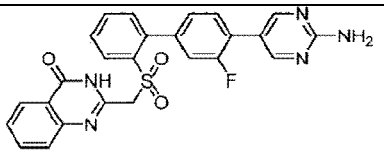
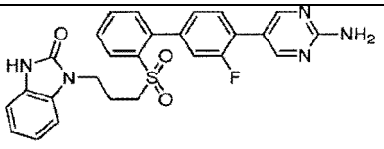
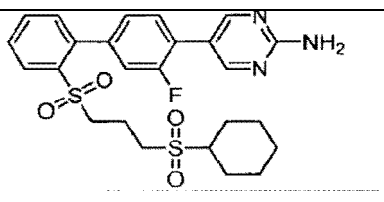
	**270**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**271**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**272**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**273**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**274**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**275**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**276**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**277**	[[2R)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-2-il]metanol sal de ácido trifluoroacético,

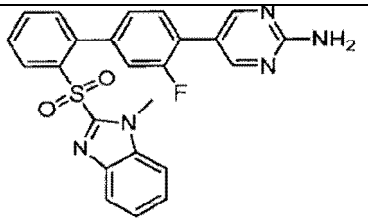
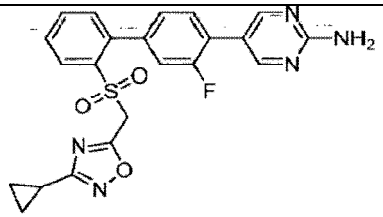
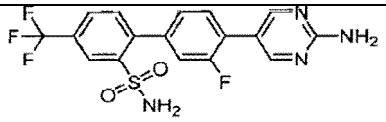
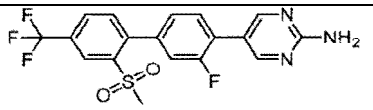
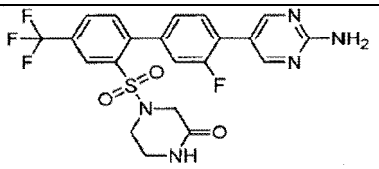
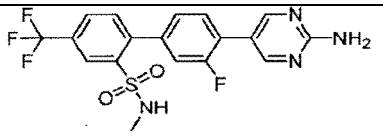
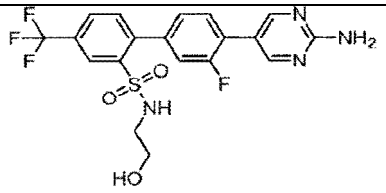
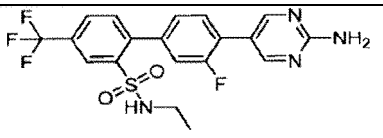
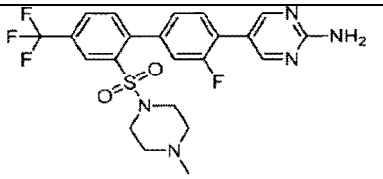
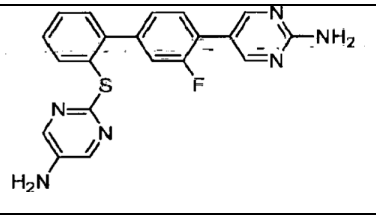
	**278**	[[2S)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-2-il]metanol sal de ácido trifluoroacético,
	**279**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(2S)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**280**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**281**	5-{2'-[(4-ciclopropilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il} pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
	**282**	2-(4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-1-il)etanol sal de ácido trifluoroacético,
	**283**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(ciclopropilmetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida ácido trifluoroacético,
	**284**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-ciclopropil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**285**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-fenilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,

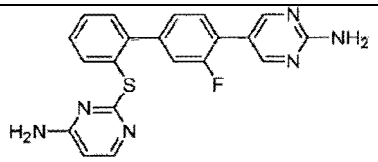
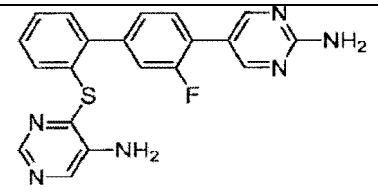
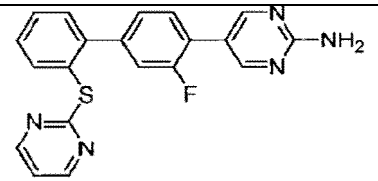
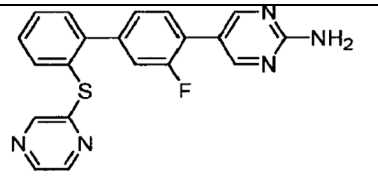
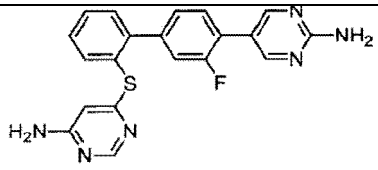
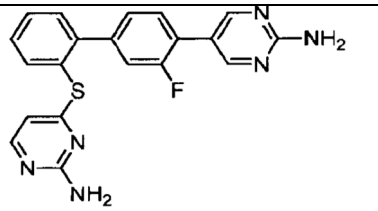
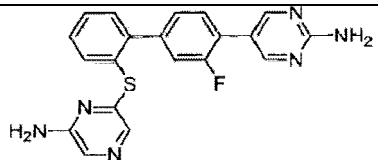
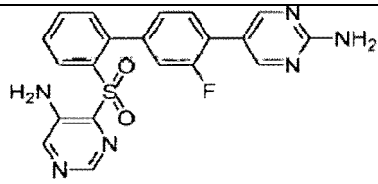
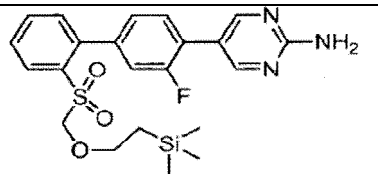
	**286**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**287**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-terc-butil-3'-fluoro-3-metilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**288**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluor-N-metilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**289**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**290**	5-[3-fluoro-2'-(piperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
	**291**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**292**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**293**	5-[2'-(terc-butilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
	**294**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-metilpropil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,

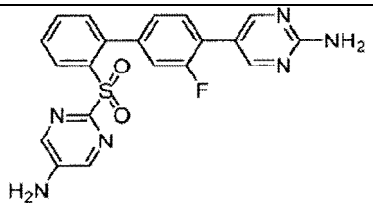
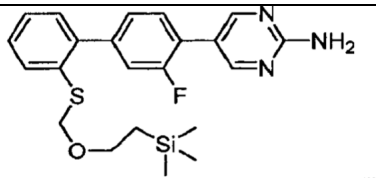
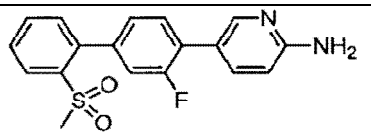
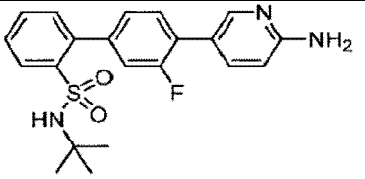
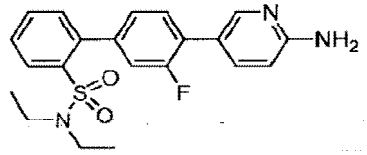
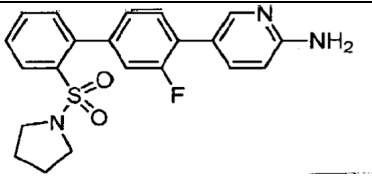
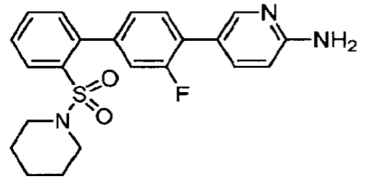
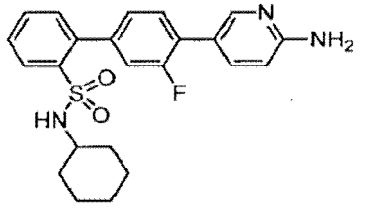
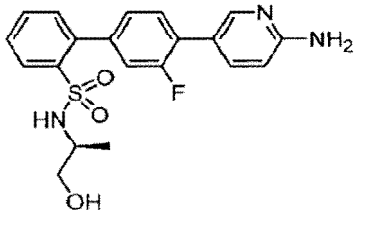
	**295**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-etil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**296**	4'-(2 -aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**297**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**298**	5-[3-fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
	**299**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluor-N,N-dimetilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**300**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N,N-dietil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**301**	5-[3-Fluoro-2'-(piperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
	**302**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**303**	5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,

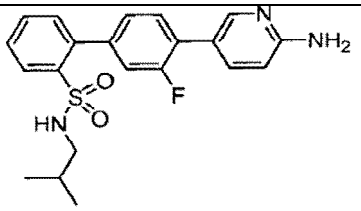
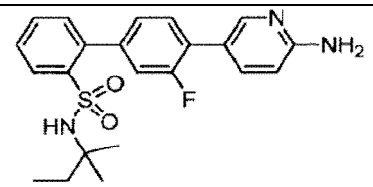
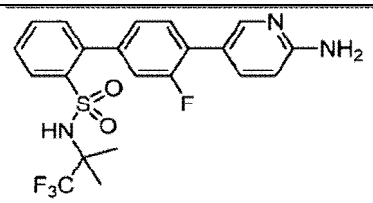
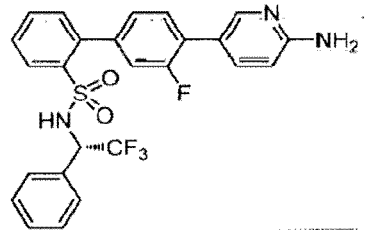
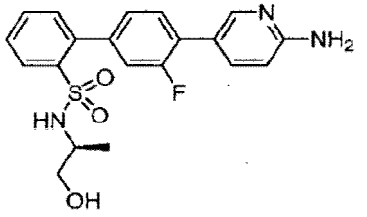
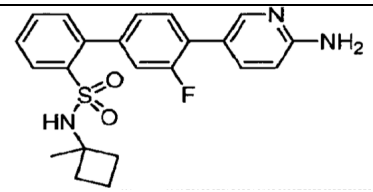
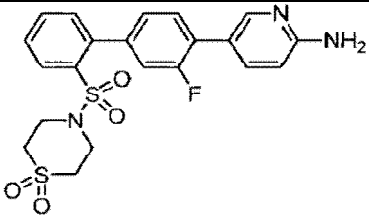
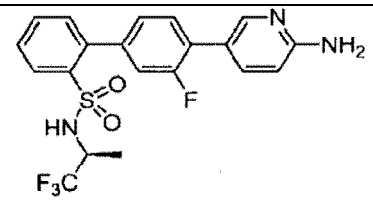
	**304**	5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
	**305**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(terc-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**306**	4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-ona sal de ácido trifluoroacético,
	**307**	*terc*-butil N-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-L-alaninato,
	**308**	N-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-L-alanina,
	**309**	N-[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirrolidin-1-sulfonamida,
	**310**	N-[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il] morfolina-4-sulfonamida,
	**311**	N '-[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N,N-dimetilsulfamida,

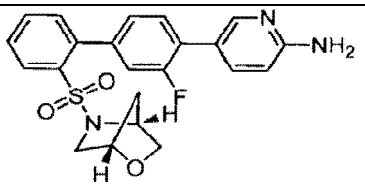
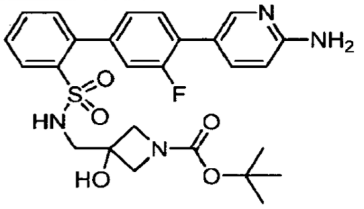
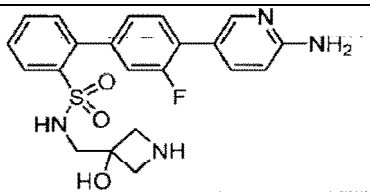
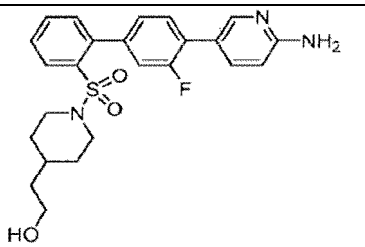
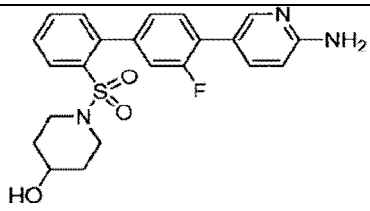
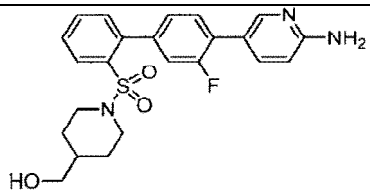
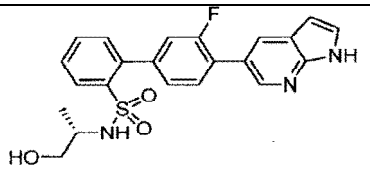
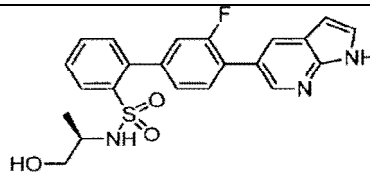
	**312**	5-(2'-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirimidin-2-amina,
	**313**	6-((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-2-tia-6-azaspiro[3.3]heptano 2,2-dióxido,
	**314**	1-((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)azetidina-3-carbonitril,
	**315**	1-((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-3-(trifluorometil)azetidin-3-ol,
	**316**	5-{2'-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]-3-fluorobif enilo-4-il}pirimidin-2-amina clorhidrato
	**317**	2-(((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)metil)quinazolina-4(3H)-ona,
	**318**	1-(3-((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona,
	**319**	5-(2'-{[3-(ciclohexilsulfonil)propil]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirimidin-2-amina,

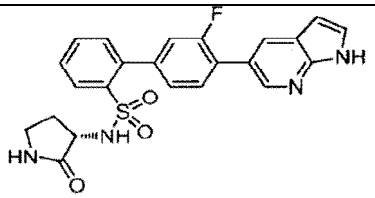
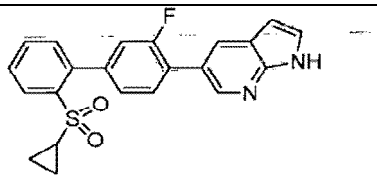
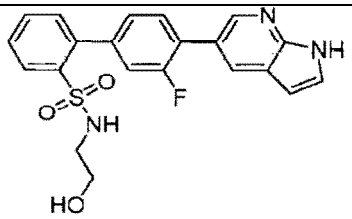
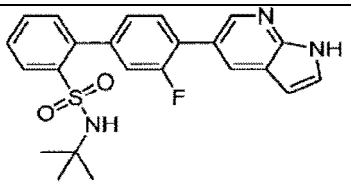
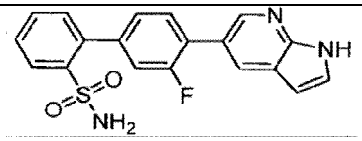
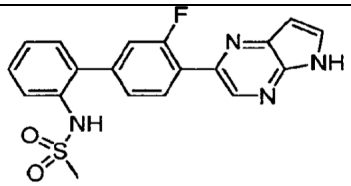
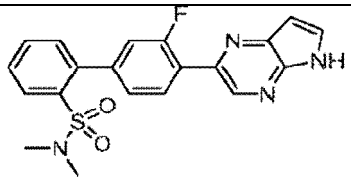
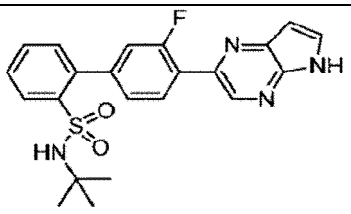
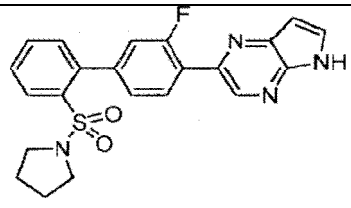
	**320**	5-{3-fluor-2'-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
	**321**	5-(2'-{[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5)il)metil]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirimidin-2-amina,
	**322**	*4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
	**323**	*5-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
	**324**	*4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-ona,
	**325**	*4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-metil-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
	**326**	*4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
	**327**	*4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-etil-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida,
	**328**	*5-{3-Fluoro-2'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)pirimidin-2-amina,
	**329**	5-{2'-[(5-Aminopirimidin-2-il)sulfanil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato,

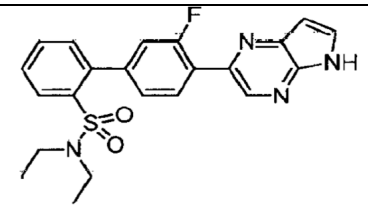
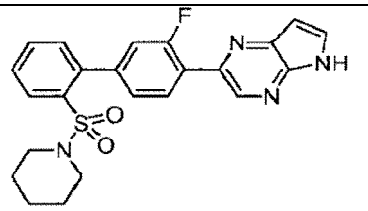
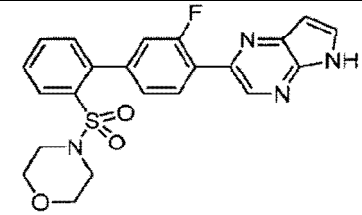
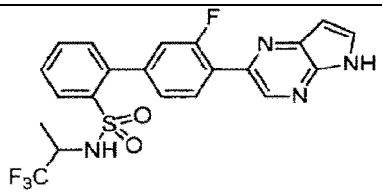
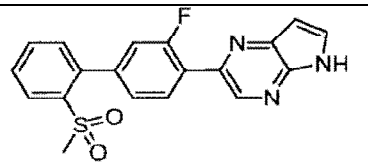
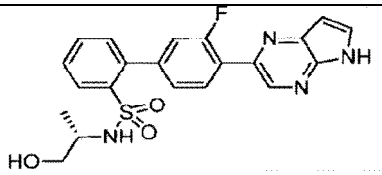
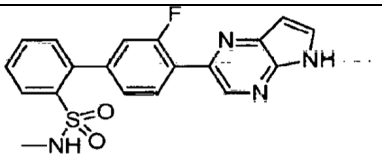
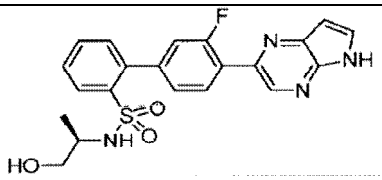
	**330**	5-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)sulfanil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato,
	**331**	5-{2'-[(5-Aminopirimidin-4-il)sulfanil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato,
	**332**	5-[3-fluoro-2'-(pirimidin-2-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina clorhidrato,
	**333**	5-[3-Fluoro-2'-(pirazin-2-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina clorhidrato,
	**334**	5-{2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)sulfanil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato,
	**335**	4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfanil}pirimidin-2-amina sal de formato,
	**336**	5-{2'-[(6-Aminopirazin-2-il)sulfanil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato,
	**337**	5-{2'-[(5-Aminopirimidin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina clorhidrato,
	**338**	5-[3-fluoro-2'-({[2-(trimetilsililo)etoxi]metil}sulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de formato,

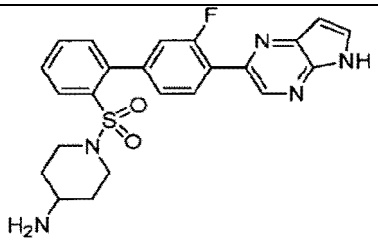
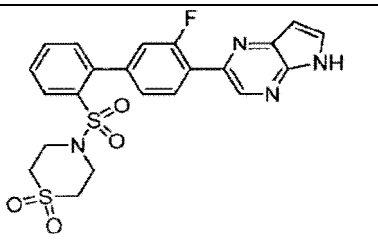
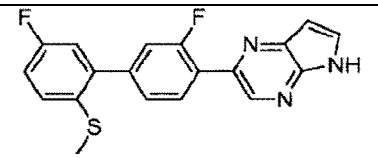
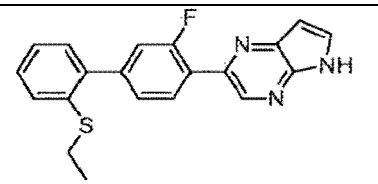
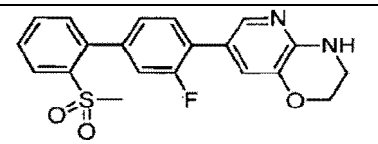
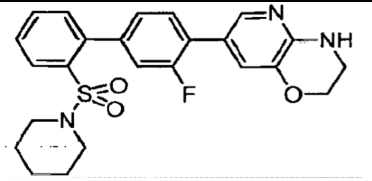
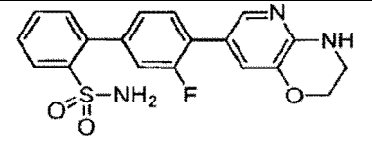
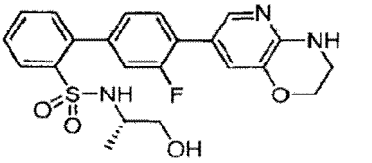
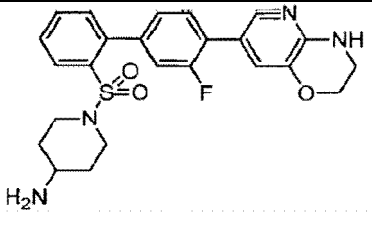
	**339**	5-{2'-[(5-Aminopirimidin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina clorhidrato,
	**340**	5-[3-Fluoro-2'-({[2-(trimetilsililo)etoxi]metil} sulfanil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
	**341**	5-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-amina,
	**342**	*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(terc-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**343**	*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-N,N-dietil-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**344**	*5-(3-fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-amina,
	**345**	*5-(3-fluoro-2'-(piperidin-1-ilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-amina,
	**346**	*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-N-ciclohexil-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**347**	*(S)-4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxipropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

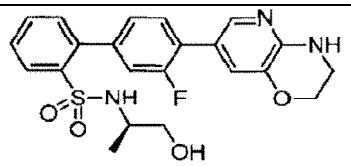
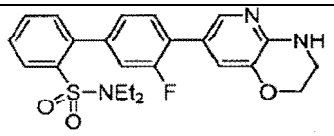
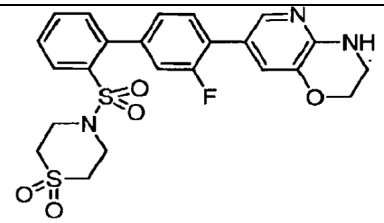
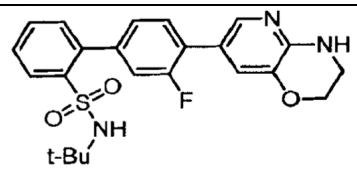
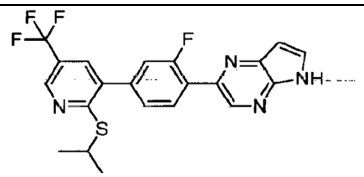
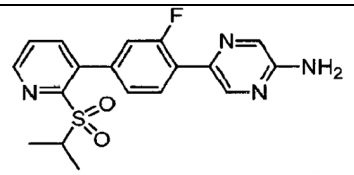
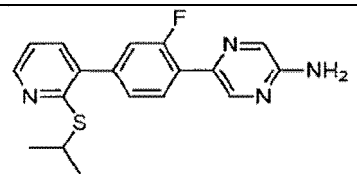
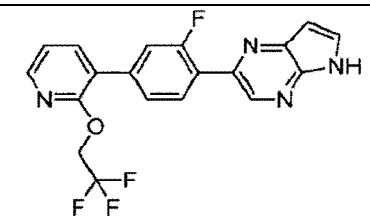
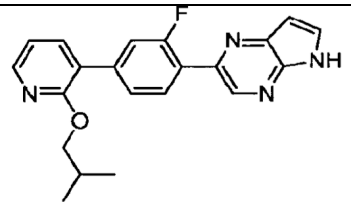
	**348**	*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**349**	*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(terc-pentil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**350**	*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**351**	*(S)-4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**352**	*(R)-4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxipropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**353**	*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(1-metilciclobutil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**354**	*4-((4'-(6-Aminopiridina-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)tiomorfolina 1,1-dióxido,
	**355**	*(S)-4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

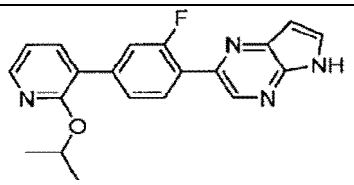
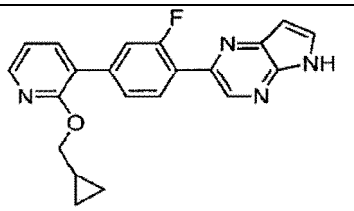
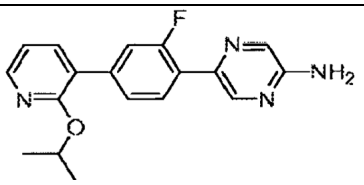
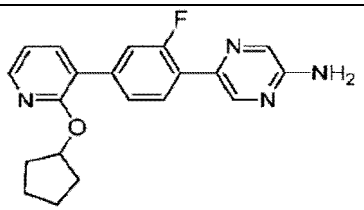
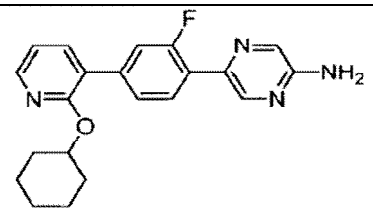
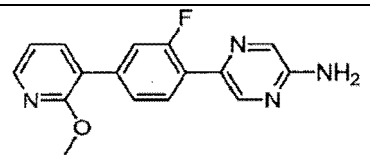
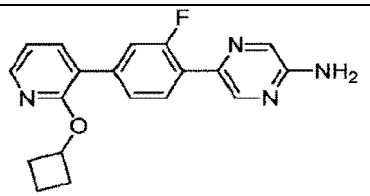
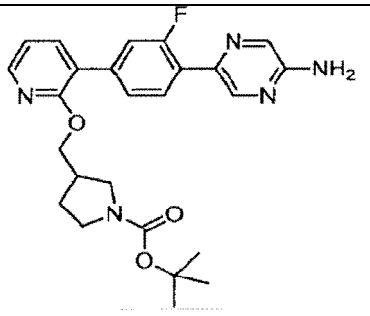
	**356**	*5-(2'-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-ilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-amina,
	**357**	*terc*-butil 3-((4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ilsulfonamido)metil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato,
	**358**	*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-((3-hidroxiacetidin-3-il)metil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**359**	*2-(1-((4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-4-il)etanol,
	**360**	*1-((4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-4-ol,
	**361**	*(1-((4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanol,
	**362**	*3'-Fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-4'-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**363**	*3'-Fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4'-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,

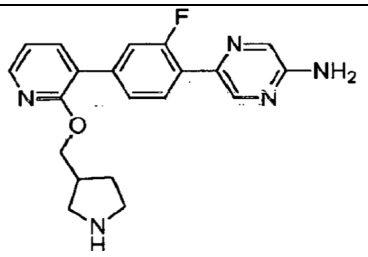
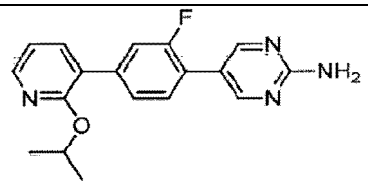
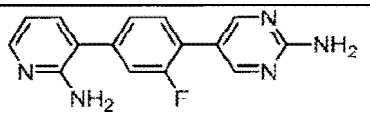
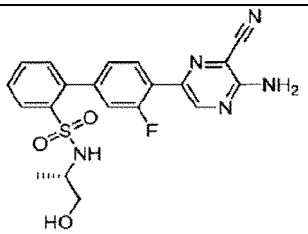
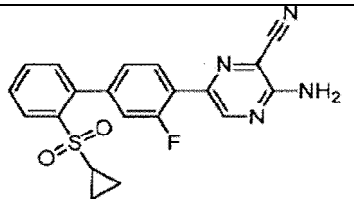
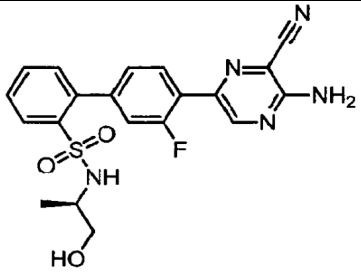
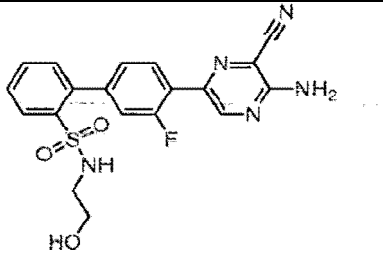
	**364**	*3'-Fluoro-N-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]-4'-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**365**	*5-[2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin,
	**366**	*3'-Fluoro-N-(2-hidroxietil)-4'-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**367**	*N-terc-butil-3'- Fluoro-4'-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**368**	*3'-Fluoro-4'-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**369**	*N-[3'-Fluoro-4'-(5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-2-il)bifenil-2-il]metanosulfonamida,
	**370**	*3'-Fluoro-N,N-dimetil-4'-(5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**371**	*N-terc-butil-3'-flúor-4'-(5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**372**	*2-[3-Fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazina,

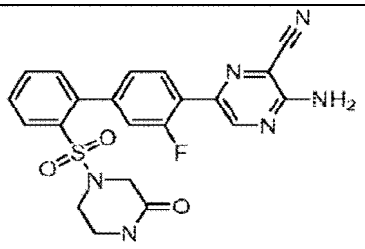
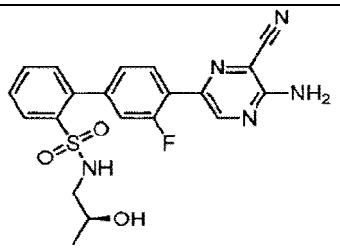
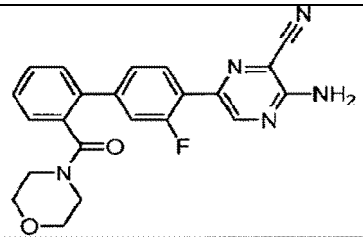
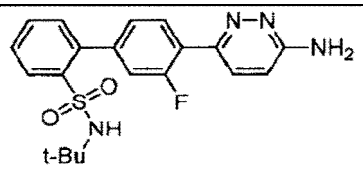
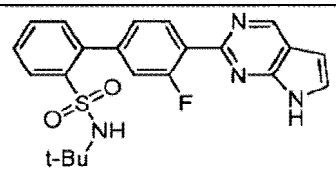
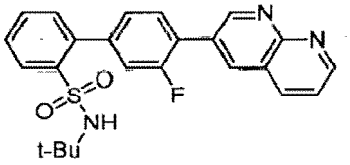
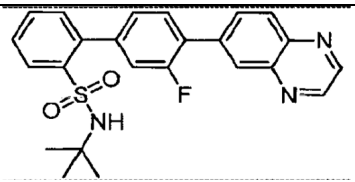
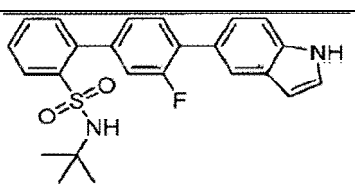
	**373**	*N,N-dietil-3'-fluoro-4'-(5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**374**	*2-[3-Fluoro-2'-(piperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazina,
	**375**	*2-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo [2,3-b]pirazina,
	**376**	*3'-fluoro-4'-(5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-2-il)-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida,
	**377**	*2-[3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina,
	**378**	*3'-Fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4'-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**379**	*3'-Fluoro-N-metil-4'-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**380**	*3'-Fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-4'-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,

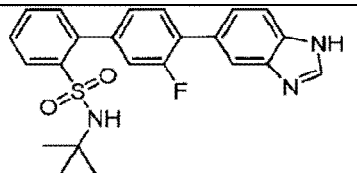
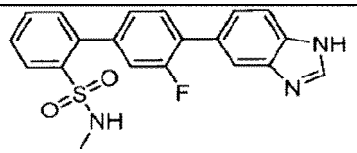
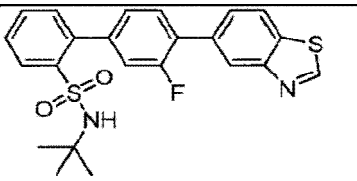
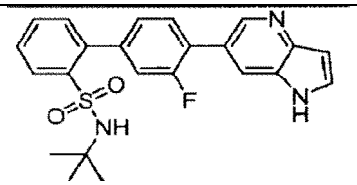
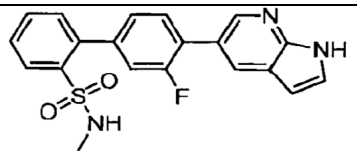
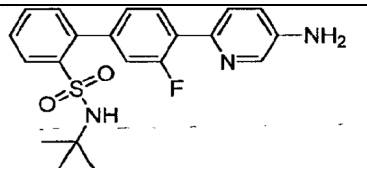
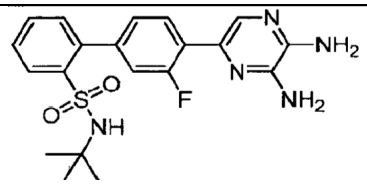
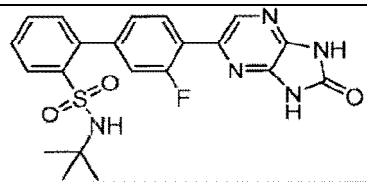
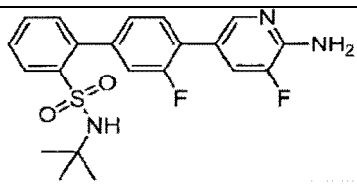
	**381**	*1-{[3'-Fluoro-4'-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)bifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-amina,
	**382**	*2-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina,
	**383**	*2-[3,5'-difluoro-2'-(metilsulfanil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina,
	**384**	*2-[2'-(etilsulfanil)-3-fluorobifenil-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina,
	**385**	*7-[3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin,
	**386**	*7-[3-Fluoro-2'-(piperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin,
	**387**	*4'-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**388**	*4'-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
	**389**	*1-{[4'-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-amina,

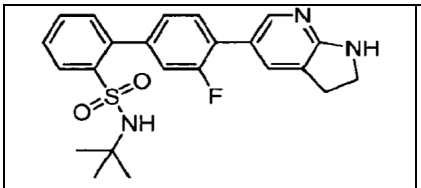
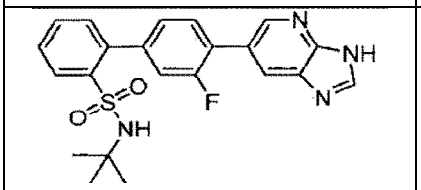
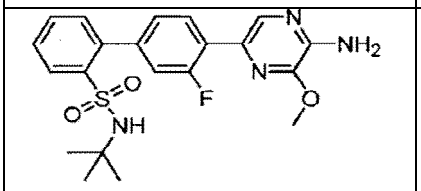
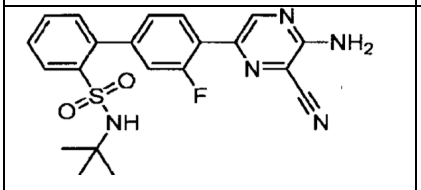
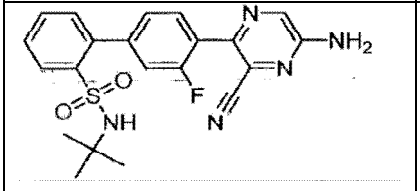
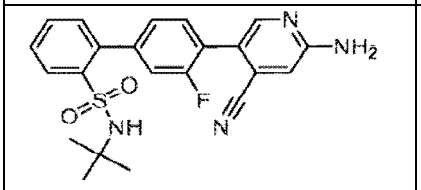
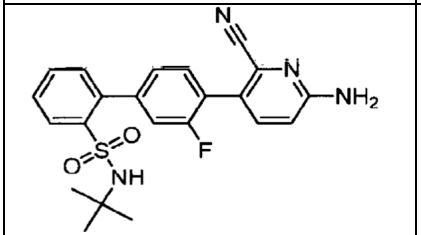
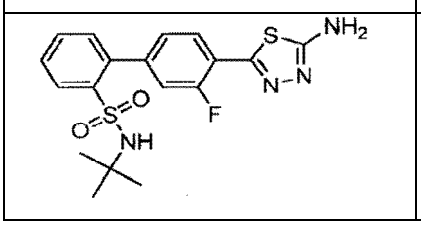
	**390**	*4'-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
	**391**	*4'-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N,N-dietil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**392**	*7-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}-3,4-dihidro-2*H*-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin,
	**393**	*N-terc-butil-4'-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**394**	*2-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfanil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}fenil)-5H-pirrolo [2,3 - b]pirazina,
	**395**	5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina,
	**396**	5-(2-Fluoro-4-{2)-[(1-metiletil)sulfanil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina,
	**397**	*2-{2-Fluoro-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]fenil}-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina,
	**398**	*2-{2-Fluoro-4-[2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]fenil}-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina,

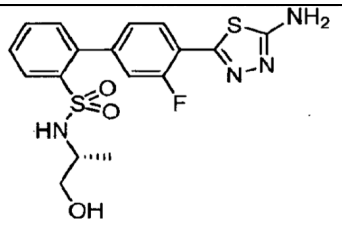
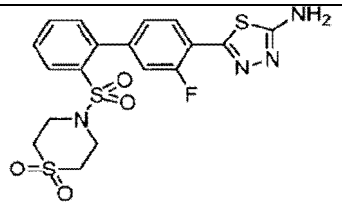
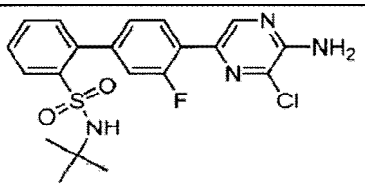
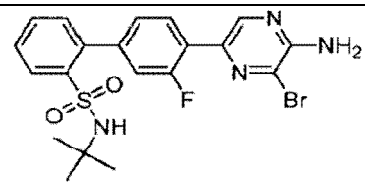
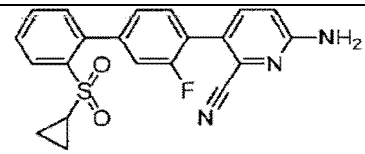
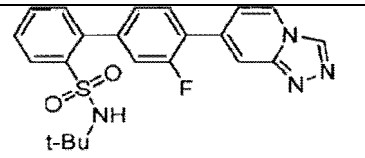
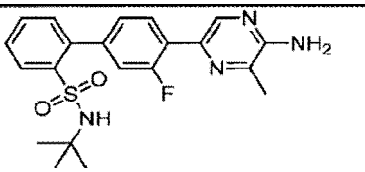
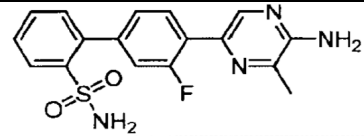
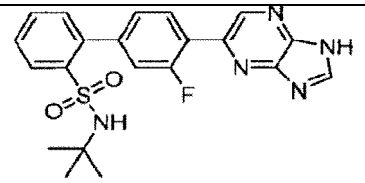
	**399**	*2-{2-Fluoro-4-[2-(1-metiletoxi)piridin-3-il]fenil}-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina,
	**400**	*2-{4-[2-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-2-fluorofenil}-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina,
	**401**	5-{2-Fluoro-4-[2-(1-metiletoxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina,
	**402**	5-{4-[2-(ciclopentilxi)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina,
	**403**	5-{4-[2-(ciclohexilxi)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina,
	**404**	5-[2-Fluoro-4-(2-metoxipiridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina,
	**405**	5-{4-[2-(Ciclobutilxi)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina,
	**406**	3-[({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butil,

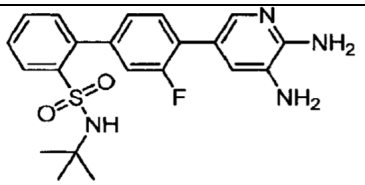
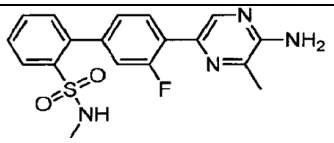
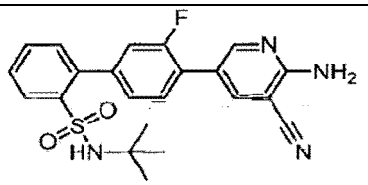
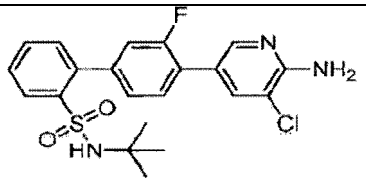
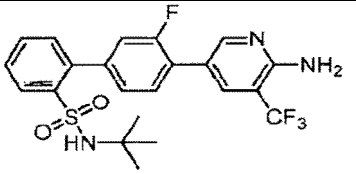
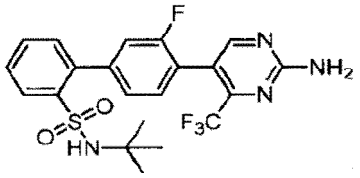
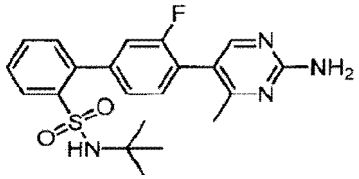
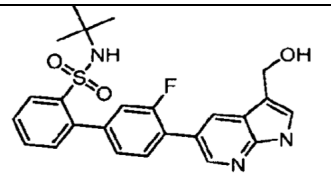
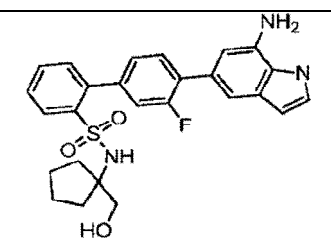
	**407**	5-{2-Fluoro-4-[2-(pirrolidin-3-ilmetoxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina,
	**408**	5-{2-Fluoro-4-[2-(1-metiletoxi)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina,
	**409**	5-[4-(2-aminopiridin-3-il)-2-fluorofenil]pirimidin-2-amina,
	**410**	4'-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
	**411**	3-Amino-6-[2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazina-2-carbonitril,
	**412**	4'-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
	**413**	4'-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida,

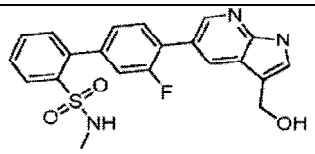
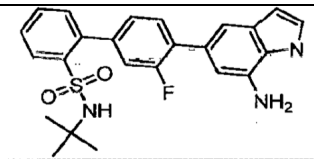
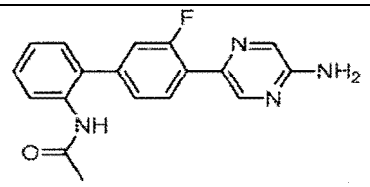
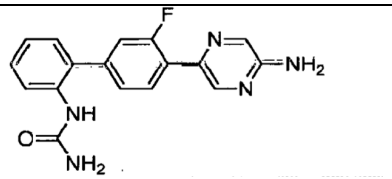
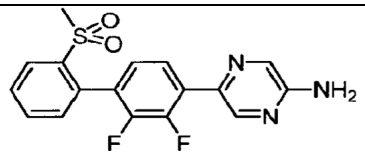
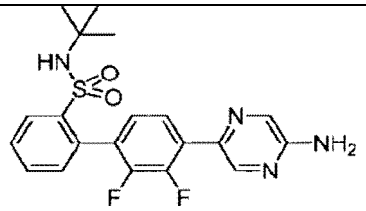
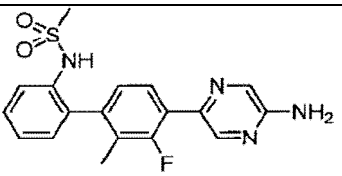
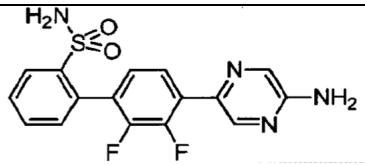
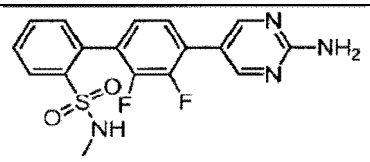
	**414**	3-Amino-6-{3-fluoro-2'-[(3-oxopiperazina-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirazina-2-carbonitril,
	**415**	4'-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida,
	**416**	3-amino-6-[3-fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]pirazina-2-carbonitril,
	**417**	4'-(6-Aminopiridazin-3-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**418**	*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**419**	*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(1,8-naftiridin-3-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**420**	*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-quinoxalin-6-ilbifenil-2-sulfonamida,
	**421**	*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(1H-indol-5-il)bifenil-2-sulfonamida,

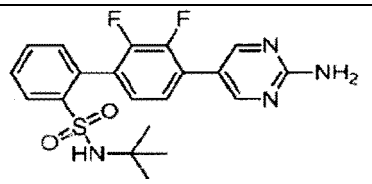
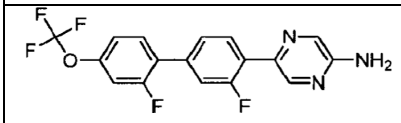
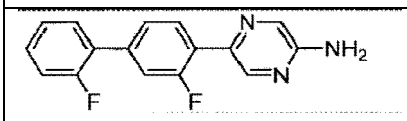
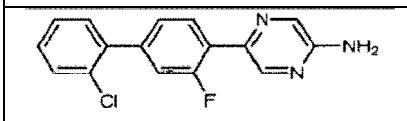
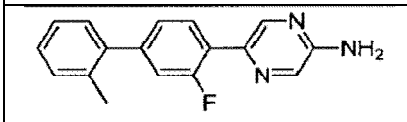
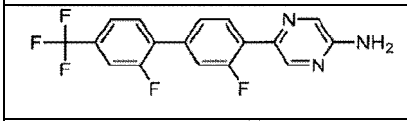
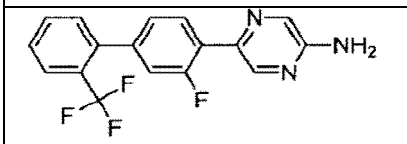
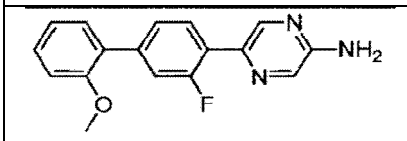
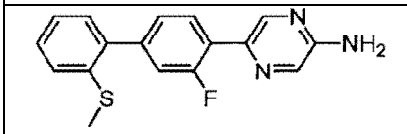
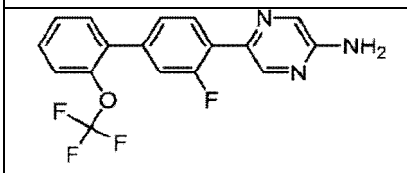
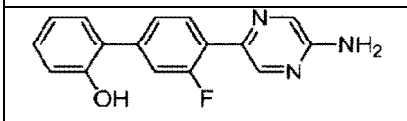
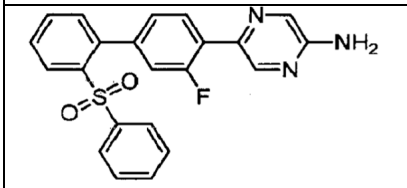
	**422**	*4'-(1H-Bencimidazol-5-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**423**	*4'-(1H-Bencimidazol-5-il)-3'-fluoro-N-metilbifenil-2-sulfonamida,
	**424**	*4'-(1,3-benzotiazol-5-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**425**	*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**426**	*3'-fluoro-N-metil-4'-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**427**	*4'-(5-Aminopiridin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**428**	*N-terc-butil-4'-(5,6-diaminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**429**	*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**430**	*4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,

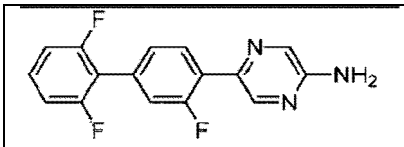
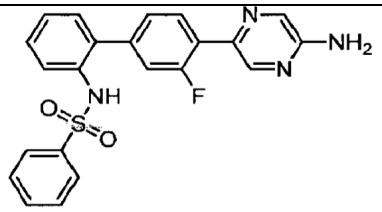
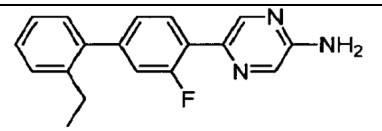
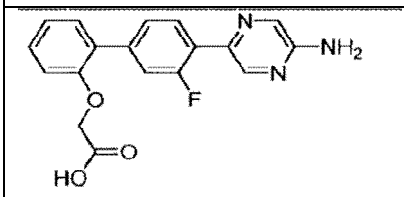
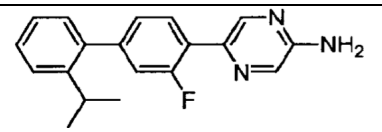
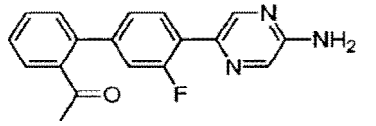
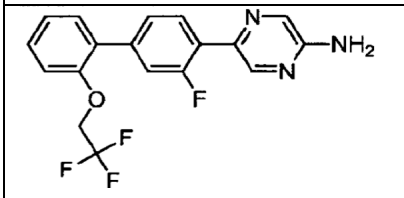
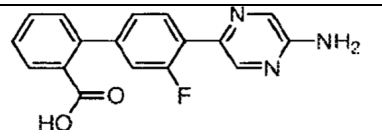
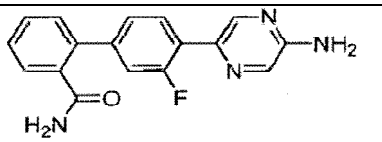
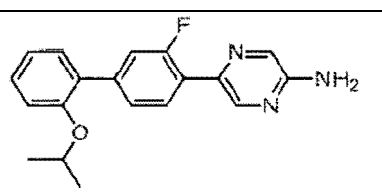
	**431**	*N-terc-butil-4'-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**432**	*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(3H-imidazo [4,5-b]piridin-6-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**433**	4'-(5-Amino-6-metoxipirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**434**	4'-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**435**	4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**436**	*4'-(6-Amino-4-cianopiridin-3)-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**437**	*4'-(6-Amino-2-cianopiridin-3-il)-N-(terc-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**438**	*4'-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-(terc-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

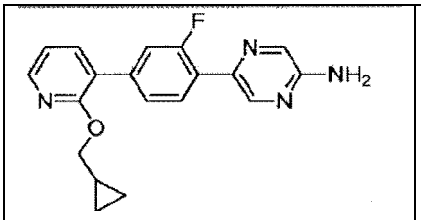
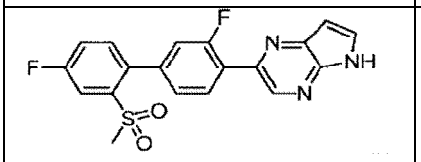
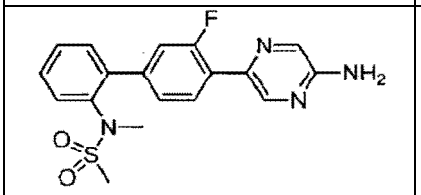
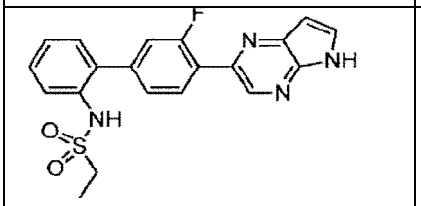
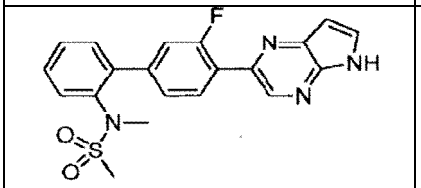
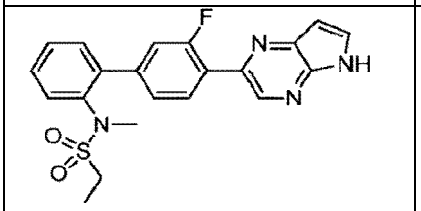
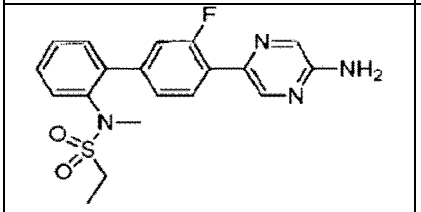
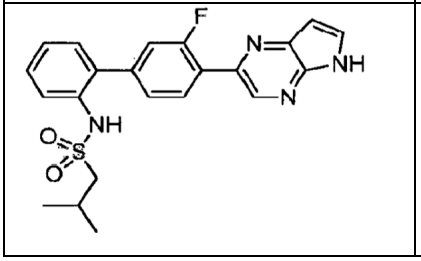
	**439**	*(R)-4'-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxipropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
	**440**	*4-((4'-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)tiomorfolina 1,1-dióxido,
	**441**	*4'-(5-Amino-6-cloropirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**442**	*4'-(5-Amino-6-bromopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**443**	*6-Amino-3-(2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il) picolinonitril,
	**444**	*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-[1,2,4]triazolo [4,3-a]piridin-7-ilbifenil-2-sulfonamida,
	**445**	4'-(5-Amino-6-metilpirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**446**	*4'-(5-Amino-6-metilpirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**447**	*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(1H-imidazo [4,5-b]pirazin-5-il)bifenil-2-sulfonamida,

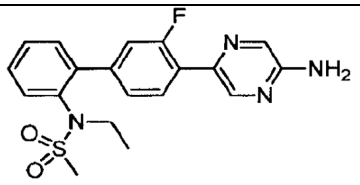
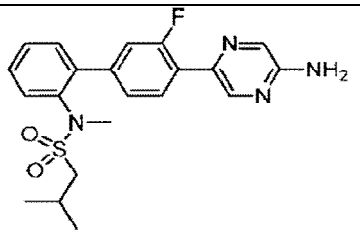
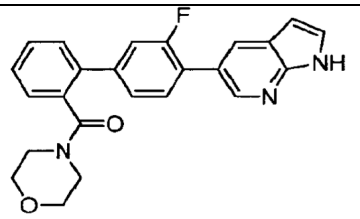
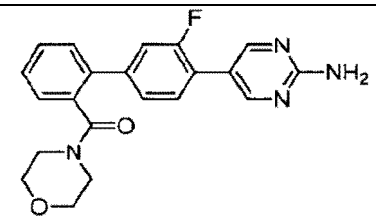
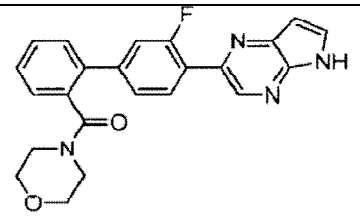
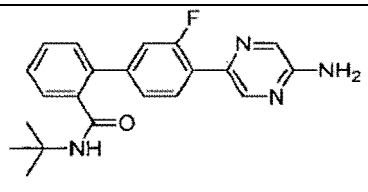
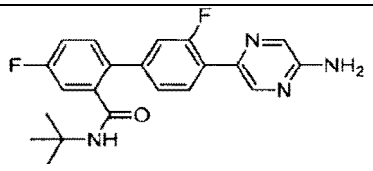
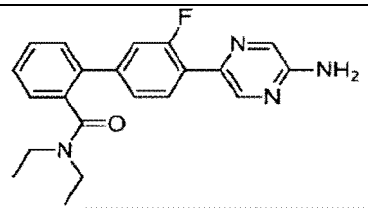
	**448**	N-terc-butil-4'-(5,6-diaminopiridin-3-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**449**	4'-(5-Amino-6-metilpirazin-2-il)-3'-Fluoro-N-metilbifenil-2-sulfonamida,
	**450**	*4'-(6-Amino-5-cianopiridin-3-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**451**	*4'-(6-Amino-5-cloropiridin-3-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**452**	4'-[6-Amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**453**	*4'-[2-amino-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-N-terc-butil-3'- ácido fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**454**	*4'-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**455**	*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-[3-(hidroximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]bifenil-2-sulfonamida,
	**456**	*4'-(7-Amino-1H-indol-5-il)-3'-fluoro-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]bifenil-2-sulfonamida,

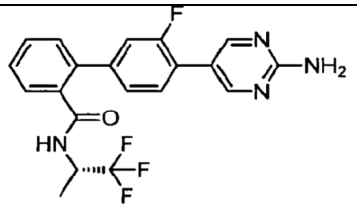
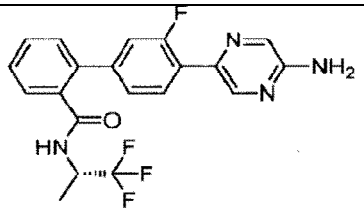
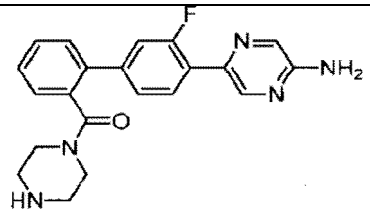
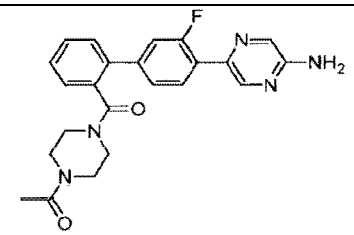
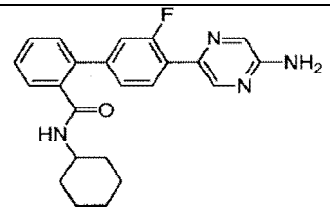
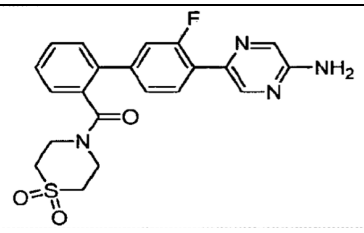
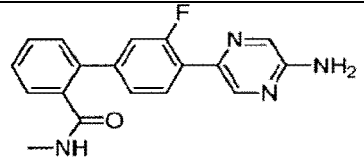
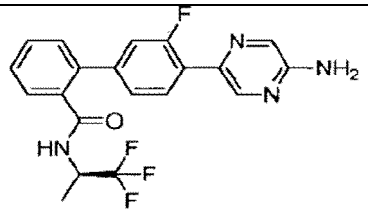
	**457**	*3'-Fluoro-4'-[3-(hidroximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N-metilbifenil-2-sulfonamida,
	**458**	*4'-(7-Amino-1H-indol-5-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**459**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]acetamida,
	**460**	1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]urea,
	**461**	5-[2,3-difluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**462**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-2',3'-difluorobifenil-2-sulfonamida,
	**463**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-2'-metilbifenil-2-il]metanosulfonamida,
	**464**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-2',3'-difluorobifenil-2-sulfonamida,
	**465**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-2',3'-difluoro-N-metilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,

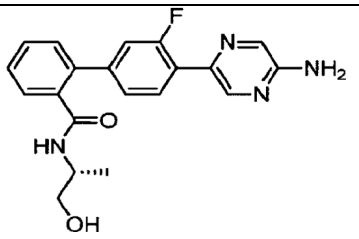
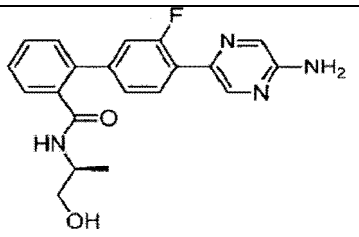
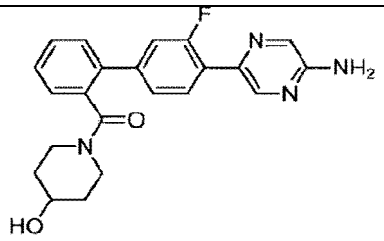
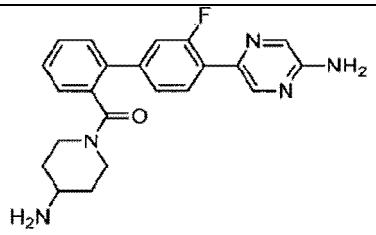
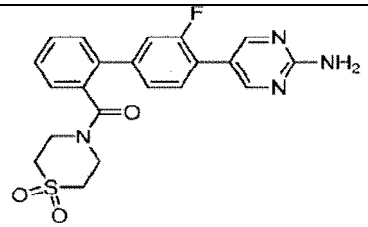
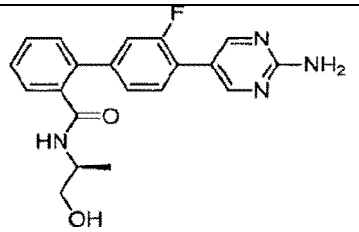
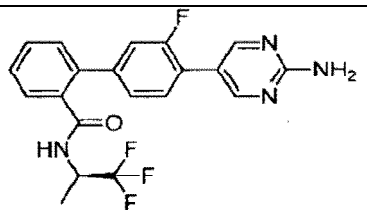
	**466**	4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-N-terc-butil-2',3'-difluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
	**467**	*5-[2',3-difluoro-4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pirazina 2-amina,
	**468**	5-(2',3-difluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
	**469**	5-(2'-Cloro-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
	**470**	5-(3-Fluoro-2'-metilbifenil-4-il)pirazin-2-amina,
	**471**	*5-[2',3-difluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**472**	5-[3-fluoro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**473**	5-(3-Fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)pirazin-2-amina,
	**474**	5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfanil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**475**	5-[3- Fluoro-2'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**476**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-ol,
	**477**	5-[3-Fluoro-2'-(fenilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,

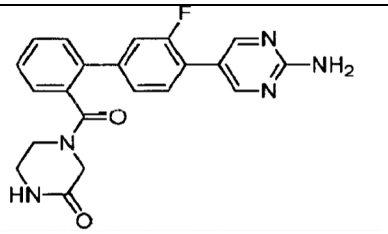
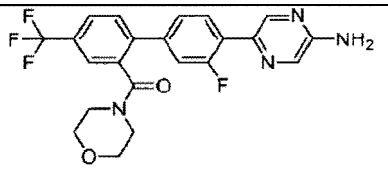
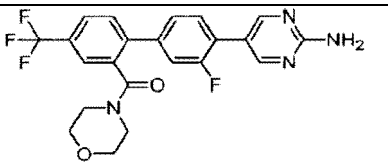
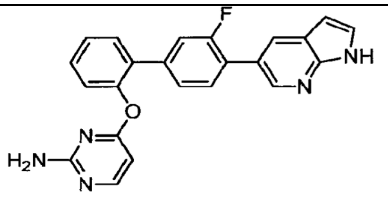
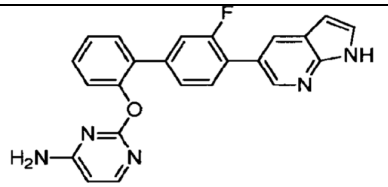
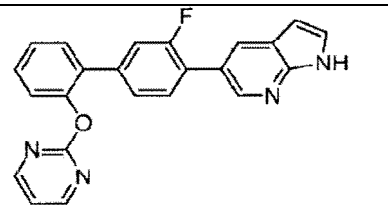
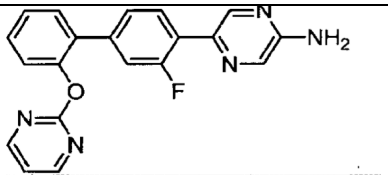
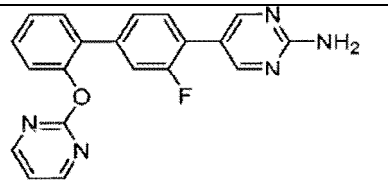
	**478**	*5-(2',3,6'-trifluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
	**479**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] bencenosulfonamida,
	**480**	5-(2'-etil-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
	**481**	{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}ácido acético,
	**482**	5-[3-fluoro-2'-(1-metiletil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**483**	1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]etanona,
	**484**	5-[3-fluoro-2'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**485**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-ácido carboxílico,
	**486**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-carboxamida,
	**487**	5-[3-fluoro-2'-(1-metiletoxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,

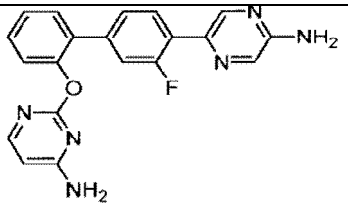
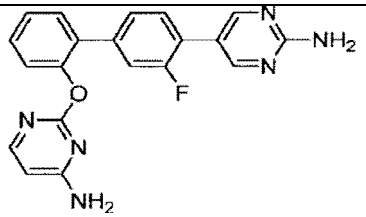
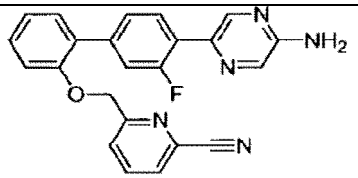
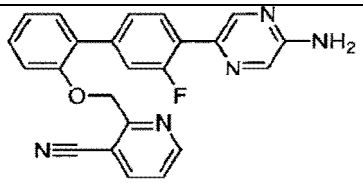
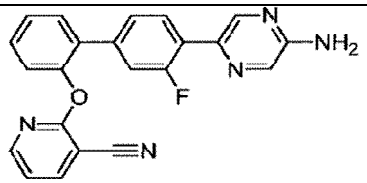
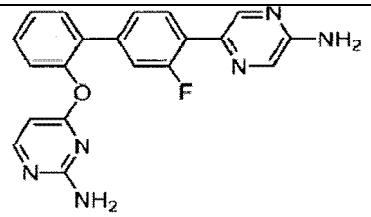
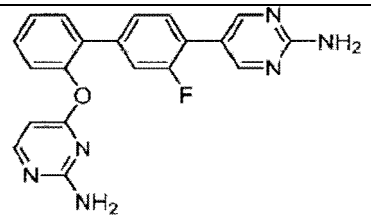
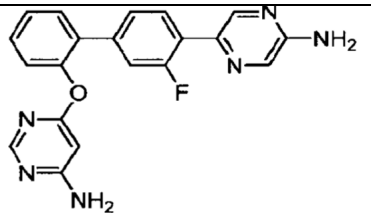
	**488**	5-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina,
	**489**	*2-[3,4'-Difluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina,
	**490**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-metilmetanosulfonmida,
	**491**	*N-[3'-Fluoro-4'-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)bifenil-2-il]etanosulfonamida,
	**492**	*N-[3'-Fluoro-4'-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)bifenil-2-il]-N-metil metanosulfonamida,
	**493**	*N-[3'-Fluoro-4'-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)bifenil-2-il]-N-metiletanosulfonamida,
	**494**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-metiletanosulfonamida,
	**495**	*N-[3'-Fluoro-4'-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)bifenil-2-il]-2-metilpropano-1-sulfonamida,

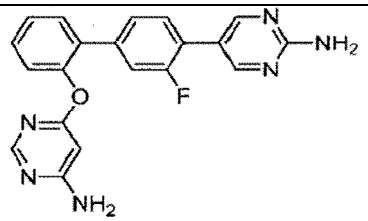
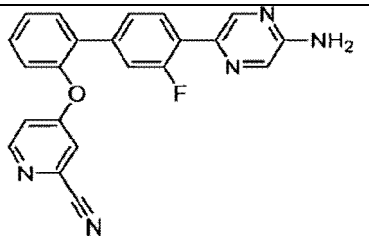
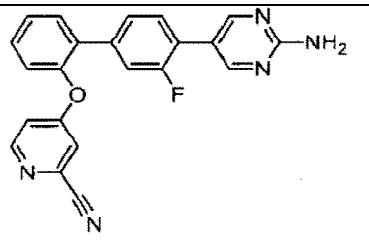
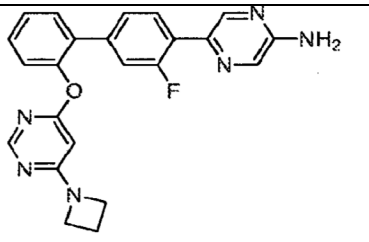
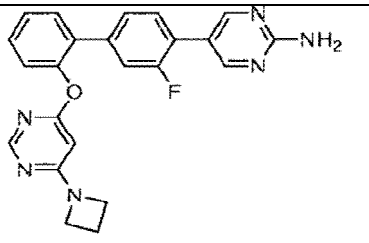
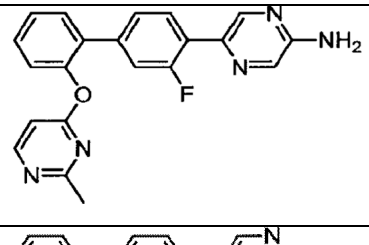
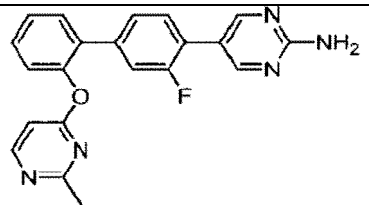
	**496**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-etilmetanosulfonamida
	**497**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N,2-dimetilpropano-1-sulfonamida,
	**498**	*5-[3-Fluoro-2'-(morfolin 4-ilcarbonil)bifenil-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin,
	**499**	5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
	**500**	*2-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina,
	**501**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-carboxamida,
	**502**	*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3',4-difluorobifenil-2-carboxamida,
	**503**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N,N-dietil-3'-fluorobifenil-2-carboxamida,

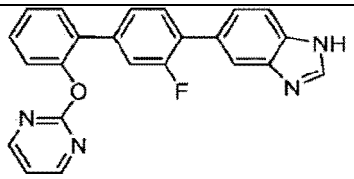
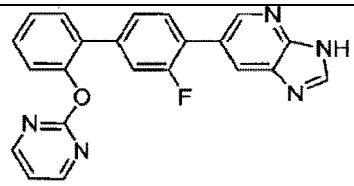
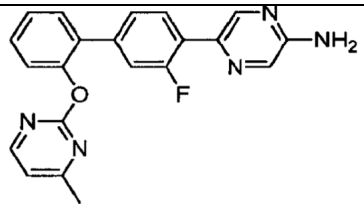
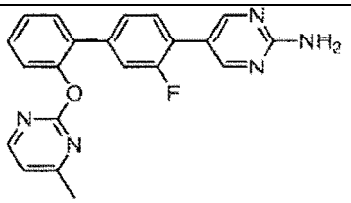
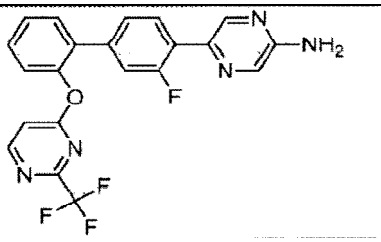
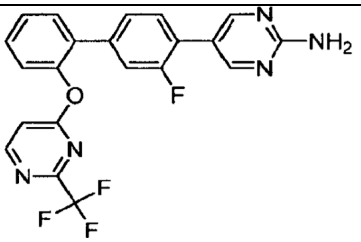
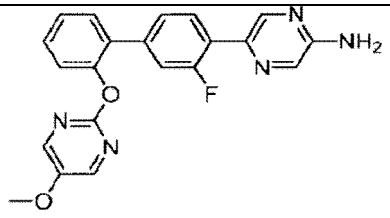
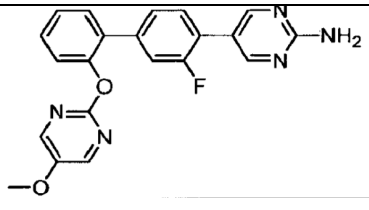
	**504**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
	**505**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
	**506**	5-[3-Fluoro-2'-(piperazin-1-ilcarbonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**507**	5-{2'-[(4-acetilpiperazin-1-il) carbonilo]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**508**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclohexil-3'-fluorobifenil-2-carboxamida,
	**509**	5-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**510**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-metilbifenil-2-carboxamida,
	**511**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,

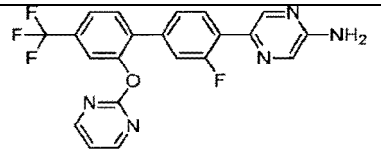
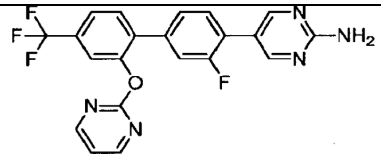
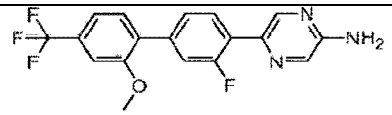
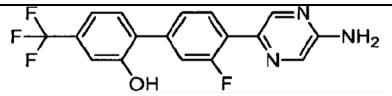
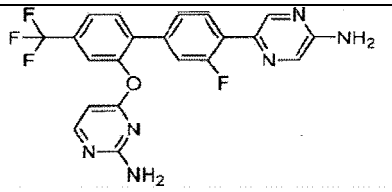
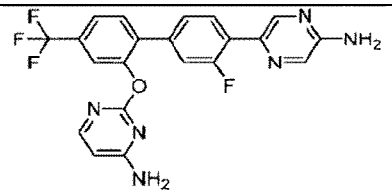
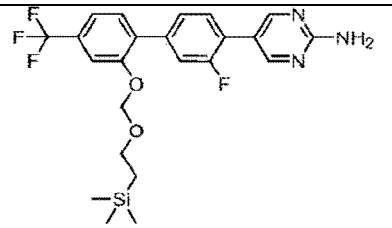
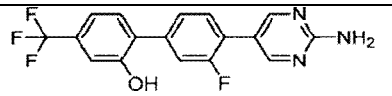
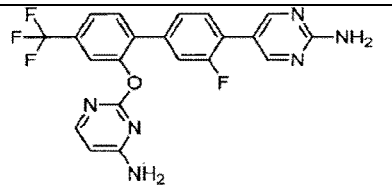
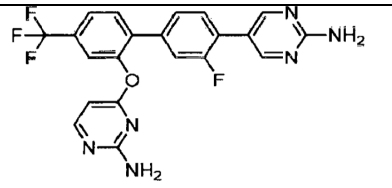
	**512**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
	**513**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
	**514**	1-{[4'-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] carbonilo}piperidin-4-ol,
	**515**	5-{2'-[(4-Aminopiperidin-1-il) carbonilo]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**516**	5-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il} pirimidin-2-amina,
	**517**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
	**518**	4'-(2-aminopirimidin-5-il))-3'-fluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,

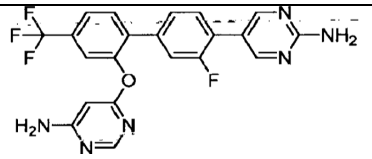
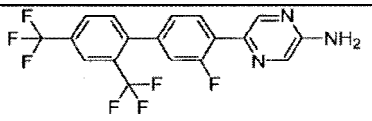
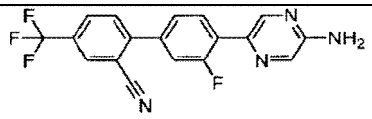
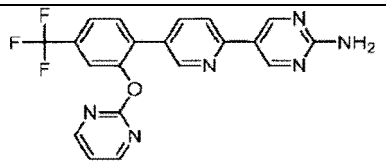
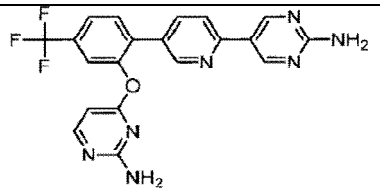
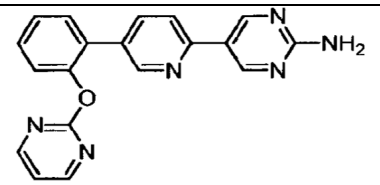
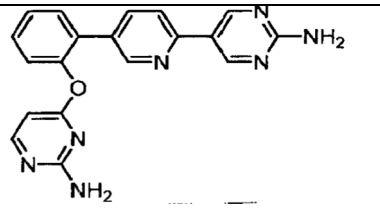
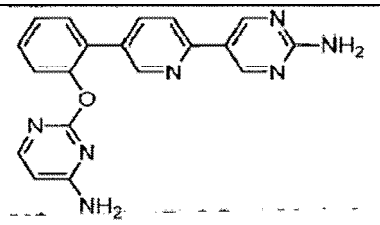
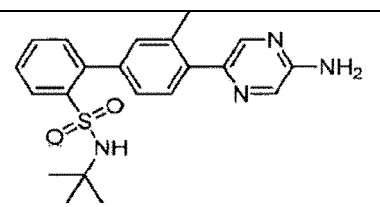
	**520**	4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il] carbonilo}piperazin-2-ona
	**521**	*5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**522**	*5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
	**523**	*4-{[3'-Fluoro-4'-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)bifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina,
	**524**	*2-{[3'-Fluoro-4'-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)bifenil-2-il]oxi}pirimidin-4-amina,
	**525**	*5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin,
	**526**	5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**527**	5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,

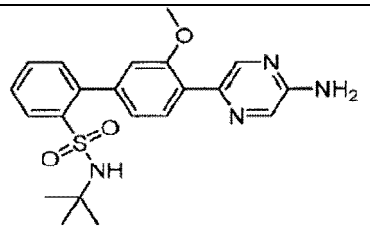
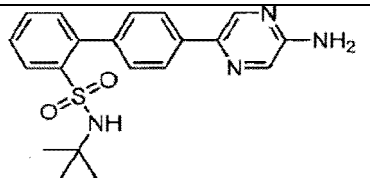
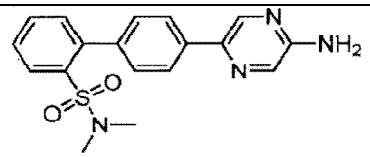
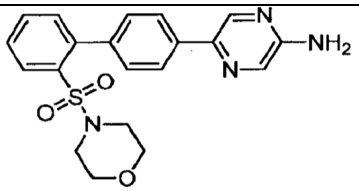
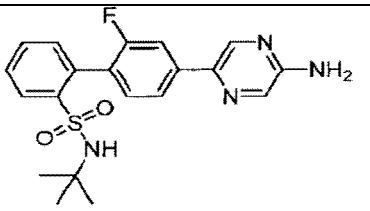
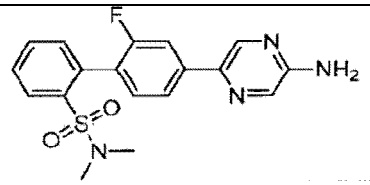
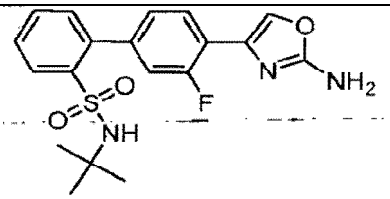
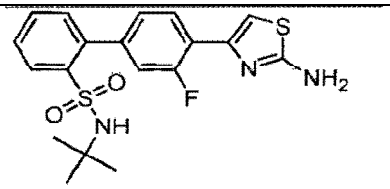
	**528**	2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-4-amina,
	**529**	5-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
	**530**	6-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}metil)piridin-2-carbonitril,
	**531**	2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}metil)piridin-3carbonitril,
	**532**	2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxilpiridina-3-carbonitril,
	**533**	4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina,
	**534**	4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina,
	**535**	6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-4-amina,

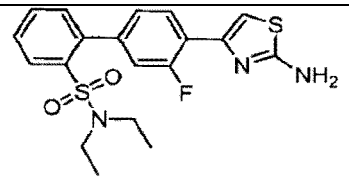
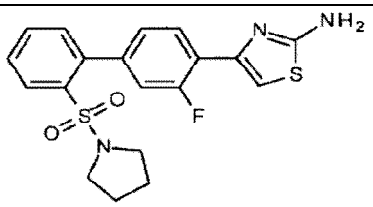
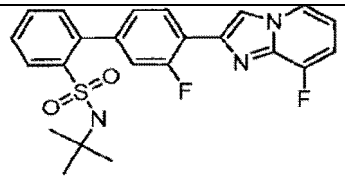
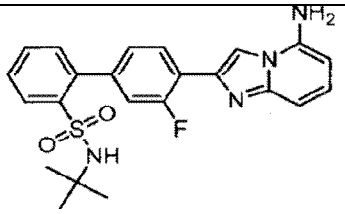
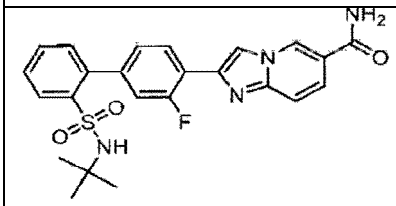
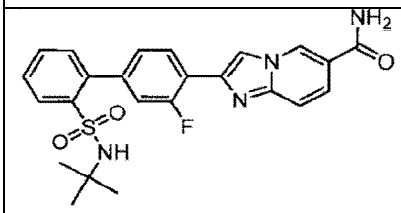
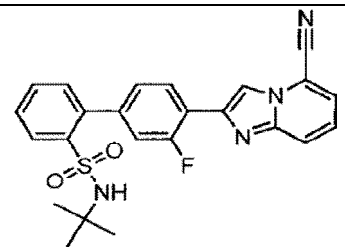
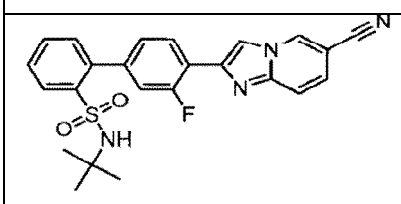
	**536**	5-{2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
	**537**	4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi} piridin-2-carbonitril,
	**538**	4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi} piridin-2-carbonitril,
	**539**	5-{2'-[(6-azetidin-1-ilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**540**	5-{2'-[(6-azetidin-1-ilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
	**541**	5-{3-flúoR$_{2'}$-[(2-metilpirimidin-4-il)oxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**542**	5-{3-Fluoro-2'-[(2-metilpirimidin-4-il)oxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,

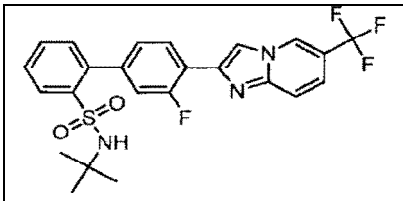
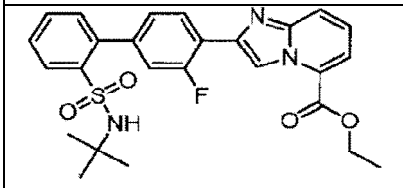
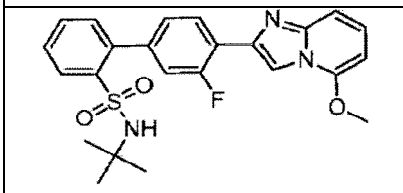
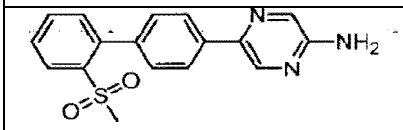
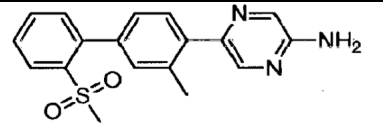
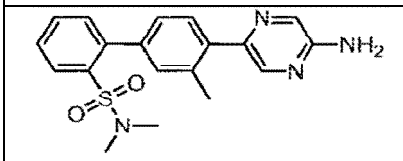
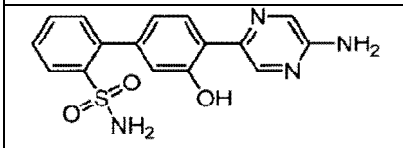
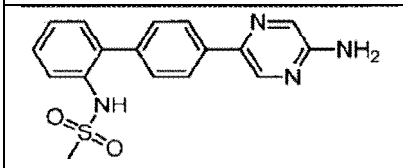
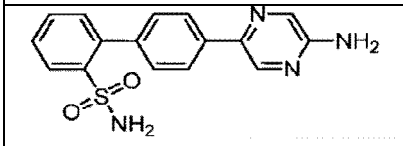
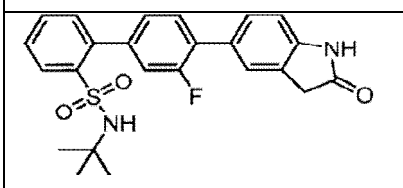
	**543**	*5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]-1H-bencimidazol,
	**544**	*6-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]-3H-imidazo [4,5-b]piridin,
	**545**	5-{3-fluoro-2'-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**546**	5-{3-fluoro-2'-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
	**547**	5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
	**548**	5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina,
	**549**	5-{3-Fluoro-2'-[(5-metoxipirimidin-2-il)oxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
	**550**	5-{3-Fluoro-2'-[(5-metoxipirimidin-2-il)oxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,

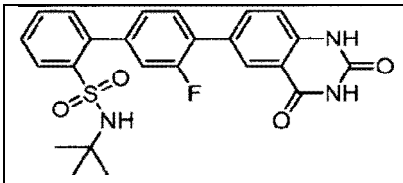
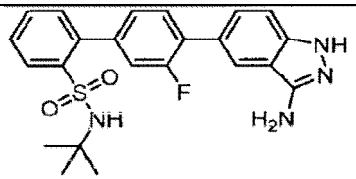
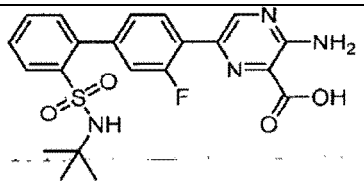
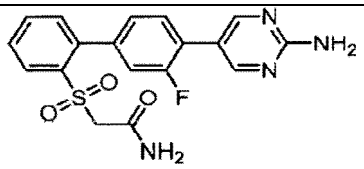
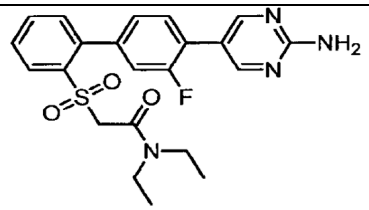
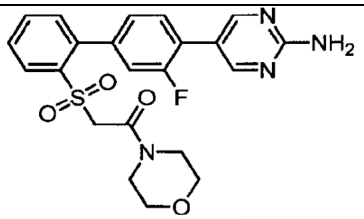
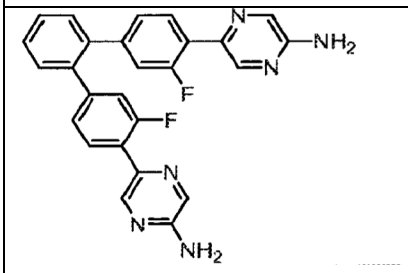
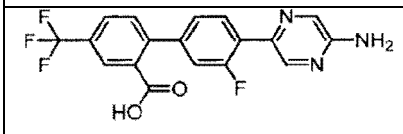
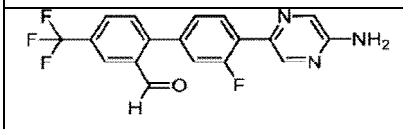
	**551**	*5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**552**	*5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
	**553**	*5-[3-fluoro-2'-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazina-2-amina,
	**554**	*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-ol,
	**555**	*4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina,
	**556**	*2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]oxi}pirimidin-4-amina,
	**557**	*5-[3-Fluoro-4'-(trifluorometil)-2'-{[2-(trimetilsililo)etoxi]metoxi}bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
	**558**	*4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-ol,
	**559**	*5-{2'-[(4-Minopirimidin-2-il)oxi]-3-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
	**560**	*4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina,

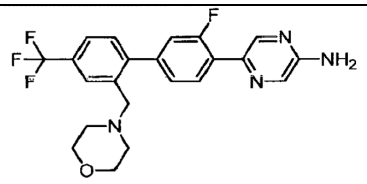
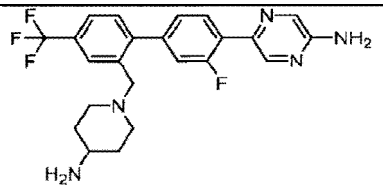
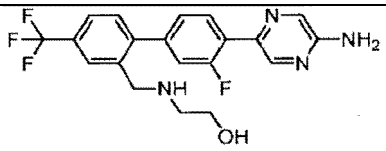
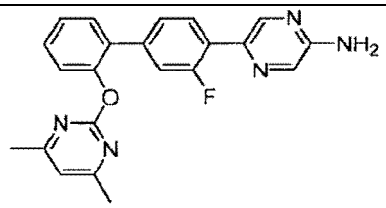
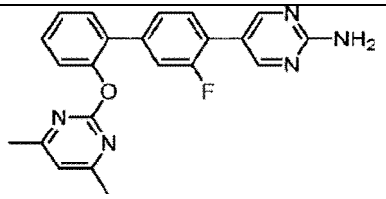
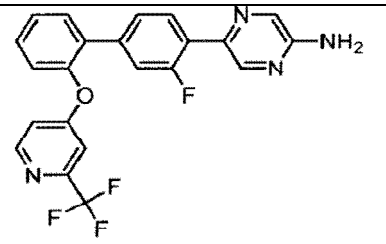
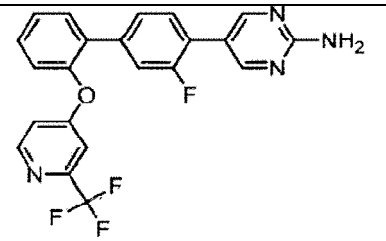
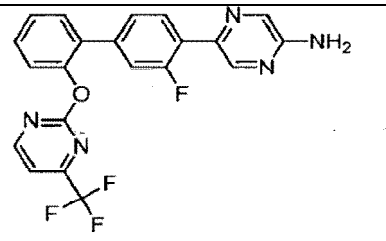
	**561**	*5-{2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)oxi]-3-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
	**562**	*5-[3-fluoro-2',4'-bis(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**563**	*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbonitril,
	**564**	*5-{5-[2-(Pirimidin-2-iloxi)-4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina,
	**565**	*4-{2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-5-(trifluorometil) fenoxi}pirimidin-2-amina,
	**566**	5-{5-[2-(pirimidin-2-iloxi)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina,
	**567**	4-{2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il] fenoxi}pirimidin-2-amina,
	**568**	5-(5-{2-[(4-aminopirimidin-2-il))oxi]fenil} piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
	**569**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-metilbifenil-2-sulfonamida,

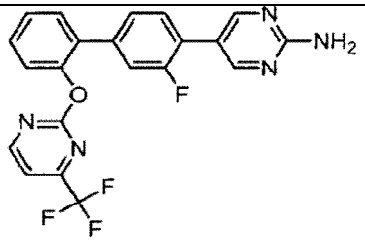
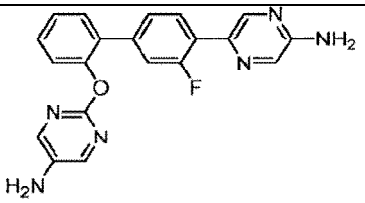
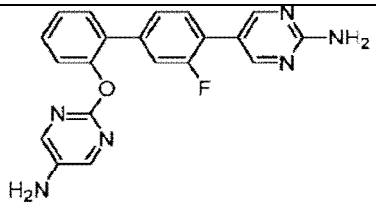
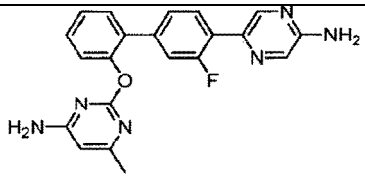
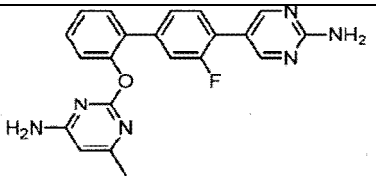
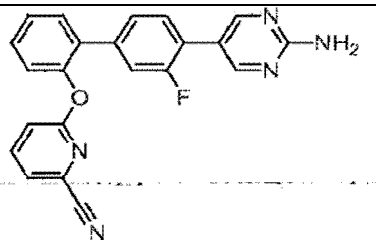
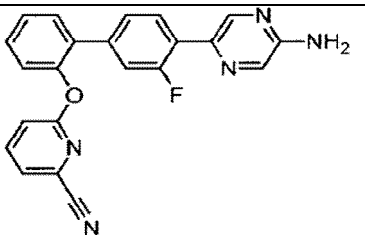
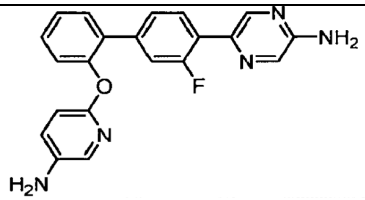
	**570**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-metoxibifenil-2-sulfonamida,
	**571**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butilbifenil-2-sulfonamida,
	**572**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N,N-dimetilbifenil-2-sulfonamida,
	**573**	5-[2'-(Morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
	**574**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-2'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**575**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-2'-fluoro-N,N-dimetilbifenil-2-sulfonamida,
	**576**	*4'-(2-amino-1,3-oxazol-4-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**577**	*4'-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,

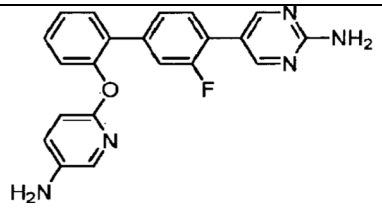
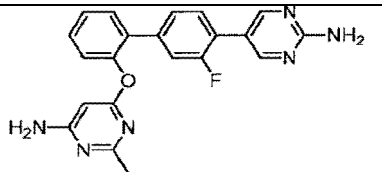
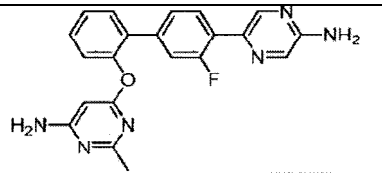
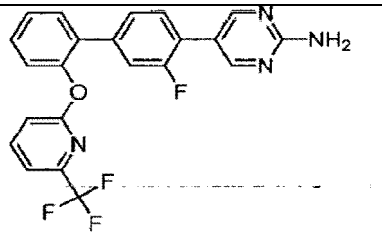
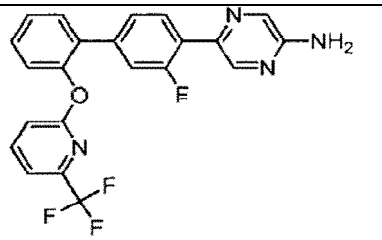
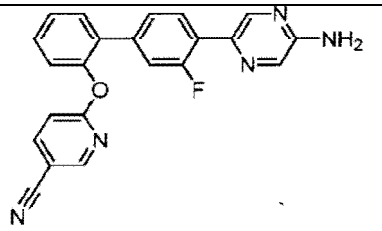
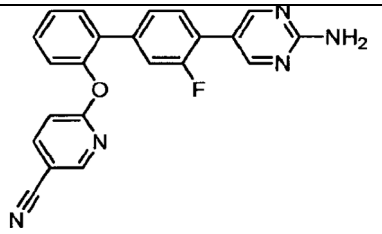
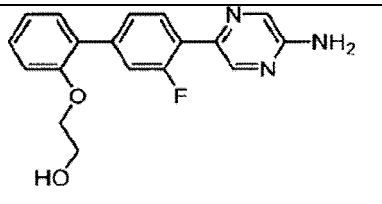
	**578**	*4'-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N,N-dietil -3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**579**	*4-[3-Fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]-1,3-tiazol-2-amina,
	**580**	*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
	**581**	*4'-(5-Aminoimidazo [1,2-a]piridin 2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**582**	*2-[2'-(terc-butilsulfamoilo)-3-fluorobifenil-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida,
	**583**	*2-[2'-(terc-butilsulfamoilo)-3-fluo robifenil-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida,
	**584**	*N-terc-butil-4'-(5-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
	**585**	*N-terc-butil-4'-(6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,

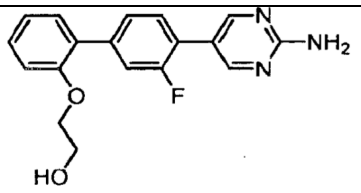
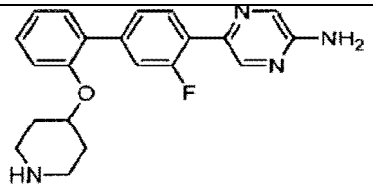
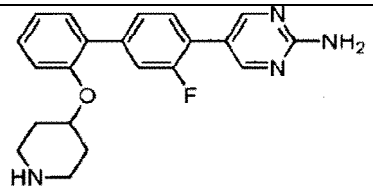
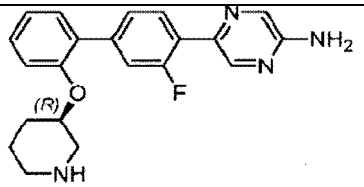
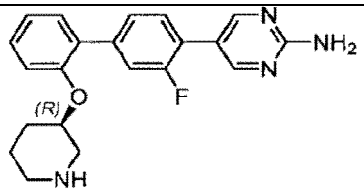
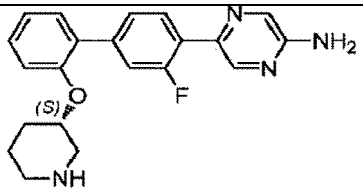
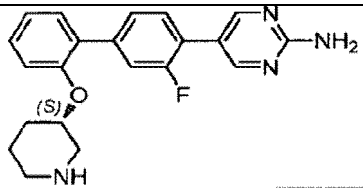
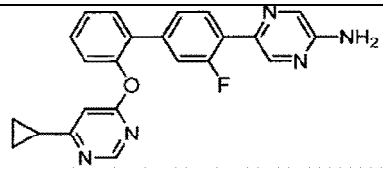
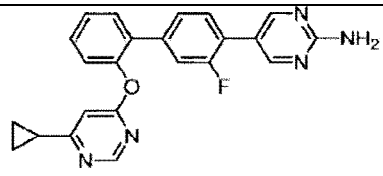
	**586**	*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometil) imidazo[1,2-a]piridin-2-il]bifenil-2-sulfonamida,
	**587**	*Etilo 2-[2'-(terc-butilsulfamoilo)-3-fluorobifenil-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxilato, y
	**588**	*N-terc-butil-3'-fluoro-4'-(5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)bifenil-2-sulfonamida.
	**589**	5-[2'-(Metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
	**590**	5-[3-Metil-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
	**591**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N,N,3'-trimetilbifenil-2-sulfonamida.
	**592**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-hidroxibifenil-2-sulfonamida.
	**593**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)bifenil-2-il]metanosulfonamida.
	**594**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida.
	**595**	*N-*terc*-butil-3'-fluoro-4'-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)bifenil-2-sulfonamida.

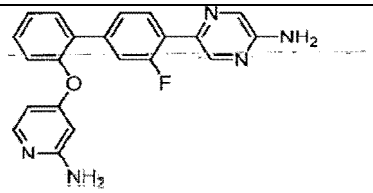
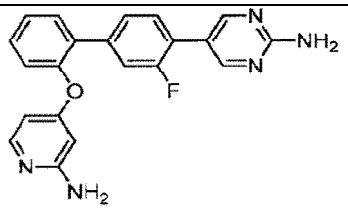
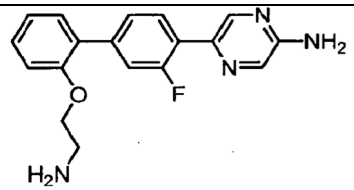
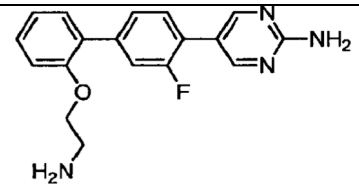
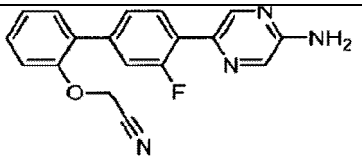
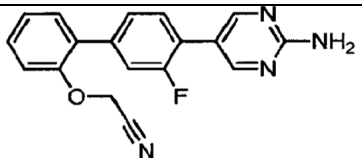
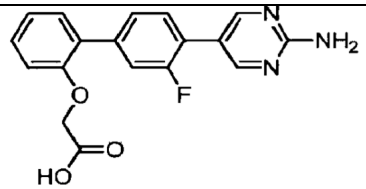
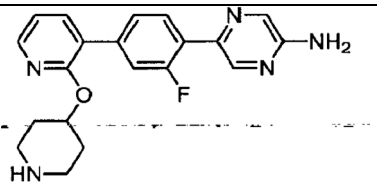
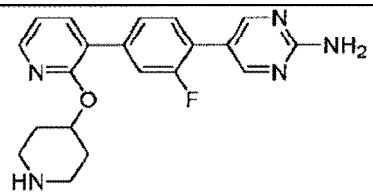
	**596**	*N-*terc*-butil-4'-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida.
	**597**	*4'-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-N-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida.
	**598**	3-amino-6-[2'-(terc-butilsulfamoilo)-3-fluorobifenil-4-il]pirazina-2-ácido carboxílico.
	**599**	2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetamida.
	**600**	2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-N,N-dietilacetamida.
	**601**	5-{3-Fluoro-2'-[(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)sulfonil]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
	**602**	5,5 '-(3,3"-Difluoro-1,1':2',1"-fenil-4,4"-diil)dipirazin-2-amina.
	**603**	*4'-(5-Aminopirazin-2)-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-ácido carboxílico.
	**604**	*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbaldehído.

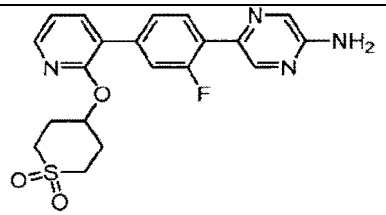
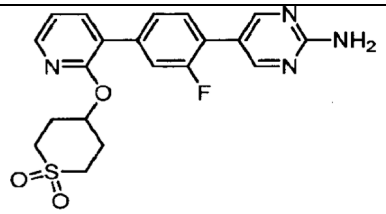
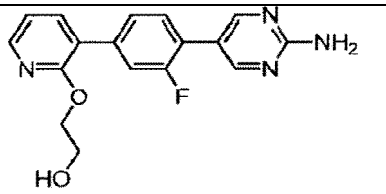
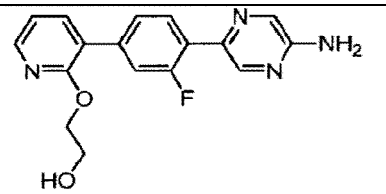
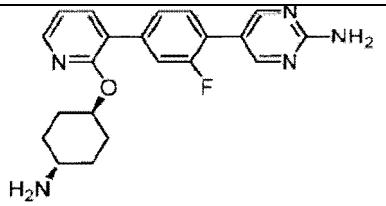
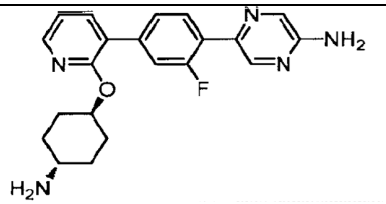
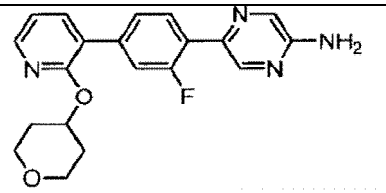
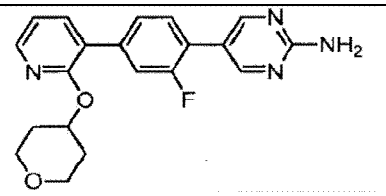
	**605**	*5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilmetil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
	**606**	*5-{2'-[(4-Aminopiperidin-1-il)metil]-3-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}pirazin-2-amina.
	**607**	*2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}amino)etanol.
	**608**	5-{2'-[(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.
	**609**	5-{2'-[(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
	**610**	5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina.
	**611**	5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina.
	**612**	5-(3-Fluoro-2'-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina.

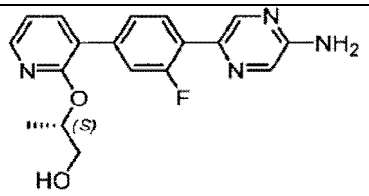
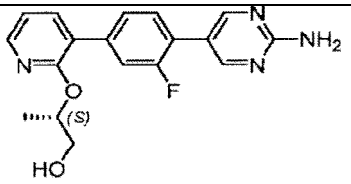
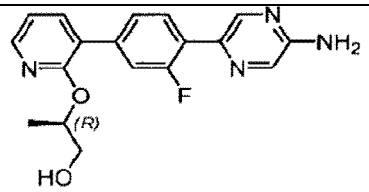
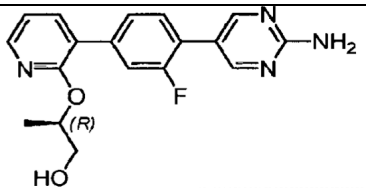
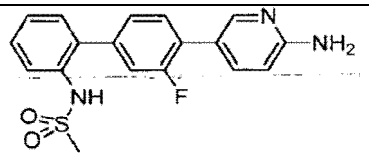
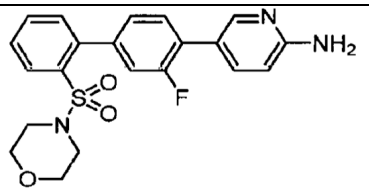
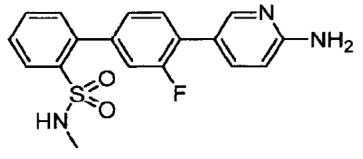
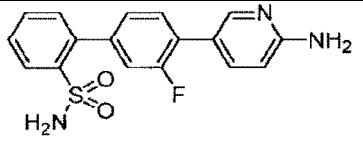
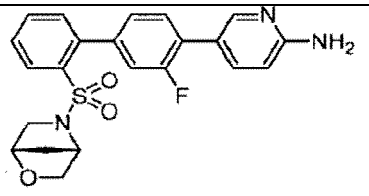
	**613**	5-(3-Fluoro-2'-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina.
	**614**	2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-5-amina.
	**615**	5-{2'-[(5-Aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
	**616**	2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}-6-metilpirimidin-4-amina.
	**617**	5-{2'-[(4-Amino-6-metilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
	**618**	6-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-2-carbonitril.
	**619**	6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-2-carbonitril.
	**620**	5-{2'-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.

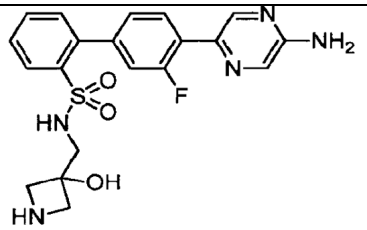
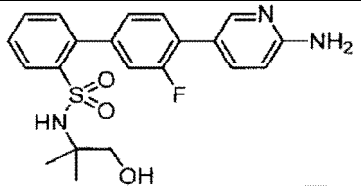
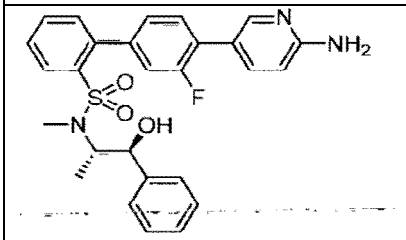
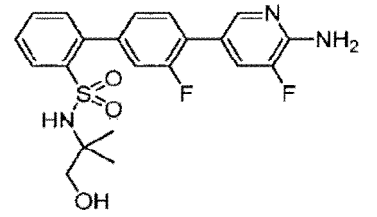
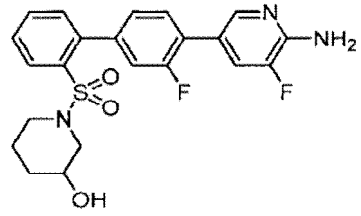
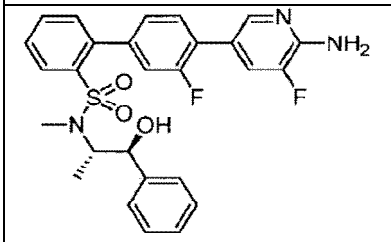
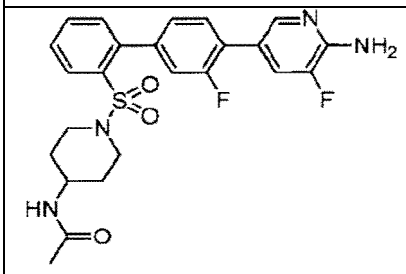
	**621**	5-{2'-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
	**622**	5-{2'-[(6-Amino-2-metilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
	**623**	6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}-2-metilpirimidin-4-amina.
	**624**	5-(3-Fluoro-2'-{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina.
	**625**	5-(3-Fluoro-2'-{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina.
	**626**	6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-3-carbonitril.
	**627**	6-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-3-carbonitril.
	**628**	2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}etanol.

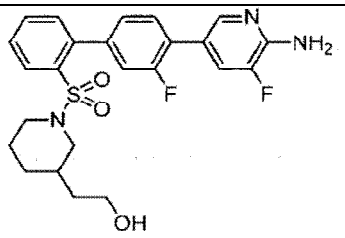
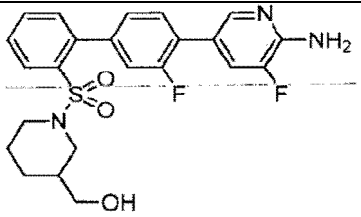
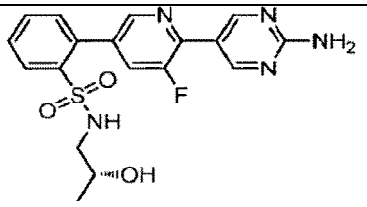
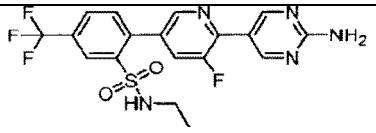
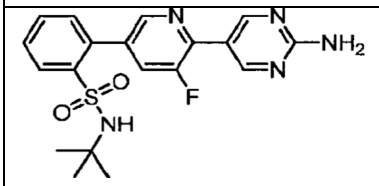
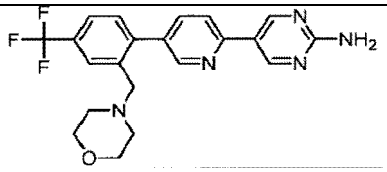
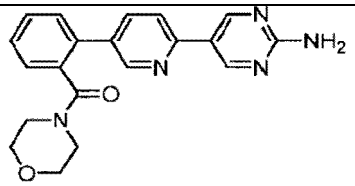
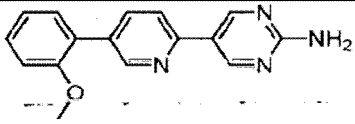
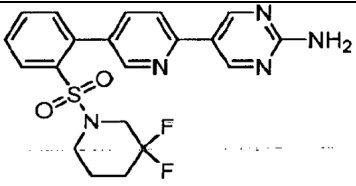
	**629**	2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}etanol.
	**630**	5-[3-Fluoro-2'-(piperidin-4-iloxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
	**631**	5-[3-Fluoro-2'-(piperidin-4-iloxi)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina.
	**632**	5-{3-Fluoro-2'-[(3R)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina.
	**633**	5-{3-Fluoro-2'-[(3R)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
	**634**	5-{3-Fluoro-2'-[(3S)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina.
	**635**	5-{3-Fluoro-2'-[(3S)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
	**636**	5-{2'-[(6-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.
	**637**	5-{2'-[(6-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.

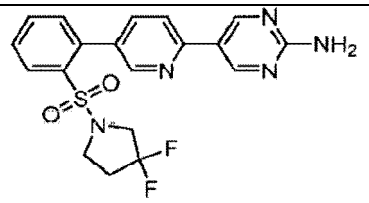
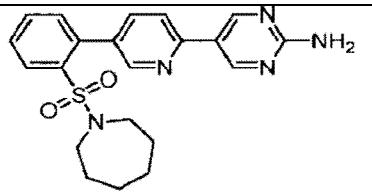
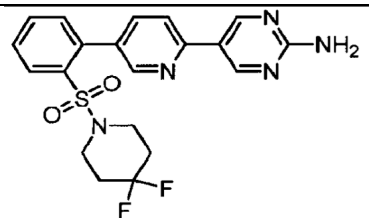
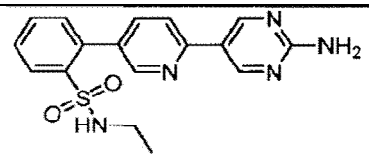
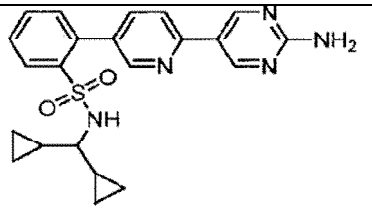
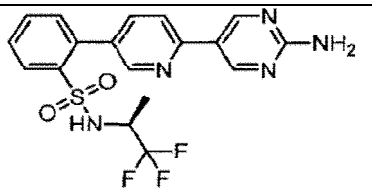
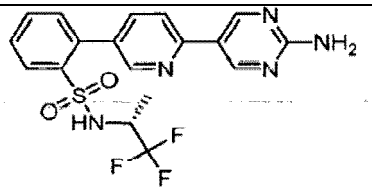
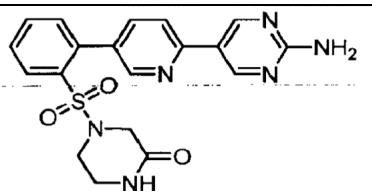
	**638**	5-{2'-[(2-Aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.
	**639**	5-{2'-[(2-Aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
	**640**	5-[2'-(2-aminoetoxi)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina.
	**641**	5-[2'-(2-aminoetoxi)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina.
	**642**	{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}acetonitril.
	**643**	{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}acetonitril.
	**644**	{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}ácido acético.
	**645**	5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina.
	**646**	5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina.

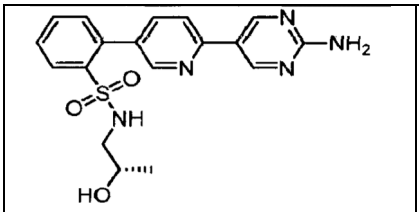
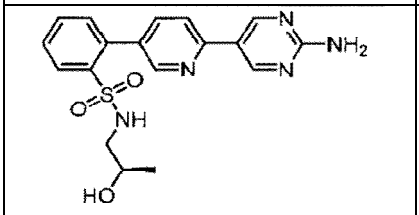
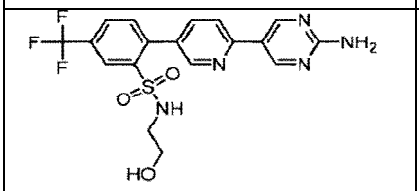
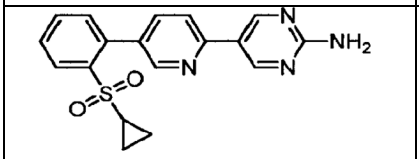
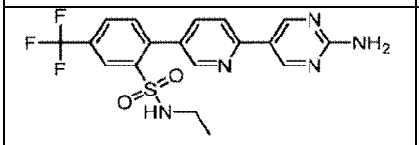
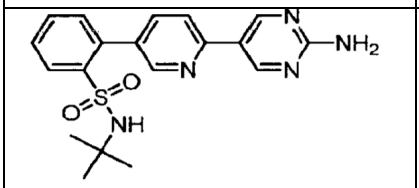
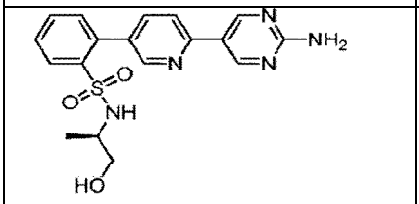
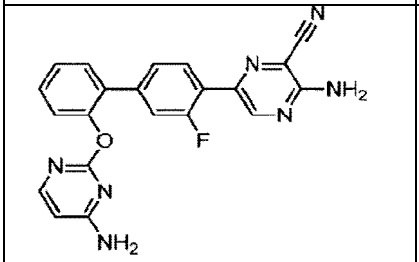
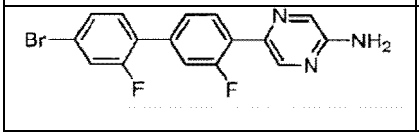
	**647**	5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina.
	**648**	5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina.
	**649**	2-({3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)etanol.
	**650**	2-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)etanol.
	**651**	5-(4-{2-[(trans-4-Aminociclohexil)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina.
	**652**	5-(4-{2-[(trans-4-aminociclohexil)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina sal de ácido fórmico.
	**653**	5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina.
	**654**	5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina.

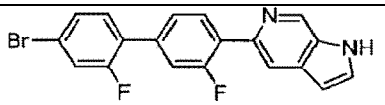
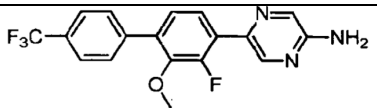
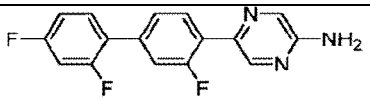
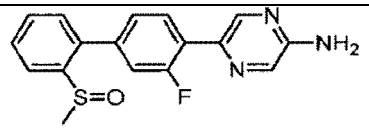
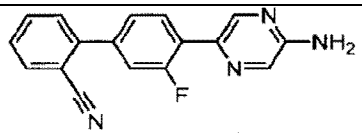
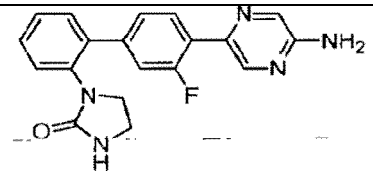
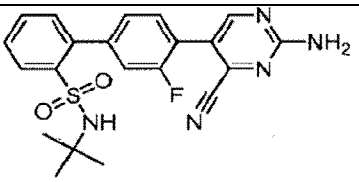
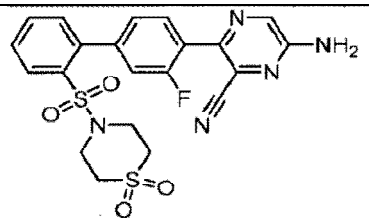
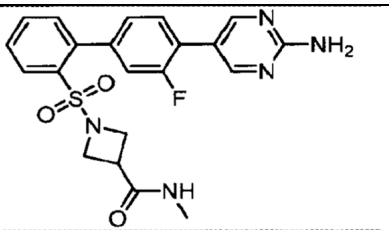
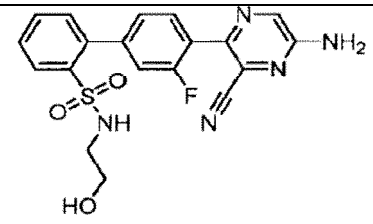
	**655**	(2R)-2-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol.
	**656**	(2R)-2-({3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol.
	**657**	(2S)-2-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol.
	**658**	(2l)-2-({3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol.
	**659**	*N-(4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)metanosulfonamida
	**660**	*5-(3-Fluoro-2'-(morfolinosulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-amina
	**661**	*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida
	**662**	*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida trifluoroacetato
	**663**	*5-(2'-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-ilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-amina

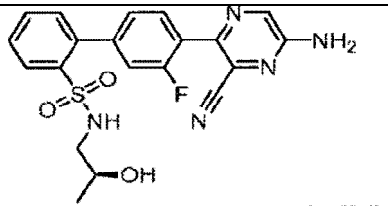
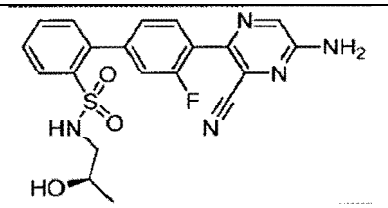
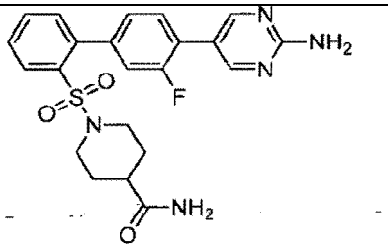
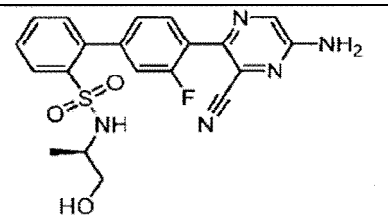
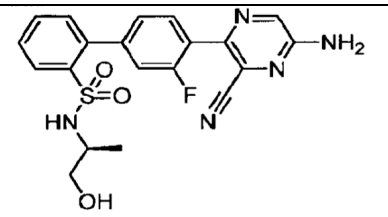
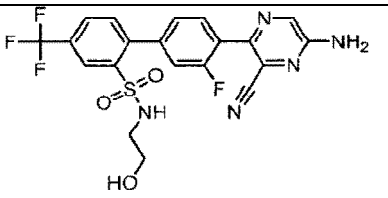
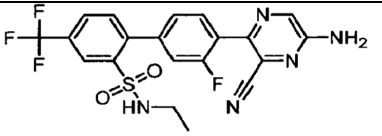
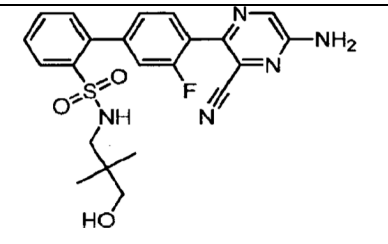
	**664**	4'-(6-Aminopirazin-2)-il)-3'-fluoro-N-((3-hidroxiazetidin-3-il)metil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida
	**665**	*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(-hidroxi-2-metilpropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida
	**666**	*4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-N-((1S,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropano-2-il)-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida
	**667**	*4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxi-2-metilpropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida
	**668**	*(Racémica)-1-((4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-3-ol
	**669**	*4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-flúor-N-((1S,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropano-2-il)-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida
	**670**	*N-(1-((4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-4-il)acetamida

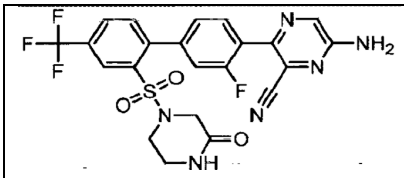
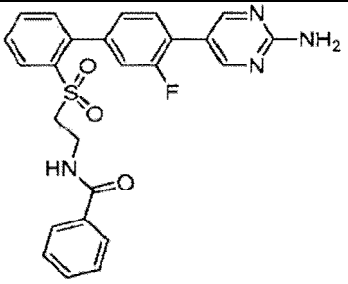
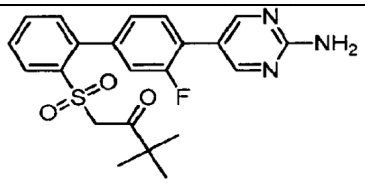
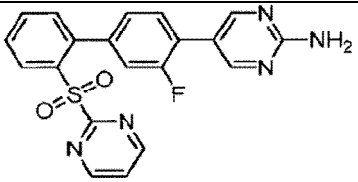
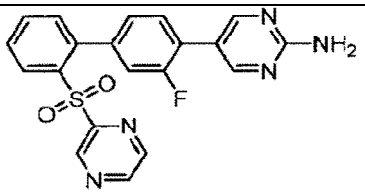
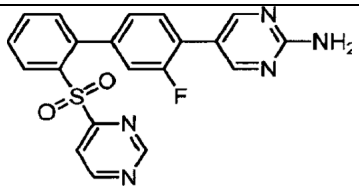
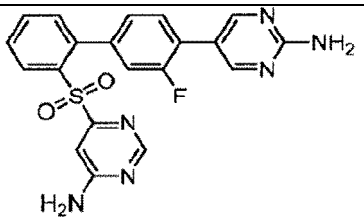
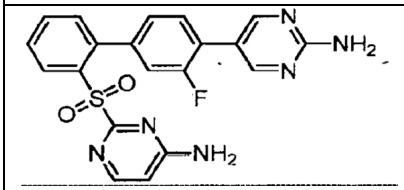
	**671**	*2-(1-((4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-3-il)etanol.
	**672**	*1-((4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-3-il)metanol racémico.
	**673**	2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida.
	**674**	*2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-etil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida.
	**675**	2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-*terc*-butilbencenosulfonamida.
	**676**	*5-{5-[2-(Morfolin-4-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina.
	**677**	5-{5-[2-(Morfolin-4-ilcarbonil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina.
	**678**	5-[5-(2-metoxifenil)piridin-2-il]pirimidin-2-amina.
	**679**	5-(5-{2-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.

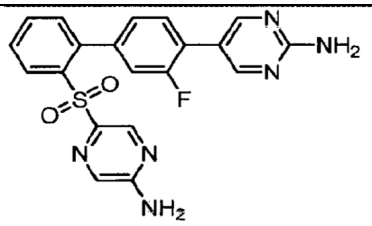
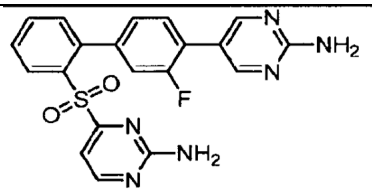
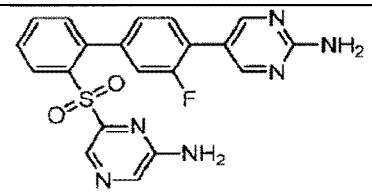
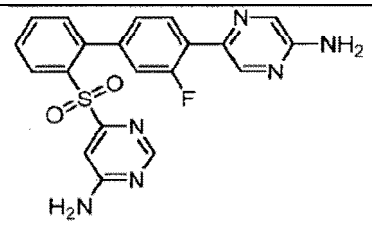
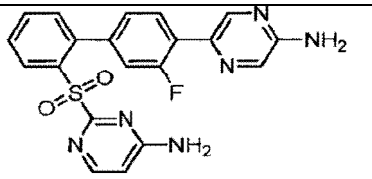
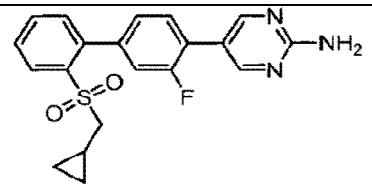
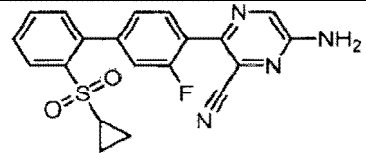
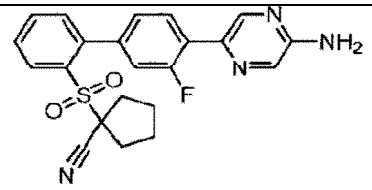
	**680**	5-(5-{2-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.
	**681**	5-{5-[2-(Azepan-1-ilsulfonil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.
	**682**	5-(5-{2-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.
	**683**	2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-etilbencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.
	**684**	2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-(diciclopropilmetil)bencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.
	**685**	2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil-]bencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.
	**686**	2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil-]bencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.
	**687**	4-({2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]fenil}sulfonil)piperazin-2-ona.

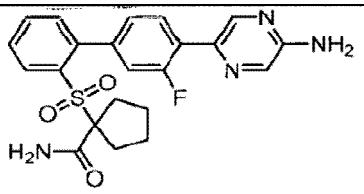
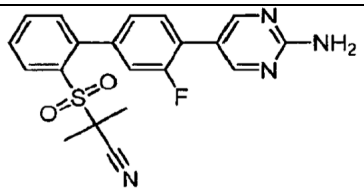
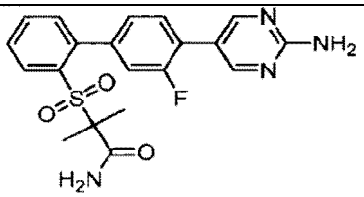
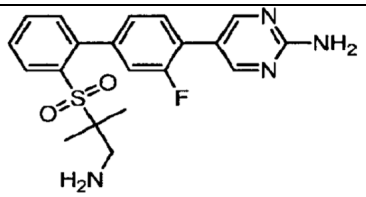
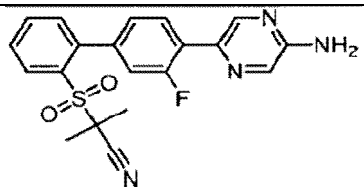
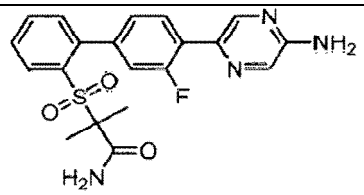
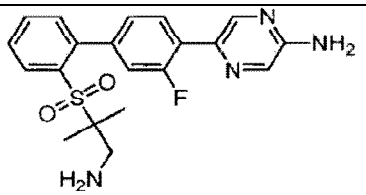
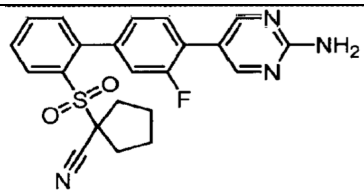
	**688**	2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida.
	**689**	2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida.
	**690**	*2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida.
	**691**	5-{5-[2-(Ciclopropilsulfonil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.
	**692**	*2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-etil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.
	**693**	2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-*terc*-butilbencenosulfonamida.
	**694**	2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida.
	**695**	3-amino-6-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazina-2-carbonitril sal de ácido trifluoroacético.
	**696**	*5-(4'-Bromo-2',3-difluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina.

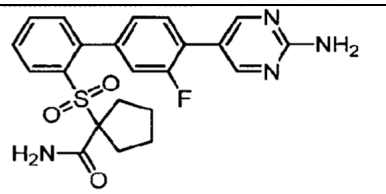
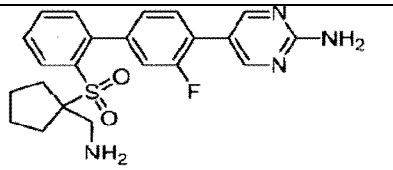
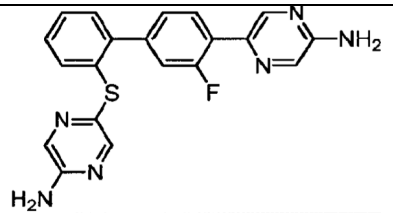
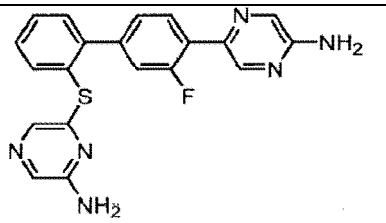
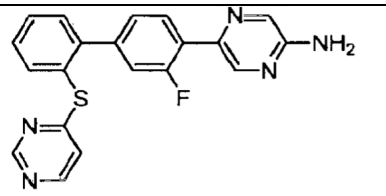
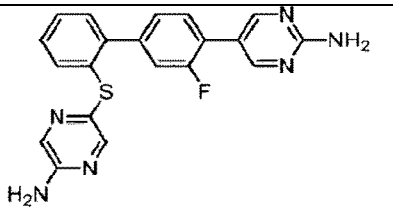
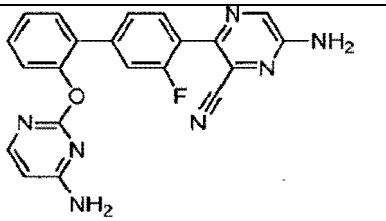
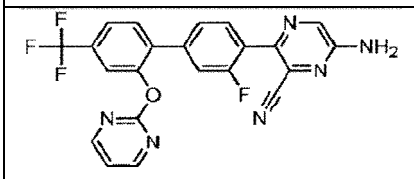
	**697**	*5-(4'-bromo-2',3-difluorobifenil-4-il)-1 H -pirrolo[2,3-b]piridin.
	**698**	*5-(3-fluoro-2-metoxi-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina.
	**699**	*5-(2',3,4'-trifluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina
	**700**	5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfinilo)bifenil-4-il]pirazin-2-amina racémica
	**701**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-carbonitril
	**702**	1-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)imidazolidina-2-ona
	**703**	4'-(2-Amino-4-cianopirimidin-5-il)-N-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida
	**704**	6-Amino-3-{2'-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazina-2-carbonitril
	**705**	1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-N-metilazetididina-3-carboxamida
	**706**	4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida

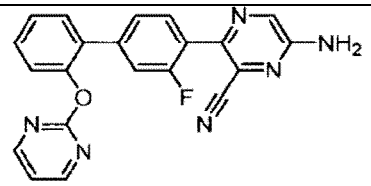
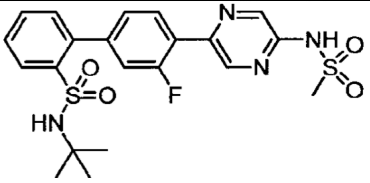
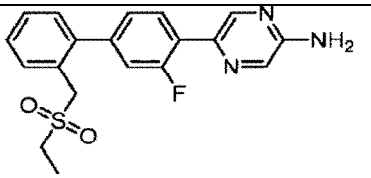
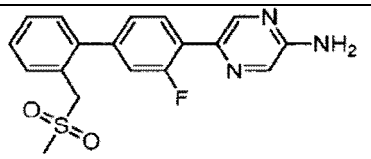
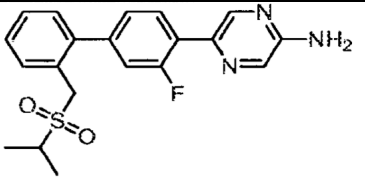
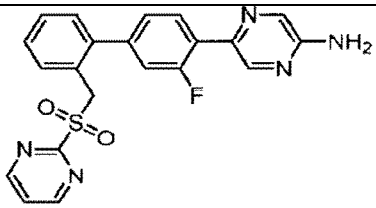
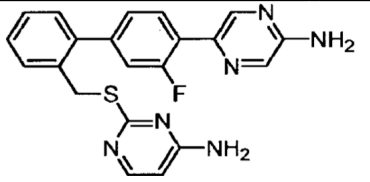
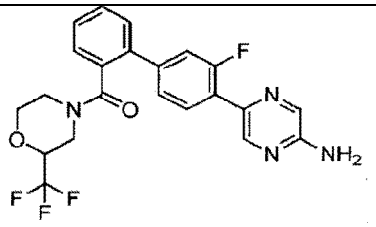
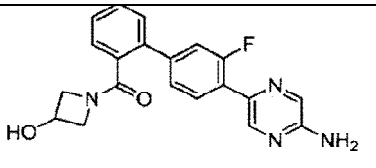
	**707**	4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(2S)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida
	**708**	4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida
	**709**	1-((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-4-carboxamida
	**710**	4'-(5-Amino-3-cyanopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1 R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida
	**711**	4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1 S)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida
	**712**	*4'-(5-Amino-3-cianopirazina)-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida
	**713**	*4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-N-etil-3'-fluoro-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida
	**714**	4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(3- hidroxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-2-sulfonamida

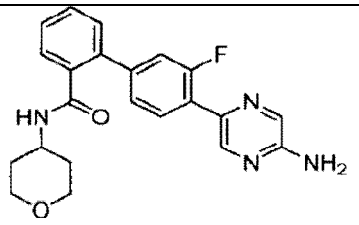
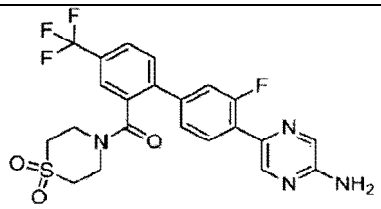
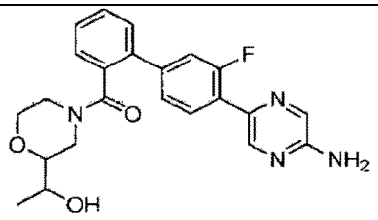
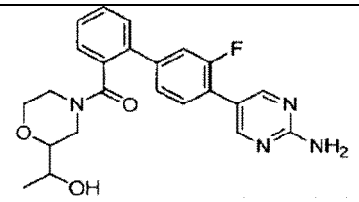
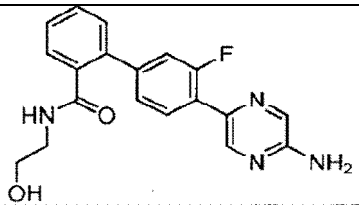
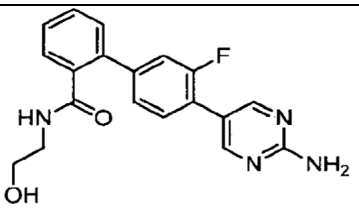
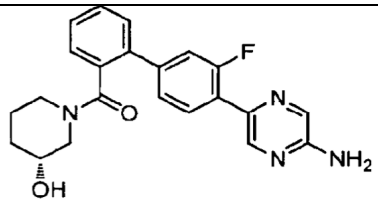
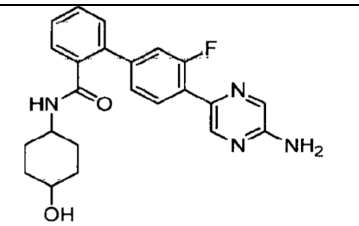
	**715**	*6-Amino-3-{3-fluoro-2'-[(3-oxopiperazin-1-il)sulfonil]-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}pirazina-2-carbonitril
	**716**	N-(2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}etil)benzamida
	**717**	1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-3,3-dimetilbutan-2-ona
	**718**	5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina
	**719**	5-[3-Fluoro-2'-(pirazin-2-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina
	**720**	5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina
	**721**	5-{2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
	**722**	5-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina

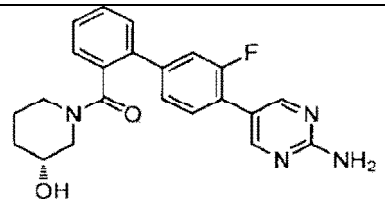
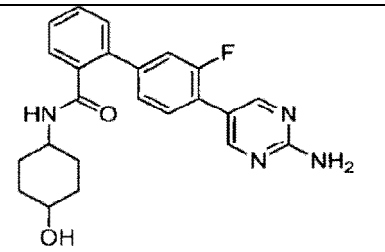
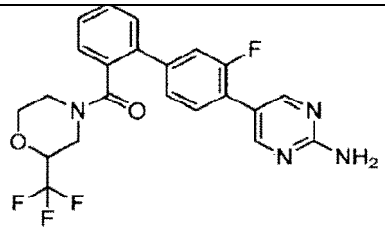
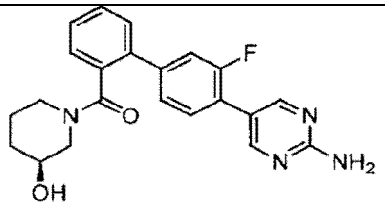
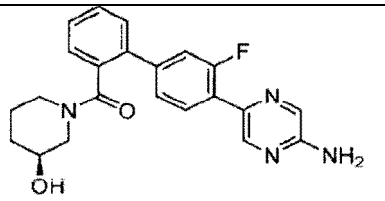
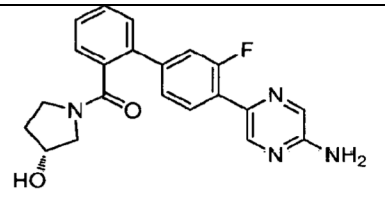
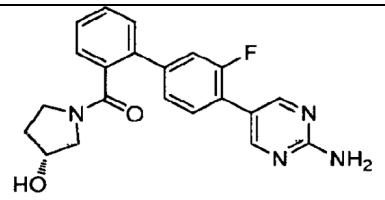
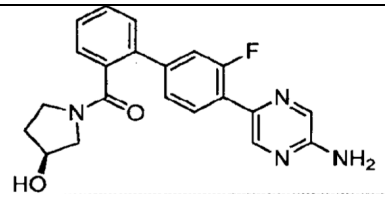
	**723**	5-{2'-[(5-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
	**724**	4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-2-amina
	**725**	5-{2'-[(6-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
	**726**	6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-4-amina
	**727**	2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-4-amina
	**728**	5-{2'-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
	**729**	6-Amino-3-[2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazina-2-carbonitril
	**730**	1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentancarbonitril

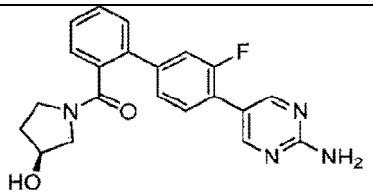
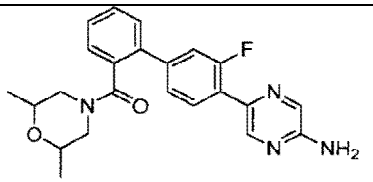
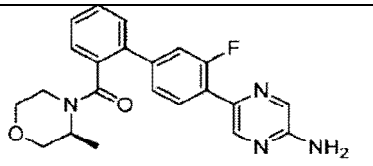
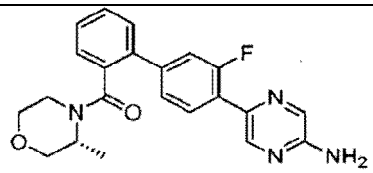
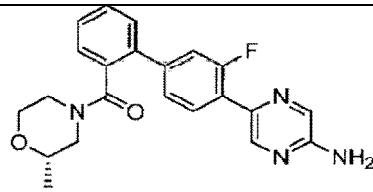
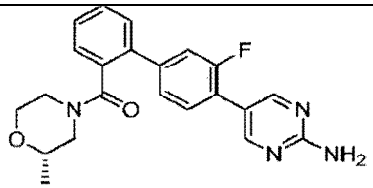
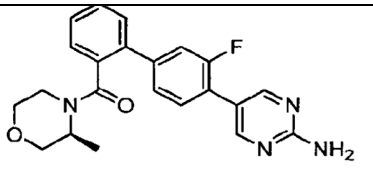
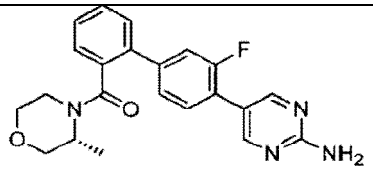
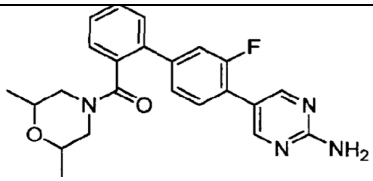
	**731**	1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarboxamida
	**732**	2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanonitril
	**733**	2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanamida
	**734**	5-{2'-[(2-Amino-1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
	**735**	2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanonitril
	**736**	2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanamida
	**737**	5-{2'-[(2-amino-1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
	**738**	1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarbonitril

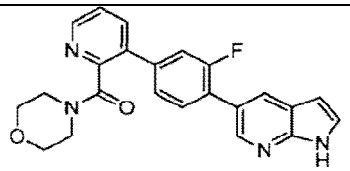
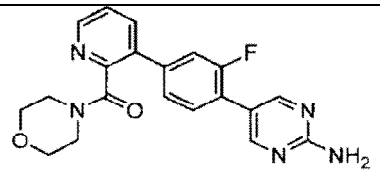
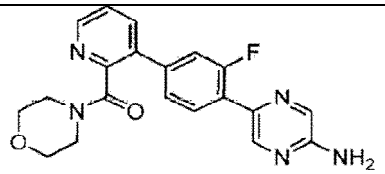
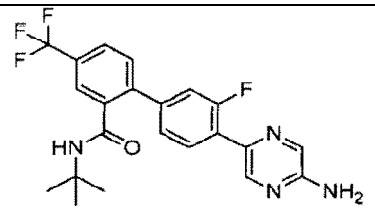
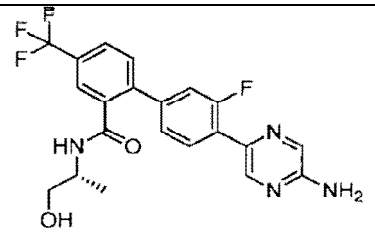
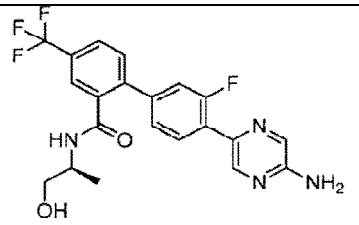
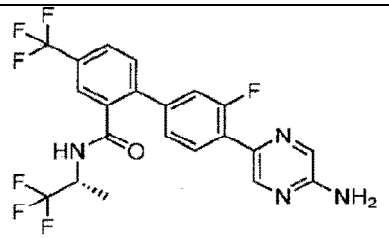
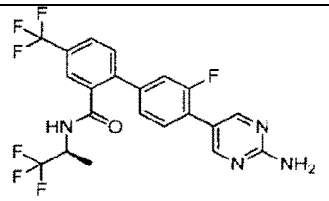
	**739**	1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarboxamida
	**740**	5-(2'-{[1-(aminometil)ciclopentil]sulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)pirimidin-2-amina
	**741**	5-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfanil}pirazin-2-amina
	**742**	5-{2'-[(6-Aminopirazin-2-il)sulfanil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
	**743**	5-(3-Fluoro-2'-(pirimidin-4-iltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina
	**744**	5-{2'-[(5-Aminopirazin-2-il)sulfanil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
	**745**	6-Amino-3-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazina-2-carbonitril
	**746**	*6-Amino-3-[3-fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazina-2-carbonitril

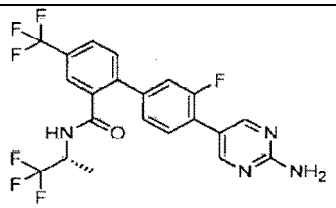
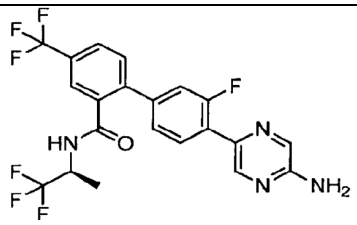
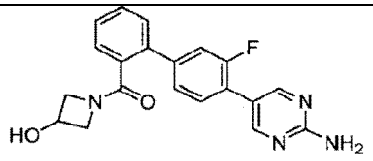
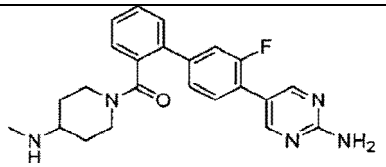
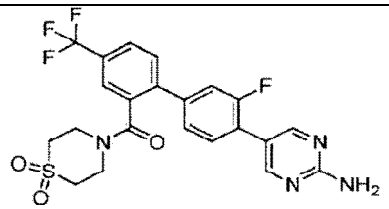
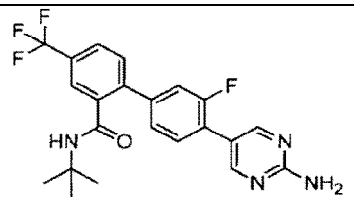
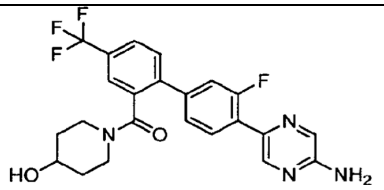
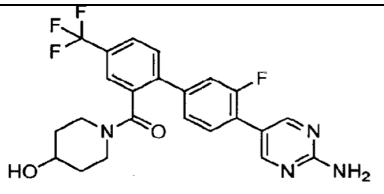
	**747**	6-Amino-3-[3-fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]pirazina-2-carbonitril
	**748**	*N-(terc-Butil)-3'-fluoro-4'-(5-(metilsulfonamido)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida
	**749**	5-{2'-[(etilsulfonil)metil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
	**750**	5-{3-Fluoro-2'-[(metilsulfonil)metil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina sal de cloruro de hidrógeno
	**751**	5-(3-Fluoro-2'-{[(1-metiletil)sulfonil]metil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
	**752**	5-{3-Fluoro-2'-[(pirimidin-2-ilsulfonil)metil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina
	**753**	2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil}sulfanil)pirimidin-4-amina racémica
	**754**	5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil) morfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
	**755**	1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}azetidin-3-ol

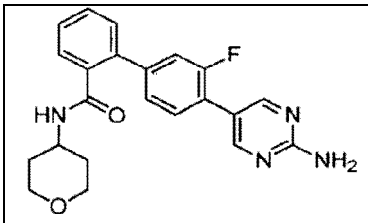
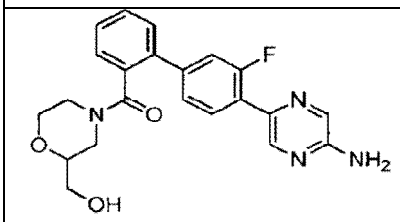
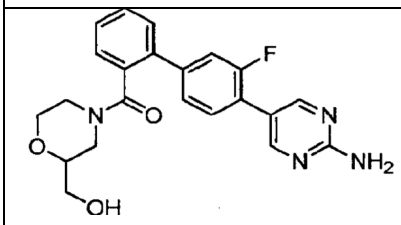
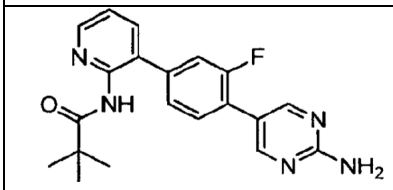
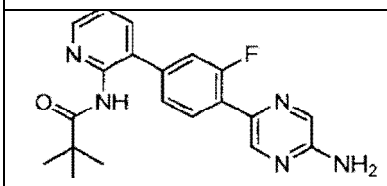
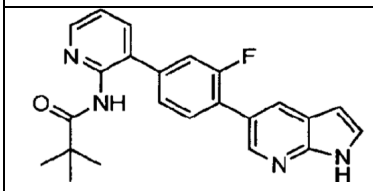
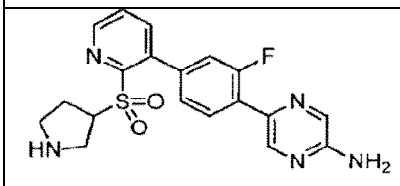
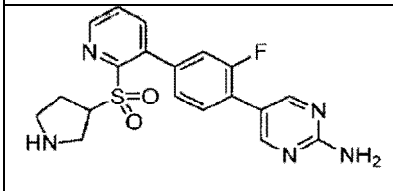
	**756**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bifenil-2-carboxamida
	**757**	*5-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]-3-fluoro-4'-(trifluorometil) bifenil-4-il)pirazin-2-amina
	**758**	1-(4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}morfolin-2-il)etanol (mezcla diastereomérica).
	**759**	1-(4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}morfolin-2-il)etanol (mezcla diastereomérica).
	**760**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-carboxamida
	**761**	4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-carboxamida
	**762**	(3R)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol
	**763**	(cis/trans) 4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-carboxamida

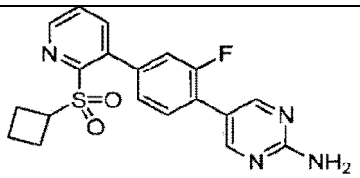
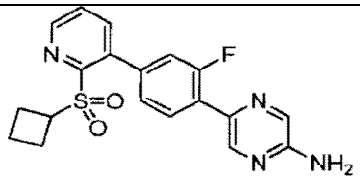
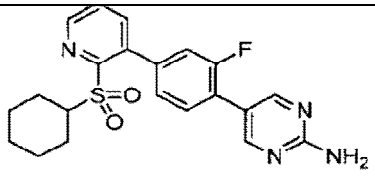
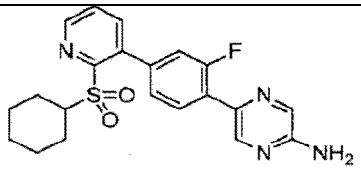
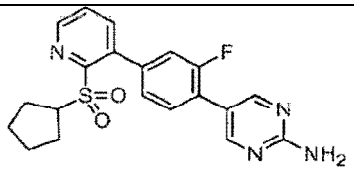
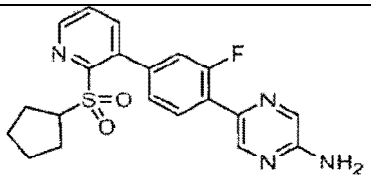
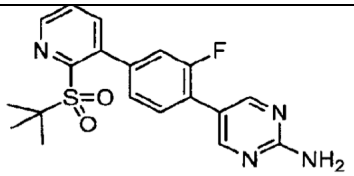
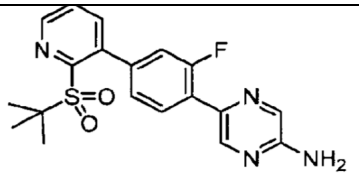
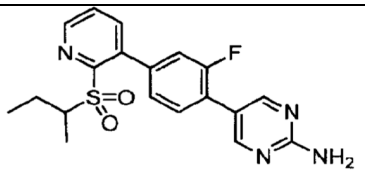
	**764**	(3R)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol
	**765**	(cis/trans) 4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-carboxamida racémica
	**766**	5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
	**767**	(3S)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol
	**768**	(3S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol
	**769**	(3R)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
	**770**	(3R)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
	**771**	(3S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol

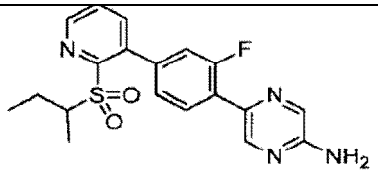
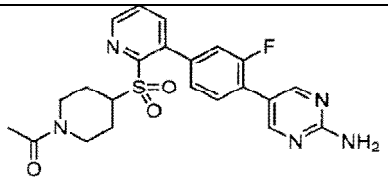
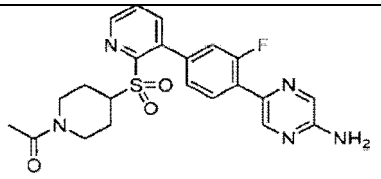
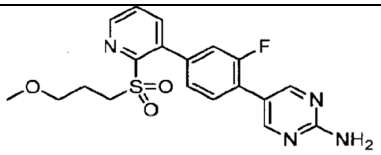
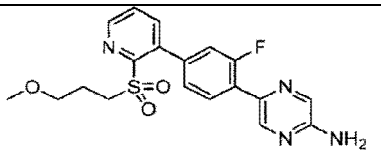
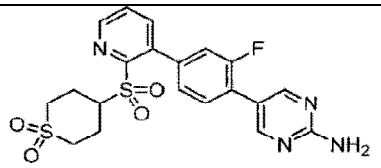
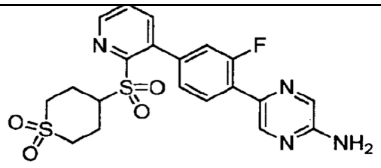
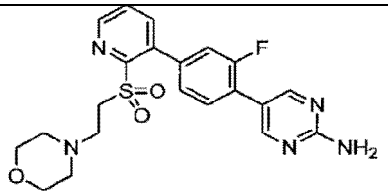
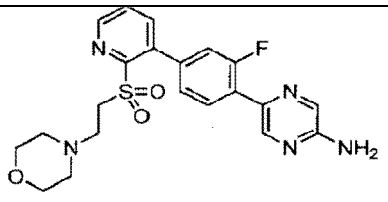
	**772**	(3S)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
	**773**	5-{2'-[(2,6-Dimetilmorfolin-4-il) carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina (mezcla diastereoisomérica).
	**774**	5-(3-Fluoro-2'-{[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
	**775**	5-(3-Fluoro-2'-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
	**776**	5-(3-fluoro-2'-{[(2 S)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
	**777**	5-(3-Fluoro-2'-{[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
	**778**	5-(3-Fluoro-2'-{[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
	**779**	5-(3-Fluoro-2'-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
	**780**	5-{2'-[(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina (mezcla diastereoisomérica)

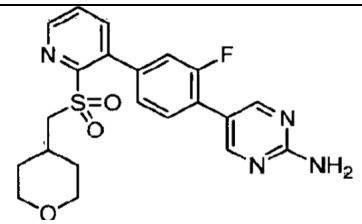
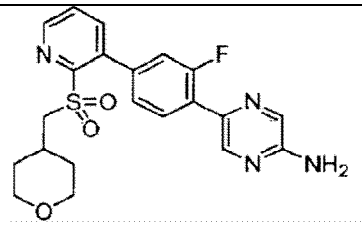
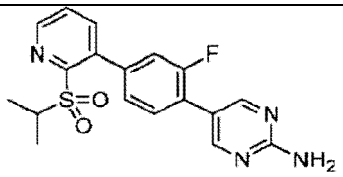
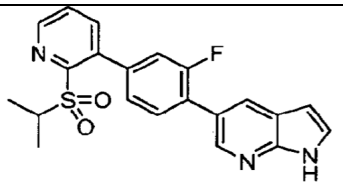
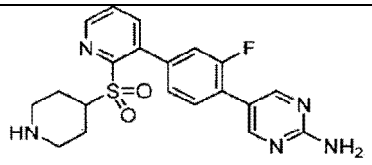
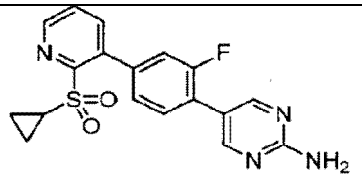
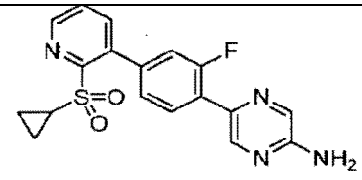
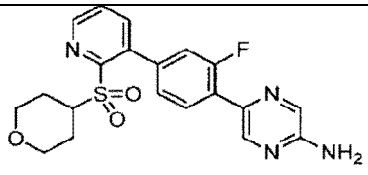
	**781**	*5-{2-Fluoro-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin
	**782**	5-{2-Fluoro-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina
	**783**	5-{2-Fluoro-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
	**784**	*2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]-N-*terc*-butil-5-(trifluorometil)benzamida
	**785**	*2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-5-(trifluorometil)benzamida
	**786**	*2-[4-(5-Aminopirazin)-2-il)-3-fluoro-fenil]-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-5-(trifluorometil)benzamida
	**787**	*2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]benzamida
	**788**	*2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]benzamida

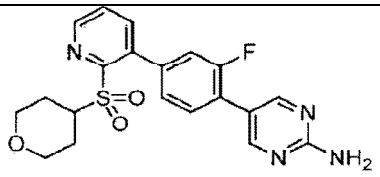
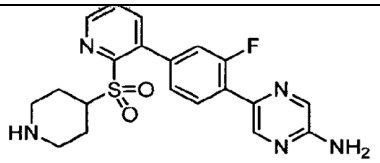
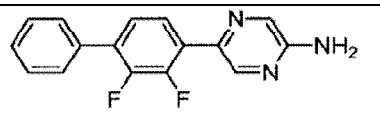
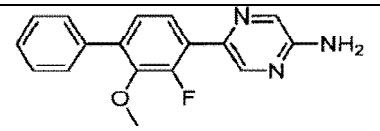
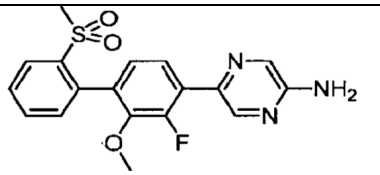
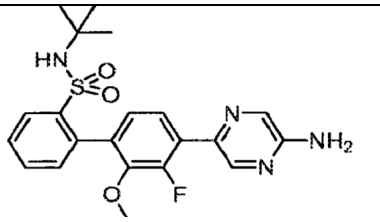
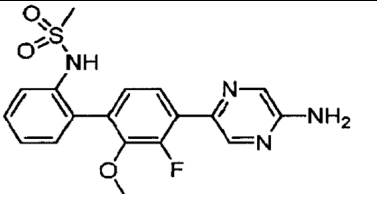
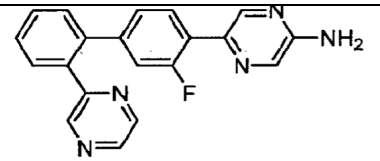
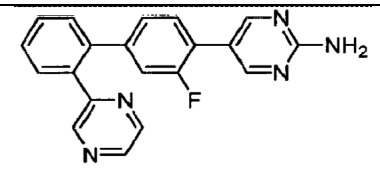
	**789**	*2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]benzamida
	**790**	*2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]benzamida
	**791**	[2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]fenil]-(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona
	**792**	[2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]fenil]-[4-(metilamino)-1-piperidil]metanona
	**793**	*[2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)fenil]-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)metanona
	**794**	*2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]-N-*terc*-butil-5-(trifluorometil)benzamida
	**795**	*[2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)fenil]-(4-hidroxi-1-piperidil)metanona
	**796**	*[2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluor-fenil]-5-(trifluorometil)fenil]-(4-hidroxi-1-piperidil)metanona

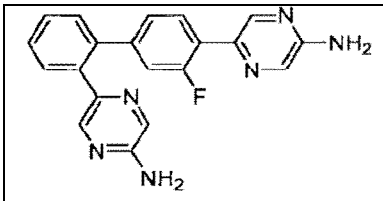
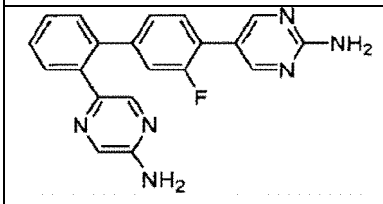
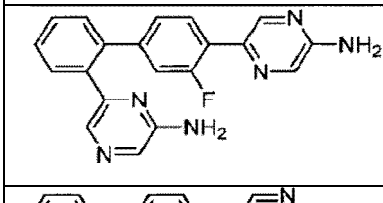
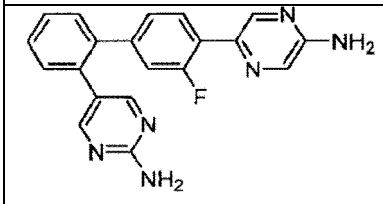
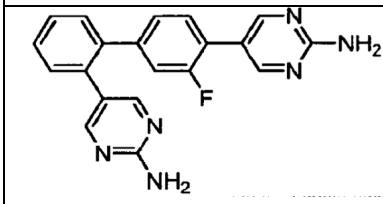
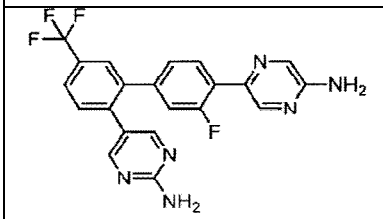
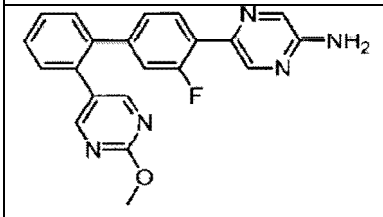
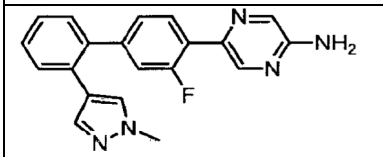
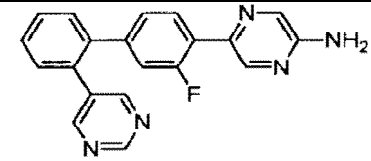
	**797**	2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]-N-tetrahidropiran-4-il-benzamida
	**798**	[2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]fenil]-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]metanona racémica
	**799**	[2-[4-(2-aminopirimidin] racémica-5-il)-3-fluoro-fenil]fenil]-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]metanona
	**800**	N-{3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida
	**801**	N-{3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida
	**802**	*N-{3-[3-Fluoro-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida
	**803**	5-(2-Fluoro-4-(2-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piridin-3-il)fenil)pirazin-2-amina racémica de clorhidrato
	**804**	5-(2-Fluoro-4-(2-(pirrolidin-3)-sulfonil)piridin-3-il)fenil)pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico.

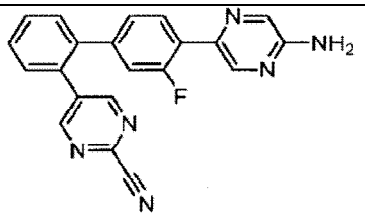
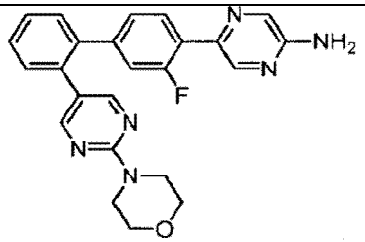
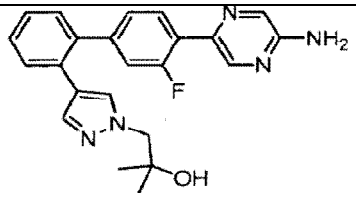
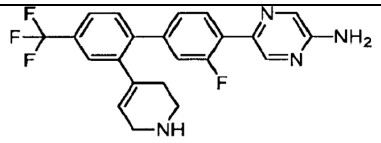
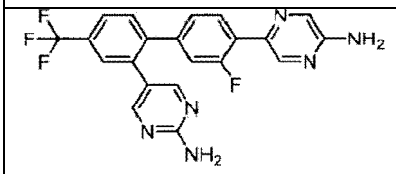
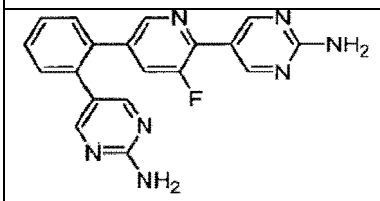
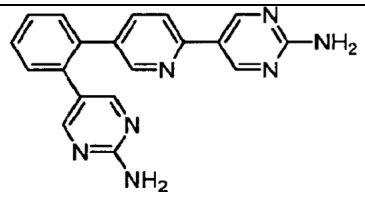
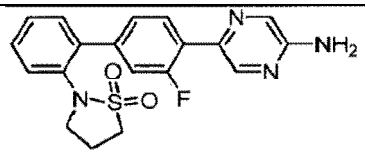
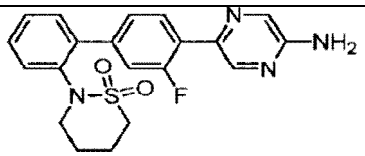
	**805**	5-(4-(2-(ciclobutilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina de clorhidrato.
	**806**	5-(4-(2-(ciclobutilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina de clorhidrato
	**807**	5-(4-(2-(ciclohexlsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina de clorhidrato
	**808**	5-(4-(2-(ciclopentilsulfonil)piridin-3-amina de clorhidrato
	**809**	5-(4-(2-(ciclopentilsulfonil)piridin-3-il))-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina de clorhidrato
	**810**	5-(4-(2-(ciclopentilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina de clorhidrato
	**811**	5-(4-(2-(ferf-butilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina. sal de ácido fórmico
	**812**	5-(4-(2-(terc-butilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina racémica sal de ácido fórmico.
	**813**	5-(4-(2-(sec-butilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina racémica sal de ácido fórmico.

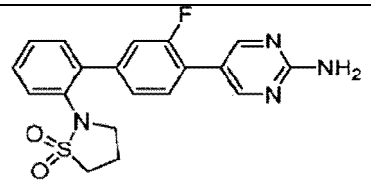
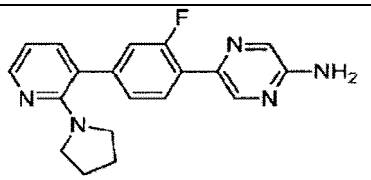
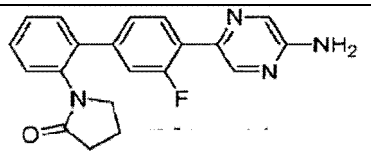
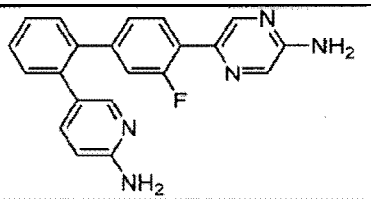
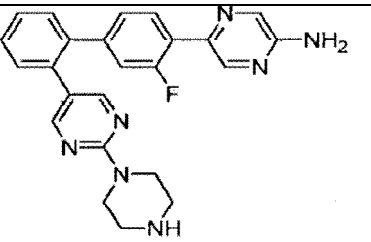
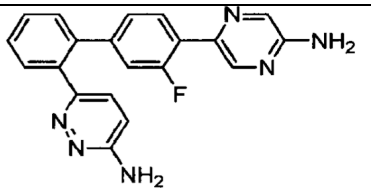
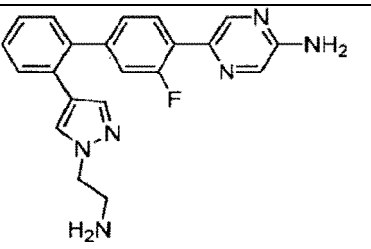
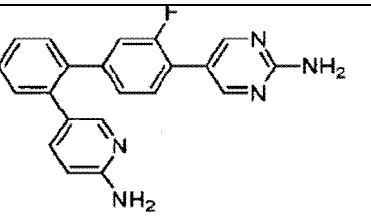
	**814**	5-(4-(2-(sec-butilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina sal de ácido fórmico
	**815**	1-((3-(4-(4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonil)piperidin-1-il)etanona
	**816**	1-((3-(4-(2-aminopirazin-5-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonil)piperidin-1-il)etanona sal de cloruro de hidrógeno
	**817**	5-(2-Fluoro-4-(2-((3-metoxipropil)sulfonil)piridin-3-il)fenil)pirimidin-2-amina sal de cloruro de hidrógeno.
	**818**	5-(2-Fluoro-4-(2-((3-metoxipropil)sulfonil)piridin-3-il)fenil)pirazin-2-amina sal de cloruro de hidrógeno.
	**819**	4-((3-(4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonil)tetrahidro-2*H*-tiopiran-1,1-dióxido
	**820**	4-((3-(4-(2-aminopirazin-5-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonil)tetrahidro-2*H*-tiopiran-1,1-dióxido
	**821**	5-(2-Fluoro-4-(2-((2-morfolinoetil)sulfonil)piridin-3-il)fenil)pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico.
	**822**	5-(2-Fluoro-4-(2-((2-morfolinoetil)sulfonil)piridin-3-il)fenil)pirazin-2-amina

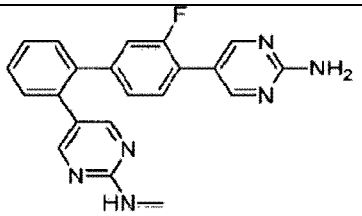
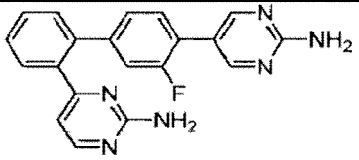
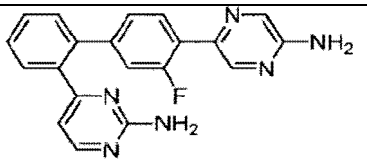
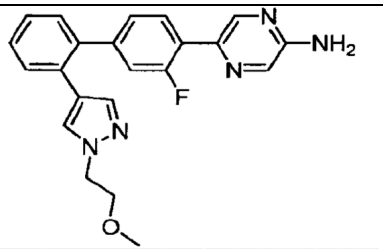
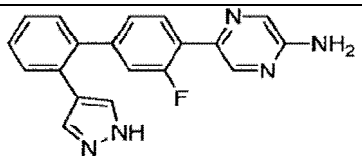
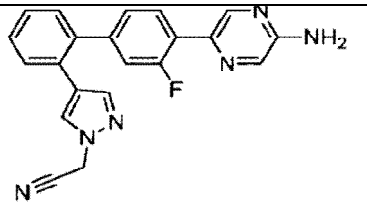
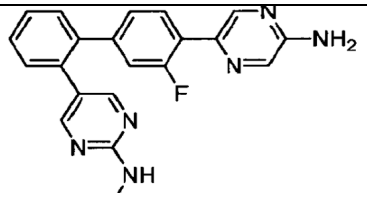
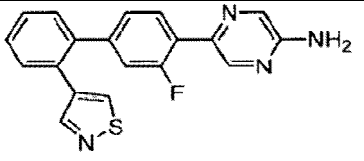
	**823**	5-(2-Fluoro-4-(2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)sulfonil)piridin-3-il)pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico
	**824**	5-(2-Fluoro-4-(2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)sulfonil)piridin-3-il)pirazin-2-amina sal de ácido fórmico
	**825**	5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirimidin-2-amina
	**826**	*5-(2-Fluoro-4-(2-(isopropilsulfonil)piridin-3-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin
	**827**	5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico.
	**828**	5-{4-[2-(ciclopropilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico.
	**829**	5-{4-[2-(Ciclopropilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina sal de ácido fórmico.
	**830**	5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-yisulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina de clorhidrato.

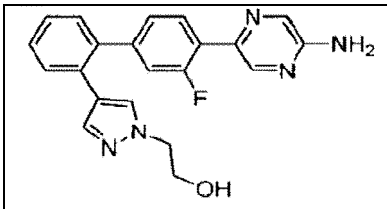
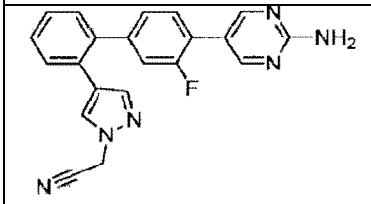
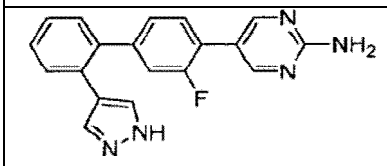
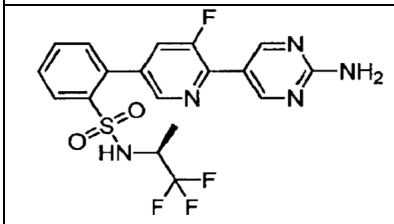
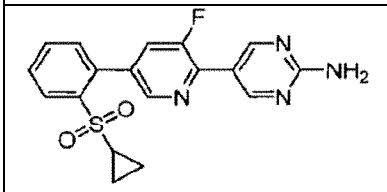
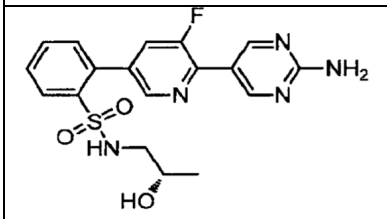
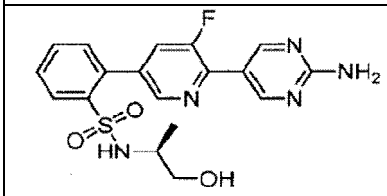
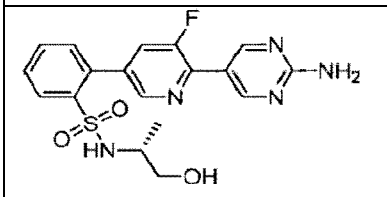
	**831**	5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico.
	**832**	5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
	**833**	5-(2,3-Difluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina de clorhidrato.
	**834**	5-(3-Fluoro-2-metoxibifenil-4-il)pirazin-2-amina.
	**835**	5-[3-Fluoro-2-metoxi-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
	**836**	4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-*terc*-butil-3'-fluoro-2'-metoxibifenil-2-sulfonamida.
	**837**	N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-2'-metoxibifenil-2-il]metanosulfonamida.
	**838**	5-(3-Fluoro-2'-(pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina
	**839**	5-(3-Fluoro-2'-pirazin-2-ilbifenil-4-il)pirimidin-2-amina.

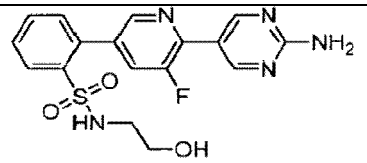
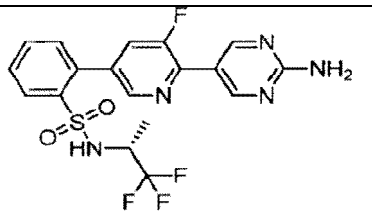
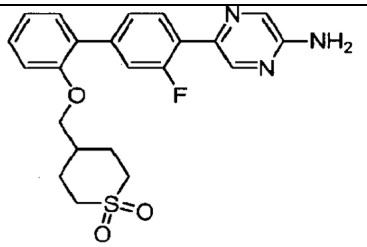
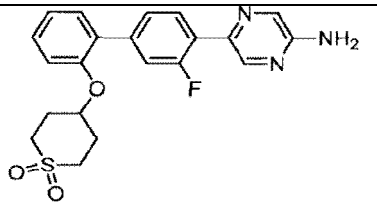
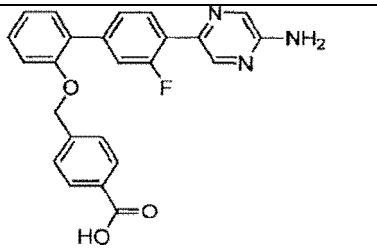
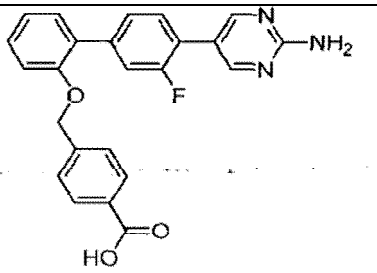
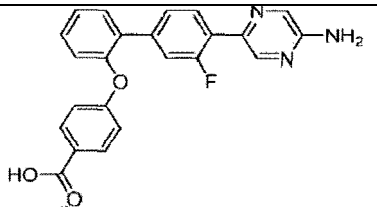
	**840**	5,5'-(3'-fluorobifenil-2,4'-diil)dipirazin-2-amina.
	**841**	5-[2'-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina.
	**842**	5-[2'-(6-Aminopirazin-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina.
	**843**	5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirimidin-2-amina.
	**844**	5,5'-(3'-fluorobifenil-2,4'-diil)dipirimidin-2-amina.
	**845**	*5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-5-(trifluorometil)bifenil-2-il]pirimidin-2-amina.
	**846**	5-[3-Fluoro-2'-(2-metoxipirimidin-5-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
	**847**	5-[3-Fluoro-2'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
	**848**	5-(3-Fluoro-2'-pirimidin-5-ilbifenil-4-il)pirazin-2-amina.

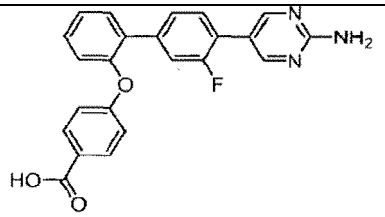
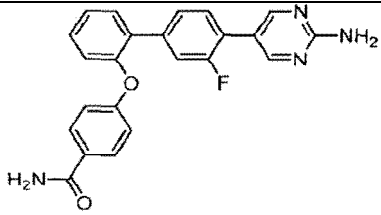
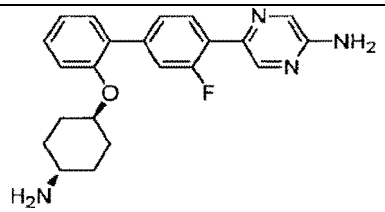
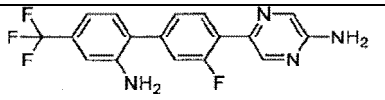
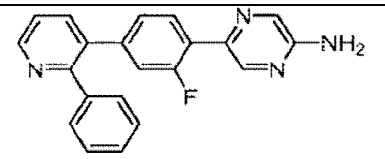
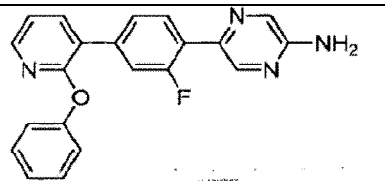
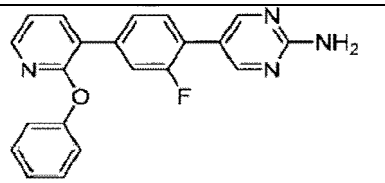
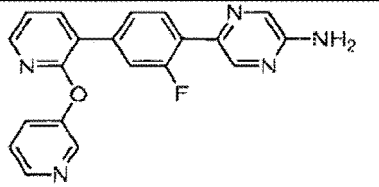
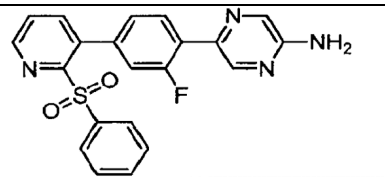
	**849**	5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirimidin-2-carbonitril.
	**850**	5-[3-Fluoro-2'-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
	**851**	1-{4-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1H-pirazol-1-il}-2-metilpropano-2-ol.
	**852**	*5-[3-Fluoro-2'-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
	**853**	*5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]pirimidin-2-amina.
	**854**	5-{2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina.
	**855**	5-{5-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina.
	**856**	5-[2'-(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina
	**857**	5-[2'-(1,1-Dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina

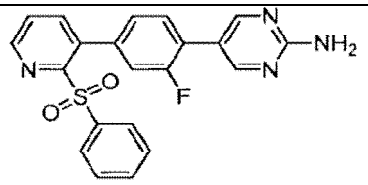
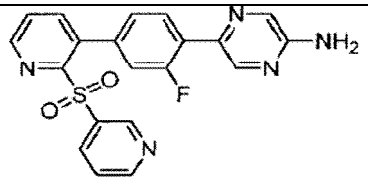
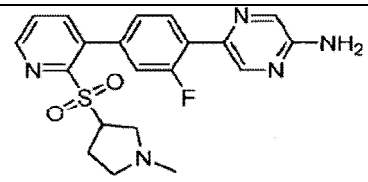
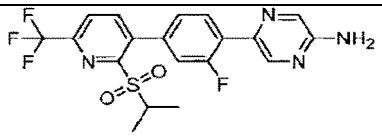
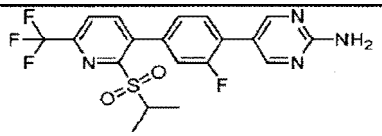
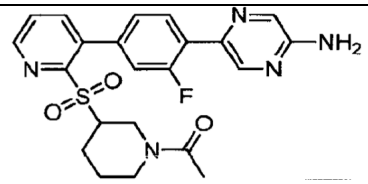
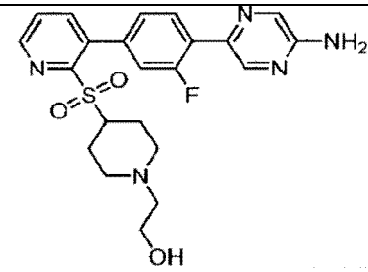
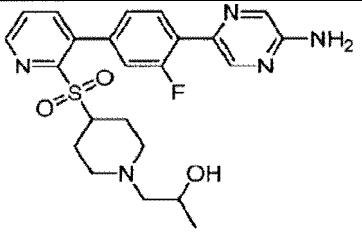
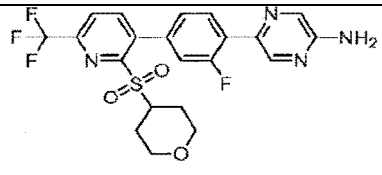
	**858**	5-[2'-(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina
	**859**	5-[2-Fluoro-4-(2-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina
	**860**	1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirrolidin-2-ona
	**861**	5-[2'-(6-Aminopiridin-3-il)-3-fluorobfenil-4-il]pirazin-2-amina
	**862**	5-[3-Fluoro-2'-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
	**863**	6-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il)piridazin-3-amina
	**864**	5-(2'-[1-(2-Aminoetil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina
	**865**	5-(2'-[6-Aminpiridin-3-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina

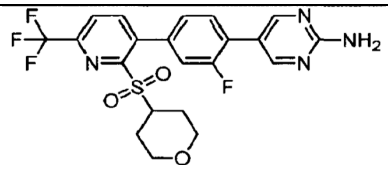
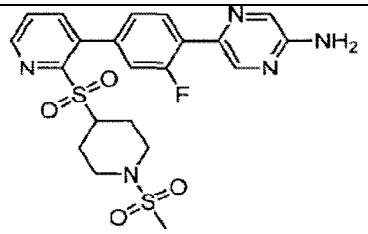
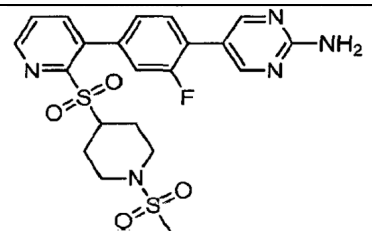
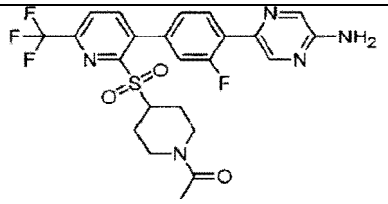
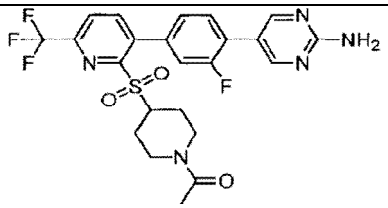
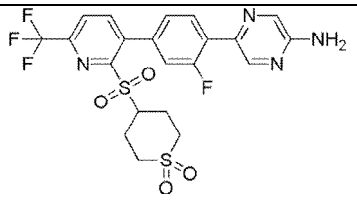
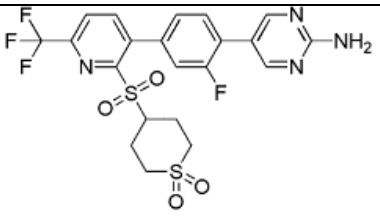
	**866**	5-[4'-(2-Aminopiridin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-*N*-metilpirimidin-2-amina
	**867**	4-[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirimidin-2-amina
	**868**	4-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirimidin-2-amina
	**869**	5-(3-Fluoro-2'-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]bifenil-4-il)pirazin-2-amina
	**870**	5-(3-Fluoro-2'-[1*H*-pirazol-4-il]bifenil-4-il)pirazin-2-amina
	**871**	4-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1*H*-pirazol-1-il]acetonitril
	**872**	5-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-*N*-metilpirimidin-2-amina
	**873**	5-(3-Fluoro-2'-isotiazol-4-ilbifenil-4-il)pirazin-2-amina

	**874**	2-(4-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1*H*-pirazol-1-il]etanol
	**875**	4-[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1*H*-pirazol-1-il]acetonitril
	**876**	5-(3-Fluoro-2'-1*H*-pirazol-4-il)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina
	**877**	2-[6-(2-Aminopirazin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bencenosulfonamida como sal de clorhidrato
	**878**	5-(5-[2-Ciclopropilsulfonil)fenil]-3-fluoropiridin-2-il)pirimidin-2-amina
	**879**	2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida
	**880**	2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida
	**881**	2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida

	**882**	2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-*N*-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida
	**883**	2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bencenosulfonamida
	**884**	5-[2'-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi]-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina
	**885**	5-[2'-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina
	**886**	4-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}metil)ácido benzoico
	**887**	4-({[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}metil)ácido benzoico
	**888**	4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}metil)ácido benzoico

	**889**	4-{[4'-(2-Aminopirazin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}ácido benzoico
	**890**	4-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}benzamida
	**891**	5-[2'-[(*trans*-4-Aminociclohexil)oxi]-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina
	**892**	5-[2'-Amino-3-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
	**893**	5-[2-Fluoro-4-(2-fenilpirimidina-3-il)fenil]pirazin-2-amina
	**894**	5-[2-Fluoro-4-(2-fenilpirimidina-3-il)fenil]pirazin-2-amina
	**895**	5-[2-Fluoro-4-(2-fenoxipiridin-3-il)fenil]pirimidin-2-amina
	**896**	5-[2-Fluoro-4-(2-piridin-3-iloxi)piridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina
	**897**	5-{2-Fluoro-4-[2-(fenilsulfonil)piridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina

	**898**	5-{2-Fluoro-4-[2-(fenilsulfonil)piridin-3-il)fenil]pirimidin-2-amina
	**899**	5-{2-Fluoro-4-[2-piridin-3-ilsulfonil)piridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina
	**900**	5-{2-Fluoro-4-[2-[(1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina
	**901**	5-{2-Fluoro-4-[2-[(1-metiletil)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina
	**902**	5-{2-Fluoro-4-[2-[(1-metiletil)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina
	**903**	5-{4-{2-[(1-Acetilpiperidin-3-il)sulfonil]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina
	**904**	2-[4-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il)sulfonil)piperidin-1-il]etanol
	**905**	(racémico)-1-[4-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il)sulfonil)piperidin-1-il]propan-2-ol
	**906**	5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina

	**907**	5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il}fenil)pirimidin-2-amina
	**908**	5-{2-Fluoro-4-(2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]sulfonil}piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina
	**909**	5-{2-Fluoro-4-(2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]sulfonil}piridin-3-il)fenil]pirimidin-2-amina
	**910**	5-(4-{2-[(1-Acetilpiperidin-4-il)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina
	**911**	5-(4-{2-[(1-Acetilpiperidin-4-il)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina
	**912**	5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina
	**913**	5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina

C) Síntesis

[0093] La invención proporciona métodos para fabricar los compuestos descritos de acuerdo con métodos sintéticos orgánicos tradicionales así como métodos sintéticos combinatorios o matriciales. El **esquema A** describe rutas sintéticas sugeridas. Usando los esquemas, las pautas a continuación y los ejemplos, una persona experta en la técnica puede desarrollar métodos análogos o similares para un compuesto dado que esté dentro de la invención.

[0094] Estos métodos son representativos de los esquemas sintéticos. Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir además como diastereómeros. Cuando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o como enantiómeros o diasterómeros individuales por síntesis estereoespecífica o por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros o diastereómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares estereoisoméricos por formación de sal con una base ópticamente activa, seguida de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas estereoisómeros, seguido de la separación cromatográfica y la eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral. Debe entenderse que todos los estereoisómeros, mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros, isómeros geométricos y sus enantiómeros están incluidos dentro del alcance de la presente divulgación.

[0095] Los compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los esquemas sintéticos generales descritos a continuación y se ilustran más particularmente en los ejemplos sintéticos específicos que siguen. Los esquemas generales se ofrecen a modo de ilustración. Los métodos para preparar los diversos materiales de partida utilizados en los esquemas y ejemplos están dentro de la experiencia de personas versadas en la técnica. No se ha intentado optimizar los rendimientos obtenidos en ninguna de las reacciones de ejemplo. Un experto en la materia sabría cómo aumentar tales rendimientos a través de variaciones rutinarias en los tiempos de reacción, temperaturas, disolventes y/o reactivos.

[0096] General: los espectros de ^{1}H y ^{13}C RMN se midieron en un espectrómetro Bruker AC-300 (300 MHz) usando tetrametilsilano y el disolvente deuterado respectivamente como estándares internos. Los análisis elementales fueron obtenidos por Quantitative Technologies Inc. (Whitehouse, New Jersey) y los resultados estuvieron dentro del 0,4% de los valores calculados, a menos que se mencione lo contrario. Los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos con un aparato Mel-Temp II (Laboratory Devices Inc.) y no se corrigieron. Los espectros de masas de electropulverización (EM-ESI) se registraron en el modo positivo en un espectrómetro Hewlett Packard 59987A. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron en un espectrómetro Micromass Autospec. E mediante técnica de bombardeo atómico rápido (FAB).

[0097] Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y, como tales, están destinadas a incluirse en la presente descripción. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y también se pretende que tales solvatos se incluyan dentro del alcance de esta descripción.

[0098] Los ejemplos de las rutas sintéticas descritas incluyen el Esquema AG, Intermedios A-HZ, Ejemplos 1-588 y Ejemplos proféticos 1-247. Los compuestos análogos a los compuestos objetivo de estos ejemplos se pueden hacer de acuerdo con rutas similares. Los compuestos descritos son útiles como agentes farmacéuticos como se describe en el presente documento. Compuestos 206-212, 322-328, 341-394, 397-400, 418-427, 429-432, 436-440, 443, 444, 447, 450-452, 455-458, 467, 471, 478, 489, 491-493, 495, 498, 500, 502, 521-525, 543, 544, 551-565, 576-588 son ejemplos de referencia.

[0099] Las abreviaturas o acrónimos útiles en este documento incluyen:

Abreviatura	Significado
BOC/boc	*terc*-butilxicarbonil
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio
Cpd	compuesto
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropil etil amina
DMA	*N,N*-dimetilacetamida
DMAP	*N,N*-dimetilaminopiridina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPBS	solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco
EDC	hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
ESI	ionización por electropulverización
Et_3N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etil
h/hr/hrs	hora(s)
HATU	1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4.5-b]piridinio 3-oxid hexafluorofosfato
HOBT	1-hidroxibenzotriazol hidrato
HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-iloxi-N,N,N',N'-tetrametiluronio
I.D.	diámetro interior
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
m-CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
min	minuto(s)
SRA	espectroscopia de masas
RMN	resonancia magnética nuclear espectroscópica
OTf	triflato
PG	grupo protector
TA/ta	temperatura ambiente
TBME	*terc*-butil éter metílico
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
Tos	p-toluenosulfonilo
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno

Orientación general

[0100] Los compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos sintéticos generales descritos a continuación y se ilustran más particularmente en los esquemas que siguen. La preparación de los diversos materiales de partida utilizados en los esquemas está bien dentro de la habilidad de las personas versadas en la técnica. Los sustituyentes para los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos, representados en los esquemas a continuación, son como se definen anteriormente en este documento.

[0101] A menos que se especifique lo contrario, las soluciones de reacción se agitaron a temperatura ambiente bajo una atmósfera de $N_{2(g)}$ o $Ar_{(g)}$. Cuando las soluciones se concentraron a sequedad, se concentraron utilizando un evaporador rotatorio a presión reducida, cuando las soluciones se secaron, típicamente se secaron sobre un agente de secado tal como $MgSO_4$ o Na_2SO_4.

[0102] La cromatografía en columna flash de fase normal (FCC) se realizó en gel de sílice con columnas de gel de sílice RediSep® utilizando acetato de etil (EtOAc)/hexanos, CH_2Cl_2/MeOH, CH_2Cl_2/NH_2 2% al 10% en MeOH, CH_2Cl_2/i-PrOH, y similares como eluyente, a menos que se indique lo contrario.

[0103] La cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (HPLC) se realizó en las siguientes condiciones: 1) Instrumento, Shimadzu; Columna, Waters XBridge C18 10 µm (250 x 50 mm), columna Phenomenex Gemini 5 mm C18 (150 x 21,2 mm) o Waters Xterra RP18 OBD 5 µm (100 x 30 mm); Gradiente, 95:5 a 0:100 de agua (0,05% de ácido trifluoroacético (TFA))/CH_3CN (0,05% de TFA); Caudal, 30-80 mL/min; Detección, UV a λ = 220-254 nM; 2) Instrumento, Gilson; Columna, columna Phenomenex LUNA 5 µm C18 (250 x 50 mm) o Waters XBridge Prep C18 OBD 5 µm (30 x 150 mm); Gradiente, 95: 5 a 0:100 agua (0,05% TFA)/CH_3CN (0,05% TFA); Caudal, 30-80 mL/min; Detección, UV a λ = 220-254 nM; 3) Instrumento, Gilson/Shimadzu: Columna, Inertsil ODS-3 column (30 x 100 mm) o Inertsil ODS-3 (30 x 50 mm, 5 µm); Gradiente, agua-acetonitril con ambas fases con 0,05% en volumen de ácido trifluoroacético; 1 minuto de espera al 5% de ACN, luego de 6 minutos de gradiente a 99% de ACN seguido de un mantenimiento a esa concentración durante 3 minutos. Caudal, 80 mL/min; columna calentada a 46 °C con

detección de luz UV a λ = 254 nm; y 4) Instrumento, Dionex: detector de matriz de diodos UVD 170U y espectrómetro de masas ThermoFinnegan Surveyor MSQ plus para la recolección de datos. Columna de preparación Waters XBridge C_{18} 5 µm OBD 50 x 100 mm.

[0104] Todas las pruebas en Dionex utilizaron acetonitril en agua con NH_4OH 20 mM agregado a la fase acuosa y el caudal para todos los gradientes fue de 80 mL/min usando cuatro gradientes posibles: 1) 5-60% de MeCN durante 12 min, luego se incrementó al 100% de MeCN y se mantuvo durante 6,3 min; 2) 30-70% de MeCN durante 12 min, luego ascendió al 100% de MeCN y se mantuvo durante 6,3 min; 3) 50-80% de MeCN durante 12 min, luego ascendió al 100% de MeCN y se mantuvo durante 6,3 min; y 4) 60-100% MeCN durante 12 min, y luego se mantuvo durante 6,3 min. El tiempo total de ejecución para todos los sistemas de gradiente fue de 18,5 min.

[0105] En los casos en los que las soluciones se filtraron a través de un filtro de jeringa, se utilizaron filtros de jeringa Pall 0,45 mM GHP de 13 mm y 25 mm de diámetro.

[0106] La cromatografía en capa fina se realizó utilizando gel de sílice Merck 60 F_{254} de 2,5 cm x 7,5 cm 250 µm o 5,0 cm x 10,0 cm 250 µm de placas de gel de sílice recubiertas previamente. La cromatografía preparativa de capa fina se llevó a cabo utilizando placas pre-recubiertas de 20 cm x 20 cm 0,5 mm de gel de sílice EM Science 60 F_{254} con una zona de concentración de 20 cm x 4 cm. Las reacciones de microondas se llevaron a cabo en un CEM Discover™ o un Biotage Initiator™ o Optimizer™ Microwave a temperaturas específicas. Los espectros de masas se obtuvieron en un Agilent serie 1100 MSD utilizando ionización por electronebulización (ESI) en modo positivo a menos que se indique lo contrario. La masa calculada corresponde a la masa exacta.

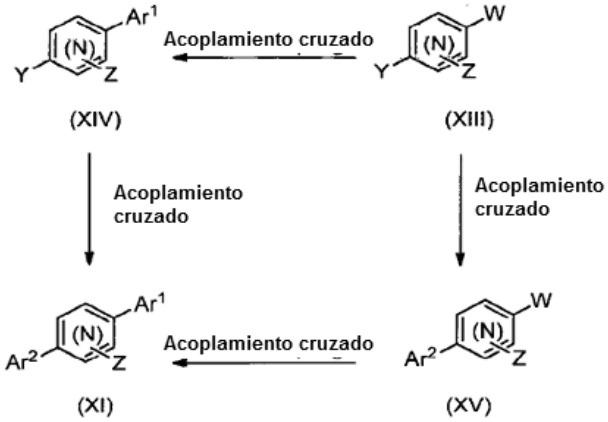
[0107] Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro DRX600 (600 MHz), modelo Bruker DPX400 (400 MHz), DPX500 (500 MHz). El formato de los datos de ^1H RMN a continuación es: desplazamiento químico en ppm campo abajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

[0108] Las sales de clorhidrato se obtuvieron tratando las bases libres correspondientes con HCl (4 N en dioxano, 2M en Et_2O o 1,25 N en MeOH) a temperatura ambiente con mezclas concentradas para obtener la sal de HCl o el sólido resultante aislado por filtración. Las sales de ácido trifluoroacético se obtuvieron mediante la purificación del producto de reacción bruto mediante HPLC de fase inversa preparativa, por lo que los productos finales se aislaron como sales de ácido mono-, di- o tri-fluoroacético.

[0109] Los nombres químicos se generaron usando ChemDraw Ultra 12,0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o ACD/Name versión 10,01 (Advanced Chemistry).

[0110] Los compuestos de Fórmula (I), en donde el anillo A, L, V, W, R, R', n, R_1, R_2, R_3 y R_4 se definen como en la Fórmula (I), se pueden sintetizar como se describe por la ruta sintética general ilustrada en el **esquema A-G**.

Esquema A



[0111] Con referencia al **Esquema A**, los compuestos de fórmulas (XI) se pueden obtener a través de una serie de reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por metal a partir del compuesto (XIII). Los compuestos de fórmulas (XIV) en los que Ar^1 puede ser un sistema de anillo que contiene nitrógeno aromático o heteroaromático de 5, 6 miembros o 5/6 ó 6/6-fusionado o des-amino, o des-amino, pueden ser preparados a través de un acoplamiento cruzado mediado por Pd de un ácido aril o heteroaril borónico o éster, Ar1-$B(OP)_2$, con intermedios de estructura (XIII) en los que W es bromo o cloro, Y es un alquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo y Z es H, flúor, alquilo o heteroalquilo. En los casos en que W es bromo o cloro, el ácido borónico o el éster del compuesto (XIII) pueden formarse mediante catálisis de paladio utilizando bis(pinacolato) diborón y KOAc en presencia de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloro-paladio(II)•CH_2•Cl_2 (Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2) o el precatalizador X-Fos en solventes como el 1,4-dioxano o DMSO, a temperaturas que oscilan entre 0 y 100° Celsius. Alternativamente, los compuestos de Fórmulas (XIII) en los que W es B $(OP)_2$ se pueden acoplar de forma cruzada con un haluro de arilo o heteroarilo,

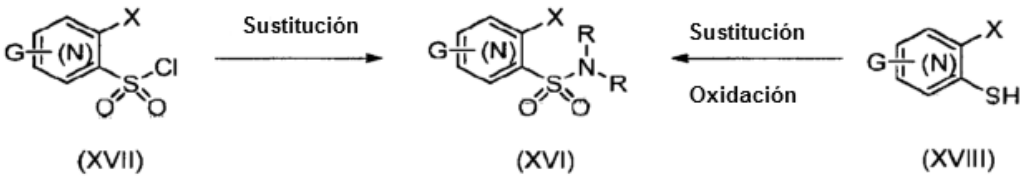
Ar1-X donde X es bromo o cloro para obtener compuestos de fórmulas (XII). Preferiblemente, en los compuestos de fórmulas (XII), Y es t-butil, ciclobutil, trifluorometoxi o SF_5, Z es H o-fluoro orto a Ar^1 y Ar^1 es cualquiera de amino-pirazin, amino-pirimidin o amino-piridin sustituida alternativamente con o sin CN, CH_3, OCH_3, CF_3, Cl, F, OH y NH_2. Los disolventes preferidos para las reacciones de acoplamiento cruzado incluyen DME, DMSO, 1,4-dioxano, THF, EtOH DMF, agua y tolueno o mezclas de los mismos, en presencia de una base, como Na_2CO_3, K_2CO_3, KOAc, KH_2PO_4 y K_3PO_4 usando catalizadores como $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$, trifluoroacetato de paladio y PhP3, cloro (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil)]-paladio(II), 1,1'-bis[di-t-butilfosfino)ferroceno]cloruro de paladio con temperaturas que oscilan entre ta y 100 °C.

[0112] Los compuestos de fórmulas (XI) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmulas (XIII) mediante acoplamiento cruzado mediado por Pd secuencial (XIII → XIV → XI o XIII → XV → XI) utilizando métodos e intermedios, análogos a los descritos anteriormente de fórmulas (XV) se pueden obtener a través de compuestos de fórmulas (XIII), en donde Y es un ácido o éster borónico y W es bromo o cloro, los compuestos de fórmulas (XIII) en los que Y es el ácido o éster borónico se pueden obtener a partir de el yoduro correspondiente en el que W es bromo o cloro. Los métodos preferidos para la conversión del yodo en el correspondiente ácido o éster borónico son análogos a los métodos descritos anteriormente. En algunos casos, haluros de arilo y heteroarilo, ésteres borónicos y ácidos están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos.

[0113] Los compuestos (XIV) en los que Y es alquilo o cicloalquilo se pueden obtener a partir del bromuro correspondiente usando bromuros de alquilzinc en disolventes tales como THF en presencia de acetato de paladio y 2-diciclohexilfosfina-2', 6'-dimetoxi-1,1'-bifenil a temperaturas que oscilan entre ta y 100 °C.

[0114] En otras realizaciones, los compuestos de fórmulas (XI) que contienen un núcleo de piridin, donde Z es H o -fluoro orto a Ar^1, pueden prepararse utilizando reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por Pd análogas descritas en el presente documento.

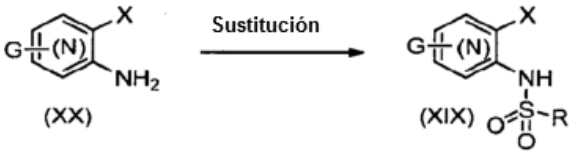
Esquema B



[0115] Con referencia al **Esquema B**, sulfonamidas arilo y heteroaril (XVI) sustituidas que poseen de 0 a 3 grupos G, donde un grupo G es alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, CF_3, F, Cl, Br, o combinaciones de los mismos, y donde X es bromo o cloro, puede prepararse mediante la adición de varias aminas primarias y secundarias al cloruro de arilo o sulfonil de heteroaril en disolventes tales como CH_2Cl_2, CH_3CN, THF y DMF en la presencia de bases tales como piridin, Et_3N e *i*-Pr_2EtNH en temperaturas que van desde -20° a 100° Celsius.

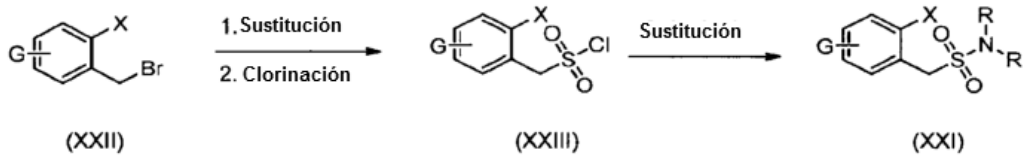
[0116] Alternativamente, las sulfonas (XVI) se pueden obtener a partir del bromo o cloro aril tiol correspondiente (XVIII). La sustitución de S_N1 en presencia de un ácido fuerte, tal como H_2SO_4, con un alcohol reactivo apropiado, tal como *terc*-butanol, proporciona el sulfuro de arilo deseado. Además, se pueden obtener arilsulfuros sustituidos mediante el desplazamiento de S_N2 o S_NAr de bromuro de alquilo o arilo, cloruro y fluoruros (solo arilo) en condiciones básicas utilizando bases tales como NaH o *i*-Pr_2EtNH y el deseado en disolventes como THF, DMSO, y DMF a temperaturas que oscilan entre ta y 100 °C. La sulfona (XVI) se puede obtener luego mediante la oxidación del sulfuro usando un oxidante apropiado, como *m*-CPBA, oxona o $RuCl_3/NaIO_4$.

Esquema C



[0117] Con referencia al **Esquema C,** las sulfonamidas de fórmulas (XIX) se pueden preparar a partir de una anilina (XX) que posee de 0 a 3 G grupos G, donde un grupo G puede ser una variedad de alquilo, heteroalquilo, F, Cl, Br, CF_3, o combinaciones de los mismos, y X es bromo, cloro, $B(OH)_2$ o $B(OP)_2$, por tratamiento con un cloruro de sulfonil apropiado en el que R es alquilo, cicloalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido o CF_3, en un disolvente, como el CH_2Cl_2, en presencia de una base, como la piridin, a temperaturas que oscilan entre 0° y 100 °Celsius.

Esquema D



(XXII) (XXIII) (XXI)

[0118] Con referencia al **Esquema D**, pueden prepararse metanosulfonamidas de fórmulas (XXI) por tratamiento de un (halometil)benceno sustituido, donde X es bromo o cloro y poseen grupos 0 a 3 G, que pueden ser una variedad de alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, F, Cl, Br, CF_3, o combinaciones de los mismos, con sulfito de sodio para proporcionar el arilmetilsulfonato deseado que puede tratarse posteriormente con pentacloruro de fósforo para proporcionar el cloruro de arilmetilsulfonil deseado (XXIII). Los cloruros de sulfonil (XXIII) se pueden transformar luego en la correspondiente sulfonamida (XXI) utilizando los métodos descritos en el presente documento.

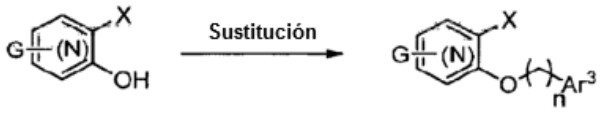
Esquema E



(XXV) (XXIV)

[0119] Con referencia al **Esquema E**, pueden prepararse amidas sustituidas de manera diversa (XXIV) usando reacciones de acoplamiento de amida estándar. El ácido carboxílico sustituido (XXV), donde X es bromo o cloro, y que posee de 0 a 3 grupos G, que puede ser una variedad de alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, F, Cl, Br, CF_3, o combinaciones de los mismos, puede tratarse con varias aminas primarias y secundarias que utilizan reactivos de acoplamiento de péptidos de carbodiimida estándar, como HATU o EDCI, en disolventes como DMF y CH_2Cl_2, a temperaturas que oscilan entre 0 y 60 °C, para proporcionar amida (XXIV).

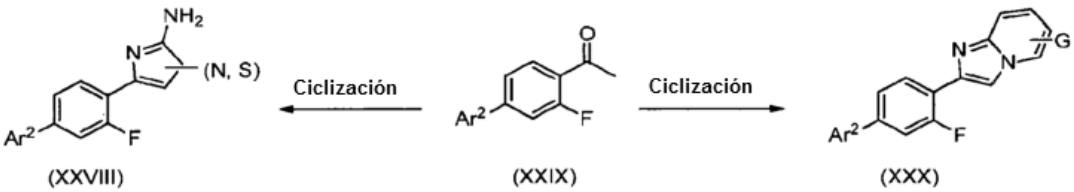
Esquema F



(XXVII) (XXVI)

[0120] Con referencia al **Esquema F**, los éteres de fenil de fórmulas (XXVI) pueden prepararse a partir del fenol correspondiente (XXVII), donde X es bromo o cloro, y poseen grupos 0 a 3 G, que pueden ser una variedad de alquilo, cicloalquilo., heteroalquilo, F, Cl, Br, CF_3, o combinaciones de los mismos, y n = 0,1. El tratamiento del fenol (XXVII) con heterociclos halo aromáticos apropiadamente sustituidos, donde halo se refiere a F, Cl y Br, o heterociclos halometil aromáticos en los que halo se refiere a Cl o Br, una base, como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o Na_2CO_3, In un disolvente polar, como DMSO, CH_3CN o DMF a temperaturas que oscilan entre ta y 100 °C, proporciona éteres (XXVI).

Esquema G



(XXVIII) (XXIX) (XXX)

[0121] Con referencia al **Esquema G**, las instancias en las que Ar^1 en el Esquema A es un heterociclo fusionado de 5, 6 miembros o 5/5, 5/6, pueden obtenerse compuestos de fórmulas (XXVIII) y (XXX) comenzando a partir de cetona de metil (XXIX). El tratamiento de la cetona con urea o tiourea en presencia de I_2 en EtOH a temperaturas que oscilan entre ta y 80 °C da como resultado el correspondiente heterociclo amino de cinco miembros (XXVIII). Considerando que, el tratamiento de la cetona en condiciones análogas con 2-amino piridinas sustituidas, que poseen 0 a 3 grupos G, que pueden ser una variedad de alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, F, Cl, Br, CF_3, o

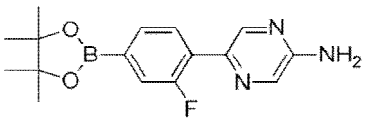
combinaciones de los mismos, da como resultado heterociclo 5/6 fusionado sustituido (XXX).

Ejemplos

[0122] Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración. Ejemplos 206-212, 322-328, 341-394, 397-400, 418-427, 429-432, 436-440, 443, 444, 447, 448, 450-452, 455-458, 467, 471, 478, 489, 491-493, 495, 498, 500, 502, 521-525, 543, 544, 551-565, 576-588, 595-597, 603-607, 659-663, 665-672, 674, 676, 690, 692, 696-699, 712, 713, 715, 746, 748, 757, 781, 784-790, 793-796, 802, 826, 845, 852, 853, 892, 901, 902, 906, 907, 910-913 son ejemplos de referencia.

Intermedio A

[0123]



5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina

Método 1:

[0124] A un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregaron una barra agitadora, 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina (3.07 g, 11,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,82 g, 22,9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (512 mg, 0,623 mmol), y KOAc (2,30 g, 23,4 mmol). El matraz se roció a fondo con nitrógeno y luego se cargó con 1,4-dioxano (114 mL, se roció con N_2 durante 30 minutos). El matraz se calentó luego a 80ºC durante 19,5 horas antes de enfriar a temperatura ambiente, filtrando la mezcla de reacción a través de Na_2SO_4 y concentrando el filtrado a sequedad. El residuo se purificó por FCC para dar el compuesto del título. EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{19}BFN_3O_2$, 315,16; *m/z* encontrado, 316,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (dd, *J* = 2,4, 1,5, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,7, 1,1, 1H), 7,42 (dd, *J* = 11,8, 1,1, 1H), 6,77 (s, 2H), 1,31 (s, 12H).

Método 2:

Etapa A: 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina.

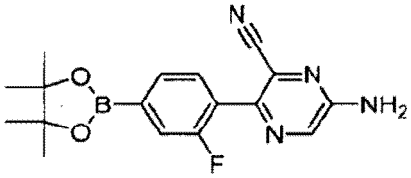
[0125] A una solución de 5-bromopirazin-2-amina (1,74 g, 10,0 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se le agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,65 g, 10,5 mmol) y KOAc (1,96 g, 20,0 mmol). La mezcla se roció con N_2 varias veces antes de añadir $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (0,41 g, 0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90ºC durante 60 horas bajo N_2. Después de enfriarse a temperatura ambiente, 4-bromo-2-Fluoro-1-yodobenceno (4,5 g, 15,0 mmol), K_2CO_3 (2,76 g, 20,0 mmol) y otra porción de $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (0,41 g, 0,5 mmol) fueron agregados. La mezcla resultante se roció con N_2 de nuevo y se agitó a 80 °C durante 48 horas bajo N_2. La mezcla se enfrió luego a ta, se diluyó con THF (30 mL) y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó por FCC para daR_5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina (0,4 g, 15%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,63 (dd, *J* = 11,1, 2,1, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,4, 2,1, 1H), 6,75 (s, 2H).

Paso B:

[0126] A una solución de 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina (535 mg, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se le añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,1 g, 4,0 mmol) y KOAc (0,39 g, 4,0 mmol). La mezcla se burbujeó burbujeando N_2 durante 10 min. La mezcla se trató con $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (82 mg, 0,1 mmol) y luego se agitó a 80 °C durante 1 hora bajo N_2. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Na_2SO_4 y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC para dar el compuesto del título (460 mg, 72%).

Intermedio B

[0127]



6-Amino-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril

Etapa A: 6-Amino-3-(4-cloro-2-fluorofenil)pirazin-2-carbonitril.

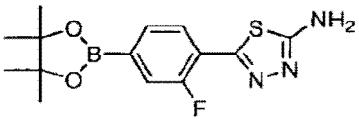
[0128] A un matraz de fondo redondo de 200 mL se agregaron una barra agitadora, 5-Amino-3-ciano-2-bromopirazin (4,09 g, 20,5 mmol), 4-cloro-2-ácido fluorofenilborónico (3,90 g, 22,4 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (839 mg, 1,03 mmol) y K_2CO_3 (8.36 g, 60,5 mmol). El matraz se enjuagó con nitrógeno y luego se cargó con tolueno (17,5 mL), agua (17,5 mL) y DMF (10,5 mL), todos los cuales se rociaron con N_2. El matraz se calentó a 80 °C durante 19 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y agregar $MgSO_4$ hasta que la mezcla fuera una pasta espesa. La mezcla de reacción se agitó luego con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla gruesa de celite. La almohadilla se enjuagó con EtOAc hasta que el filtrado fue incoloro. El filtrado se concentró a sequedad y se sometió a FCC para dar 6-Amino-3-(4-cloro-2-fluorofenil)pirazin-2-carbonitril. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_6ClFN_4$, 248,03; *m/z* encontrado, 249,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 8,4, 2,0, 1H), 7,37 (s, 2H).

Paso B:

[0129] A un matraz de fondo redondo de 200 mL se agregaron una barra agitadora, 6-Amino-3-(4-cloro-2-fluorofenil)pirazin-2-carbonitril (1,175 g, 4,73 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) 4,4,4', 4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,583 g, 6,23 mmol), cloro (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (194 mg, 0,247 mmol) y KOAc (1,43 g, 14,6 mmol). El matraz se equipó con un septo y se roció con nitrógeno durante 30 minutos antes de agregar 48 mL de THF a través de jeringa. La mezcla se calentó luego a 80ºC durante 16,5 horas antes de enfriar la mezcla a temperatura ambiente y concentrarla a sequedad. El residuo oscuro se recogió en DCM, se filtró a través de un tapón de celite y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a FCC para dar el compuesto del título. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,53 - 7,46 (d, *J* = 10,2, 1H), 7,40 (s. 2H), 1,34 (s, 12H).

Intermedio C

[0130]



5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

Etapa A: Cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoilo.

[0131] Una solución de 4-bromo-2-ácido fluorobenzoico (10,8 g, 50,0 mmol) en $SOCl_2$ (50 mL) se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró para dar cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoilo como un aceite incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa B: 2-(4-bromo-2-fluorobenzoilo)-hidrazinacarbotioamida.

[0132] Se añadió hidrazinacarbotioamida (6,8 g, 75 mmol) a una solución de cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoilo (11,8 g, 50,0 mmol) en THF (50 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para dar 2-(4-bromo-2-fluorobenzoilo)-hidrazincarbotioamida como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI): masa calc. para $C_8H_7BFN_3OS$, 290,95, *m/z* encontrado, 292,1 $[M+H]^+$.

Etapa C: 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina.

[0133] Se añadió H_2SO_4 (2 mL) a una solución de 2-(4-bromo-2-fluorobenzoilo)-hidrazinacarbotioamida (2,9 g, 10,0 mmol) en ácido pentanoico (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 110° Celsius durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (20 mL) y se trató con $NH_3 \cdot H_2O$

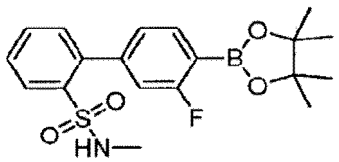
(15 mL). La 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina se aisló luego por filtración al vacío y se secó al aire. MS (ESI): masa calc. para $C_8H_5BFN_3OS$, 272.94, *m/z* encontrado, 274,1 $[M+H]^+$.

Etapa D:

[0134] A una solución de 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (2,73 g, 10,0 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,54 g, 10,0 mmol) y KOAc (1,5 g, 20,0 mmol). La mezcla se roció con N_2 durante 10 min. $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (82 mg, 0,1 mmol) luego se agregó y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora bajo N_2. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Na_2SO_4 anhidro y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC para dar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{17}N_3BO_2SBr$ 321,11, *m/z* encontrado 322,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 - 8,19 (m, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,8, 1,0, 1H), 7,57 (d, *J* = 11,3, 1H), 5,39 (s, 2H), 1,36 (s, 12H).

Intermedio D

[0135]



3'-Fluoro-*N*-metil-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

Paso A: 4'-bromo-3'-fluoro-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida.

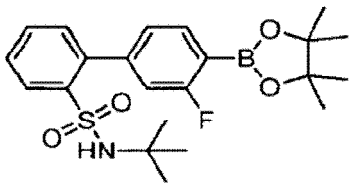
[0136] Se añadió 1-bromo-2-Fluoro-4-yodobenceno (6,30 g, 20,9 mmol) y (2-(N-metilsulfamoilo)-fenil) ácido borónico (4,50 g, 20,9 mmol) a un matraz equipado con 250 mL con barra agitadora y condensador de reflujo. Se añadieron 1,4-dioxano (50 mL) y Na_2CO_3 (2 M, 50 mL). Se burbujeó argón a través del disolvente mientras que se agitaba rápidamente durante 10 minutos antes de añadir $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (766 mg, 1,05 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 15 horas. La reacción se diluyó luego con 50 mL de agua y se extrajo con acetato de etil (1 x 50 mL, 3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2CO_3, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó mediante FCC para dar 4'-bromo-3'-fluoro-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 - 8,11 (m, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 3,67 - 3,56 (dd, *J* = 10,1, 4,5, 1H), 2,46 - 2,43 (d, *J* = 5,3, 3H).

Paso B: 3'-Fluoro-N-metil-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida.

[0137] 4'-Bromo-3'-fluoro-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (2,0 g, 5,8 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,95 g, 11,6 mmol) y KOAc anhidro (1,71 g, 17,4 mmol) y 1,4-dioxano (50 mL)) se agregaron a un matraz, equipado con una barra de agitación y un condensador de reflujo. La mezcla de reacción se roció con argón durante 10 minutos, antes de agregarse $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (0,425 g, 0,58 mmol). El matraz se calentó a 80ºC durante 15 horas antes de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etil (50 mL), se filtró a través de Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El producto bruto se purificó mediante FCC para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 - 8,12 (dd, *J* = 7,8, 1,4, 1H), 7,87 - 7,78 (dd, *J* = 7,6, 6,2, 1H), 7,64 - 7,59 (dd, *J* = 7,5, 1,5, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,35- 7,27 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (dd, *J* = 9,6, 1,5, 1H), 3,57 - 3,45 (d, *J* = 5,5, 1H), 2,41 - 2,37 (d, *J* = 5,4, 3H), 1,39 (s, 12H).

Intermedio E

[0138]

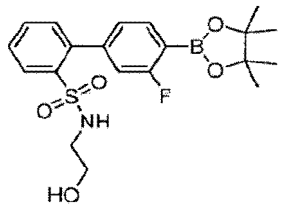


N-(*terc*-Butil)-3'-fluoro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0139] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio** D utilizando (2-(N-(terc-butil)sulfamoilo)fenil) ácido borónico en el Paso A. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,81 (dd, *J* = 7,6, 6,2, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H)), 7,29 a 7,27 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,9, 1,5, 1H), 3,61 (s, 1H), 1,39 (s, 12H), 1,04 (s, 9H).

Intermedio F

[0140]

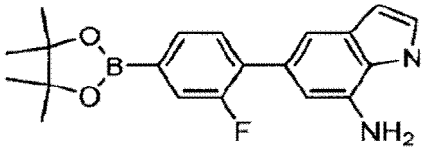


3'-Fluoro-*N*-(2-hidroxietil)-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0141] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio** D utilizando 2-bromo-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida en el Paso A. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,09 - 8,03 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,76 - 7,70 (dd, *J* = 7,6, 6,2, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (dd, *J* = 8,5, 7,1, 1H), 7,37 - 7,31 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,24 - 7,20 (dd. *J* = 7,6, 1,5, 1H), 7,16 - 7,11 (dd, *J* = 10,0, 1,5, 1H), 3,48 - 3,43 (t, *J* = 5,9, 2H), 2,88 - 2,82 (t, *J* = 5,9, 2H), 1,37 (s, 12H).

Intermedio G

[0142]

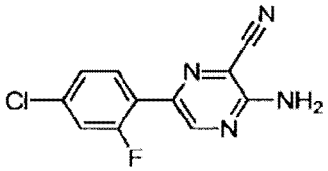


5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-indol-7-amina

[0143] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos descritos en el Intermedio D usando 7-amino-5-bromoindol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{22}BFN_2O_2$, 352,18; *m/z* encontrado, 353,3 $[M+H]^+$.

Intermedio H

[0144]



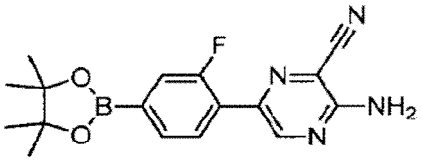
3-Amino-6-(4-cloro-2-fluorofenil)pirazin-2-carbonitril

[0145] A una solución de 3-amino-6-bromopirazin-2-carbonitril (2,00 g, 9,55 mmol) en 1,4-dioxano (48 mL), se agregó (4-cloro-2-fluorofenil)ácido borónico (1,66 g, 9,55 mmol) y Na_2CO_3 acuoso (2 M, 24 mL, 48 mmol) y la mezcla de reacción se roció con gas N_2 durante 10 min. Luego se agregó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,349 g, 0,477 mmol) y la mezcla de reacción se roció durante 10 min adicionales con gas N_2. El recipiente de reacción se selló y se calentó durante 3 h a 80 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con EtOAc (300 mL). El filtrado se lavó con una mezcla 1:1 de salmuera/H_2O (2 x 100 mL). La fase orgánica se concentró a sequedad y se sometió a FCC para dar el compuesto del título (1,99 g, 84%). MS (ESI): masa calc. para

$C_{11}H_6ClFN_4$, 248,03; *m/z* encontrado 249,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,25 - 7,08 (m, 2H), 5,36 (s, 2H).

Intermedio I

[0146]

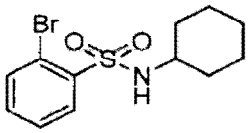


3-Amino-6-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril

[0147] A una solución de 3-amino-6-(4-cloro-2-fluorofenil)pirazin-2-carbonitril (0,290 g, 1,17 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL), se agregaron (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,370 g, 1,46 mmol) y KOAc (0,343 g, 3,50 mmol) La mezcla de reacción se roció con gas N_2 durante 10 minutos, antes de agregar cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (18 mg, 0,023 mmol) y luego se burbujeó durante 10 minutos adicionales con gas N_2. El recipiente de reacción se selló, se calentó durante 3 h a 80 °C y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con EtOAc (30 mL). El filtrado se concentró al vacío en gel de sílice y se purificó mediante FCC para dar el producto que luego se trituró con hexanos para dar 3-amino-6-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril (0,25 g, 63%) MS (ESI): calcio masivo para $C_{17}H_{18}BFN_4O_2$, 340,15; *m/z* encontrado 341,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,7, 1,1, 1H), 7,58 (dd, *J* = 11,8, 1,1, 1H), 5,35 (s. 2H), 1,36 (s, 12H).

Intermedio K

[0148]

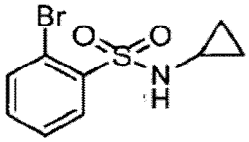


2-Bromo-*N*-ciclohexilbencenosulfonamida

[0149] A un vial de 20 mL se añadieron una barra agitadora, cloruro de 2-bromobenceno-1-sulfonil (1,053 g, 4,12 mmol), ciclohexilamina (431 mg, 4,34 mmol) y piridin seca (5 mL). La mezcla se agitó durante 3 h antes de agregarla a un embudo de separación que contenía 1 N HCl y EtOAc. Las capas se mezclaron completamente y luego se separaron. La capa orgánica se lavó luego con agua, seguido de una solución sat. $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{16}NO_2SBr$ 317,01, *m/z* encontrado 318,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 5,05 (d, *J* = 7,7, 1H), 3,19 - 3,04 (m, 1H), 1,79 - 1,66 (m, 2H), 1,66 - 1,57 (m, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 1H), 1,28 - 1,04 (m, 5H).

Intermedio L

[0150]

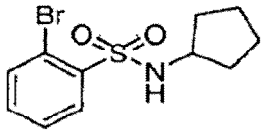


2-Bromo-*N*-ciclopropilbencenosulfonamida

[0151] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando ciclopropilamina. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 0,69 - 0,60 (m, 2H), 0,60 - 0,51 (m, 2H).

Intermedio M

[0152]

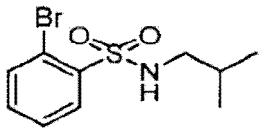


2-Bromo-*N*-ciclopentilbencenosulfonamida

[0153] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando ciclopentilamina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (dd, *J* = 7,7, 1,8, 1H), 7,84 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,55- 7,50 (m, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 1H), 1,64 - 1,49 (m, 4H), 1,45- 1,30 (m, 4H).

Intermedio N

[0154]

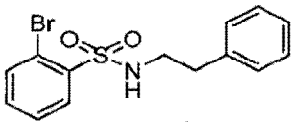


2-Bromo-*N*-(2-metilpropil)bencenosulfonamida

[0155] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando isobutilamina. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 5,18 - 5,03 (m, 1H), 2,67 (t, *J* = 6,6, 2H), 1,78 - 1,64 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,7, 6H).

Intermedio O

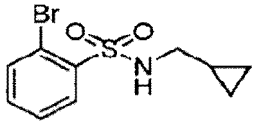
[0156]



2-Bromo-*N*-(2-feniletil)bencenosulfonamida

[0157] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando 2-fenelilamina. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 - 8,09 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,69 - 7,63 (dd, *J* = 7,8, 1,2, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 2H), 5,16 - 5,00 (t, *J* = 6,1, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 2H), 2,84 - 2,73 (t, *J* = 7,0, 2H).

Intermedio P
[0158]

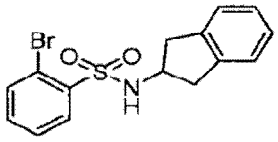


2-Bromo-*N*-(ciclopropilmetil)bencenosulfonamida

[0159] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando ciclopropilmetilamina. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 1,17 - 1,09 (m, 3H), 0,89 - 0,76 (m, 2H), 0,50 - 0,41 (m, 2H).

Intermedio Q

[0160]

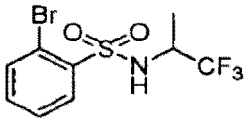


2-Bromo-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)bencenosulfonamida

[0161] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio K usando 2,3-dihidro-1H-inden-2-amina. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 - 8,27 (d, *J* = 7,0, 1H), 8,09 - 8,04 (dd, *J* = 7,7, 1,8, 1H), 7,91 - 7,85 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,17 - 7,06 (m, 4H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 2,98 - 2,89 (m, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 2H).

Intermedio R

[0162]

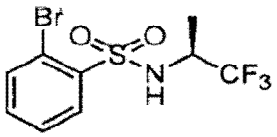


2-Bromo-*N*-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)bencenosulfonamida racémica

[0163] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando 2-amino-1,1,1-trifluoropropano racémico. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (dd, *J* = 7,7, 1,9, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,7, 1,4, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 5,33 (d, *J* = 9,8, 1H), 4,03 - 3,88 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0, 3H).

Intermedio S

[0164]

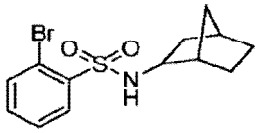


2-Bromo-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)bencenosulfonamida

[0165] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando (S)-2-amino-1,1,1-trifluoropropano.

Intermedio T

[0166]



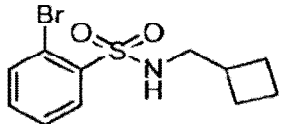
(*endo*)-*N*-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2 bromobencenosulfonamida racémica

[0167] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando (endo)-biciclo[2.2.1]heptan-2-amina ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,71 (dd. *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,49 - 7,42 (m. 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 4,98 (d, *J* = 7,1, 1H), 3,17 - 3,04 (m, 1H), 2,27 - 2,14 (m, 1H), 2,05 (d, *J*

= 3,7, 1H), 1,62 - 1,50 (m, 1H), 1,45- 1,28 (m, 3H), 1,28 - 1,17 (m, 1H), 1,17 - 1,08 (m, 1H), 1,05- 0,91 (m, 2H).

Intermedio U

[0168]

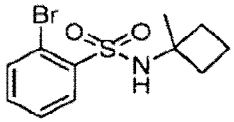


2-Bromo-*N*-(ciclobutilmetil)bencenosulfonamida

[0169] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando ciclobutilmetilamina. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 5,04 (d, *J* = 6,0, 1H), 2,89 (dd, *J* = 7,4, 6,1, 2H), 2,45- 2,31 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,90 - 1,71 (m, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 2H).

Intermedio V

[0170]

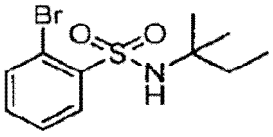


2-Bromo-*N*-(1-metilciclobutil)bencenosulfonamida

[0171] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando 1-amino-1-metilciclobutano. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,76 - 1,59 (m, 2H), 1,32 (t, *J* = 0,8, 3H).

Intermedio W

[0172]

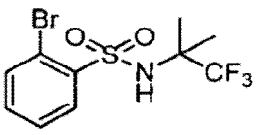


2-Bromo-*N*-(1,1-dimetilpropil)bencenosulfonamida

[0173] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando 2-metilbutan-2-amina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 1,24 (q, *J* = 7,4, 2H), 0,80 (s, 6H), 0,52 (t, *J* = 7,4, 3H).

Intermedio X

[0174]



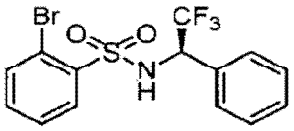
2-Bromo-*N*-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)bencenosulfonamida

[0175] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando 1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-amina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,7, 1,8, 1H), 7,86

(dd, *J* = 7,7, 1,4, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 1,30 (s, 6H).

Intermedio Y

[0176]

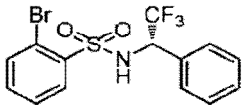


2-Bromo-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bencenosulfonamida

[0177] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando (R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 - 9,53 (d, *J* = 10,2, 1H), 8,03 - 7,91 (dd, *J* = 7,8, 1,7. 1H), 7,68 - 7,62 (dd, *J* = 7,8, 1,2, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 4H), 7,34 - 7,23 (m, 3H), 5,25- 5,11 (m, 1H).

Intermedio Z

[0178]

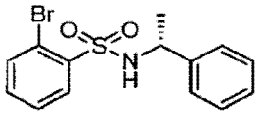


2-Bromo-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bencenosulfonamida

[0179] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando (S)-2,2,2-trifiuoro-1-feniletanamina.

Intermedio AA

[0180]

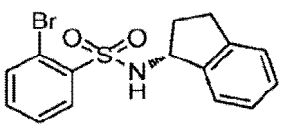


2-Bromo-*N*-[(1*R*)-1-feniletil]bencenosulfonamida

[0181] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando (R)-1-feniletanamina ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 - 8,34 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,94 - 7,83 (dd, *J* = 7,7, 1,9, 1H), 7,74 - 7,65 (dd, *J* = 7,7, 1,4, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,27 - 7,07 (m, 5H), 4,42 - 4,29 (m, 1H), 1,37 - 1,27 (d, *J* = 7,0, 3H).

Intermedio AB

[0182]



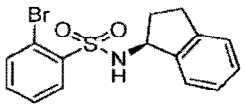
2-Bromo-*N*-[(1*R*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]bencenosulfonamida

[0183] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando (R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 - 8,39 (d, *J* = 9,0, 1H), 8,14 - 8,06 (dd, *J* = 7,7, 1,8, 1H), 7,93 - 7,87 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 7,23 - 7,10 (m, 4H), 4,77 - 4,64 (m, 1H), 2,91 -

2,78 (m, 1H), 2,72 - 2,61 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 1H).

Intermedio AC

[0184]

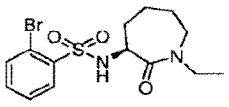


2-Bromo-*N*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]bencenosulfonamida

[0185] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando (S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina. Espectros de RMN como para **Intermedio AB**.

Intermedio AD

[0186]

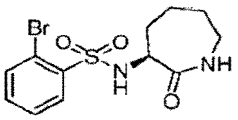


2-Bromo-*N*-[(3*S*)-1-etil-2-oxoazepan-3-il]bencenosulfonamida

[0187] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando (S)-3-amino-1-etilazepan-2-ona. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 - 7,99 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,84 - 7,80 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 1H), 3,40 - 3,31 (m, 1H), 3,30 - 3,15 (m, 3H). - 1,85- 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,62 - 1,52 (m, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,28 - 1,16 (m, 1H), 0,96 - 0,88 (t, *J* = 7,1, 3H).

Intermedio AE

[0188]

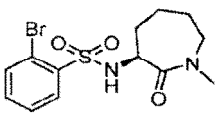


2-Bromo-*N*-[(3*S*)-2-oxoazepan-3-il]bencenosulfonamida

[0189] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando (S)-3-aminoazepan-2-ona. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05- 8,01 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,85- 7,81 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,55- 7,50 (m, 1H), 7,47 - 7,43 (d, *J* = 6,0, 1H), 3,95- 3,86 (m, 1H), 3,04 - 2,93 (m, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,71 - 1,62 (m, 1H), 1,59 - 1,44 (m, 2H), 1,20 - 1,07 (m, 1H).

Intermedio AF

[0190]



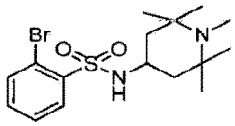
2-Bromo-*N*-[(3*S*)-1-metil-2-oxoazepan-3-il]bencenosulfonamida

[0191] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando (S)-3-amino-1-metilazepan-2-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{17}BrN_2O_3S$ 360,01, *m/z* encontrado 361,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03-8.00 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,84 - 7,81 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,59 - 7,50 (m,

3H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 2,87 - 2,79 (s, 3H), 1,92 - 1,81 (dd, *J* = 14,4, 3,4, 1H), 1,81 - 1,70 (, m, 1H), 1,67 - 1,52 (m, 2H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,34 - 1,21 (m, 1H).

Intermedio AG

[0192]

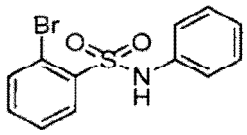


2-Bromo-*N*-(1,2,2,6,6-pentamilpiperidin-4-il]bencenosulfonamida

[0193] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando 1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{25}BrN_2O_2S$ 388,08, *m/z* encontrado 389,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 - 8,03 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 3,32 - 3,21 (m, 1H), 2,11 - 2,02 (s, 3H), 1,46 - 1,37 (m, 2H), 1,35- 1,26 (m, 2H), 1,01 - 0,92 (s, 6H), 0,83 - 0,74 (s, 6H).

Intermedio AH

[0194]

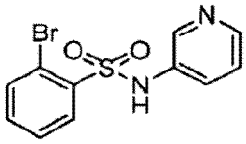


2-Bromo-*N*-fenilbencenosulfonamida

[0195] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando anilina. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 - 10,56 (s, 1H), 8,13 - 8,02 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,85- 7,75 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,62 - 7,46 (m, 2H), 7,25- 7,16 (m, 2H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 7,02 - 6,93 (m, 1H).

Intermedio AI

[0196]

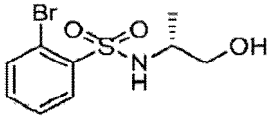


2-Bromo-*N*-piridin-3-ilbencenosulfonamida

[0197] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando 3-aminopiridina. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_9BrN_2O_2S$ 311,96, *m/z* encontrado 312,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 - 10,87 (s, 1H), 8,40 - 8,29 (m, 1H), 8,25 - 8,17 (dd, *J* = 4,7, 1,4, 1H), 8,15- 8,06 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,93 - 7,78 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 2H), 7,47 - 7,44 (dd, *J* = 2,7, 1,4, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H).

Intermedio AJ

[0198]

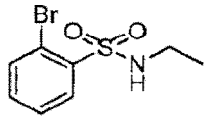


2-Bromo-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida

[0199] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio K** usando (R)-2-aminopropano-1-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_9H_{12}NOSBr$ 292,97, *m/z* encontrado 294,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 5,42 (d, *J* = 7,4, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 1H), 3,38 - 3,28 (m, 1H), 2,16 (t, *J* = 5,4, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,8, 3H).

Intermedio AK

[0200]

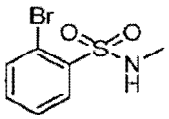


2-Bromo-*N*-etilbencenosulfonamida

[0201] A un vial de 20 mL se agregaron una barra agitadora, cloruro de 2-bromobenceno-1-sulfonil (0,995 g, 3,89 mmol) y THF (5 mL). El vial se cargó luego con $EtNH_2$ en THF (5 mL, 2,0 M). La mezcla se agitó durante 24 horas antes de agregarla a un embudo de separación que contenía 1 N HCl y EtOAc. Las capas se mezclaron completamente y luego se separaron. La capa orgánica se lavó luego con agua, seguido de una solución sat. $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad para dar el producto bruto. Someter el aceite a FCC produjo el compuesto del título (580 mg, 56%). ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 - 8,10 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,75- 7,69 (dd, *J* = 7,8, 1,2, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 5,16 - 4,91 (t, *J* = 6,7, 1H), 3,06 - 2,87 (m, 2H), 1,19 - 1,00 (t, *J* = 7,3, 3H).

Intermedio AL

[0202]

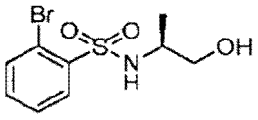


2-Bromo-*N*-metilbencenosulfonamida

[0203] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AK** usando metilamina 0,5 M en 1,4-dioxano. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15- 8,11 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,75- 7,70 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 5,11 - 5,00 (d, *J* = 6,6, 1H), 2,66 - 2,55 (d, *J* = 5,4, 3H).

Intermedio AM

[0204]

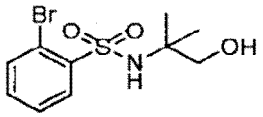


2-Bromo-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida

[0205] A un matraz de fondo redondo de 500 mL se agregaron una barra de agitación, (S)-2-aminopropano-1-ol (2,151 g, 28,65 mmol), DCM secado (100 mL) y DIPEA (14,0 mL, 81,2 mmol). La mezcla se trató luego con cloruro de 2-bromobenceno-1-sulfonil (6,981 g, 27,32 mmol) y se agitó durante 66,5 horas antes de concentrar a sequedad y someter el residuo a FCC para dar el compuesto del título (7,31 g, 91%).

Intermedio AN

[0206]

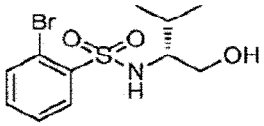


2-Bromo-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil]bencenosulfonamida

[0207] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AM** usando 2-amino-2-metilpropano-1-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{14}BrNO_3S$ 306,99, *m/z* encontrado 330,0 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,46 (d, *J* = 6,3, 2H), 1,11 (s, 6H).

Intermedio AO

[0208]

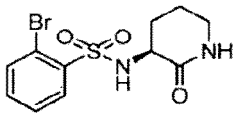


2-Bromo-*N*-[(1*R*)-1(hidroximetil)-2-metilpropil]bencenosulfonamida

[0209] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AM** usando (R)-2-amino-3-metilbutan-1-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{16}BrNO_3S$ 321,00, *m/z* encontrado 322,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15-8,06 (m, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 5,39 (s, 1H)), 3,65- 3,54 (m, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 1H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 1,82 (d, *J* = 5,7, 1H), 0,95- 0,83 (m, 3H), 0,83 - 0,73 (m, 3H).

Intermedio AP

[0210]

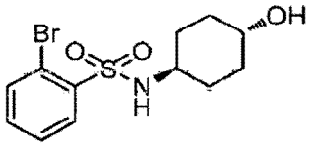


2-Bromo-*N*-[(3*S*)-2-oxopiperidin-3-il]bencenosulfonamida

[0211] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AM** usando (S)-3-aminopiperidin-2-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{13}BrN_2O_3S$ 331,98, *m/z* encontrado 333,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,52 - 6,41 (m, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 1H), 3,34 - 3,18 (m, 2H), 2,43 - 2,32 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 2H).

Intermedio AC

[0212]



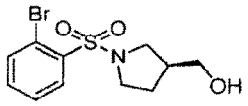
2-Bromo-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida

[0213] A un vial de 20 ml se le añadió una barra de agitación, trans-4-aminociclohexanol (683 mg, 4,50 mmol), DMF

(5 mL) y DIPEA (2,0 mL, 12 mmol). La mezcla se trató luego con cloruro de 2-bromobenceno-1-sulfonil (1,00 g, 3,93 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas antes de someter el contenido del vial a FCC para dar el compuesto del título. (978 mg, 74%). MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{16}BrNO_3S$ 333,00, *m/z* encontrado 334,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,8, 1,2, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 5,10 (d, *J* = 7,5, 1H), 3,62 - 3,47 (m, 1H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 4H), 1,31 - 1,15 (m, 4H).

Intermedio AR

[0214]

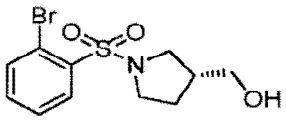


{(3*S*)-1-[(2-Bromofenil)sulfonil]pirrolidin-3-il}metanol

[0215] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AC** usando (S)-pirrolidin-3-ilmetanol. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 3H), 3,39 - 3,33 (m. 1H), 3,17 (dd, *J* = 9,8, 6,4, 1H), 2,53 - 2,39 (m, 2H)), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,74 - 1,65 (m, 1H).

Intermedio AS

[0216]

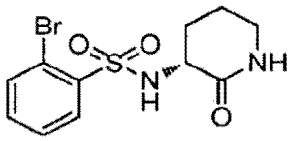


{(3*R*)-1-[(2-Bromofenil)sulfonil]pirrolidin-3-il}metanol

[0217] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AC** usando (R)pirrolidin-3-ilmetanol.

Intermedio AT

[0218]

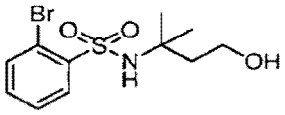


2-Bromo-*N*-[(3*R*)-2-oxopiperidin-3-il]bencenosulfonamida

[0219] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AC** usando (R)-3-aminopiperidin-2-ona.

Intermedio AU

[0220]

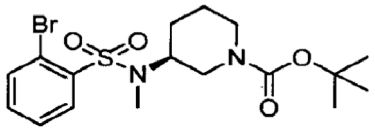


2-Bromo-*N*-(3-hidroxi-1,1-Dimetilpropil)bencenosulfonamida

[0221] A un vial de 20 mL se agregaron una barra de agitación, 3-amino-3-metilbutan-1-ol (428 mg, 4,15 mmol), ACN (5 mL) y DIPEA (2,0 mL, 12 mmol). La mezcla se trató luego con cloruro de 2-bromobenceno-1-sulfonil (994 mg, 3,89 mmol) y se agitó durante 12,5 horas antes de concentrarse a sequedad y someter el residuo a FCC para dar el compuesto del título. (676 mg, 54%). MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{16}BrNO_3S$ 321,00, *m/z* encontrado 344,0 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,8, 1,2, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 2H), 1,76 (t, *J* = 6,0, 2H), 1,20 (s, 6H).

Intermedio AV

[0222]

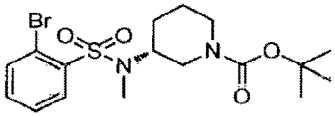


terc-Butil (3*S*)-3-{[(2-bromofenil)sulfonil](metil)amino}piperidin-1-carboxilato

[0223] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando 3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butil. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{25}BrN_2O_4S$ 432,07, *m/z* encontrado 455,0 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,67 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,47 (s, 1H), 1,86 (d, *J* = 11,8, 1H), 1,75- 1,65 (m, 1H), 1,65- 1,55 (m, 1H), 1,54 - 1,46 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Intermedio AW

[0224]

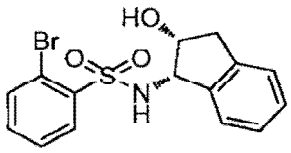


terc-Butil (3*R*)-3-{[(2-bromofenil)sulfonil](metil)amino}piperidin-1-carboxilato

[0225] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando 3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butil.

Intermedio AX

[0226]

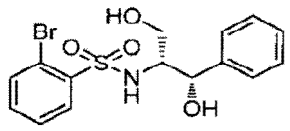


2-Bromo-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)bencenosulfonamida

[0227] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{14}BrNO_3S$ 366,99, *m/z* encontrado 389,9 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (dd, *J* = 7,7, 1,9, 1H), 7,79 (dd, *J* = 7,8, 1,4, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 4H), 5,85 (d, *J* = 8,2, 1H), 4,70 - 4,63 (m, 1H), 4,38 - 4,31 (m, 1H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,12 (d, *J* = 5,2, 1H).

Intermedio AY

[0228]

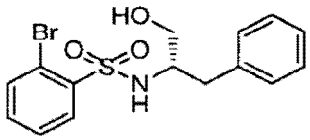


2-Bromo-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil]bencenosulfonamida

[0229] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (1*S*,2*R*)-2-amino-1-fenilpropano-1,3-diol. MS (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{16}BrNO_4S$ 384,00, *m/z* encontrado 407,9 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, *J* = 7,6, 1,9, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,6, 1,5, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 3H), 5,89 (d, *J* = 6,4, 1H), 4,97 (dd, *J* = 4,3, 2,4, 1H), 3,83 - 3,73 (m, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 1H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 3,05 (d, *J* = 2,6, 1H), 2,37 - 2,27 (m, 1H).

Intermedio AZ

[0230]

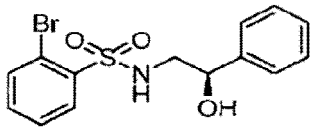


N-[(1*S*)-1-Bencilo-2-hidroximetil]-2-bromobencenosulfonamida

[0231] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (S)-2-amino-3-fenilpropano-1-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{16}BrNO_3S$ 369,00, *m/z* encontrado 392,0 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 3H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 5,46 (d, *J* = 6,8, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 2H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,14 - 1,97 (m, 1H).

Intermedio BA

[0232]

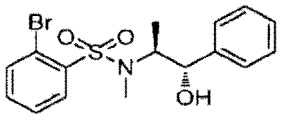


2-Bromo-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-2-feniletil]bencenosulfonamida

[0233] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (R)-2-amino-3-fenilpropano-1-ol. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,25 (m, 3H), 5,68 - 5,57 (m, 1H), 4,78 (dd, *J* = 8,7, 3,7, 1H), 3,26 - 3,15 (m, 1H)), 3,04 - 2,94 (m, 1H), 2,41 (s, 1H).

Intermedio BB

[0234]



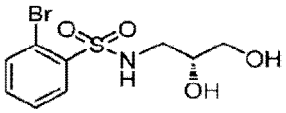
2-Bromo-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]-*N*-metilbencenosulfonamida

[0235] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (1S, 2S)-2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{18}BrNO_3S$ 383,02, *m/z* encontrado 406,0

[M+Na]$^+$; ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 3H), 4,45 (dd, *J* = 9,4, 3,4, 1H), 3,95- 3,85 (m, 1H), 3,05 (d, *J* = 3,4, 1H), 2,98 (s, 3H), 0,97 - 0,86 (d, *J* = 6,7, 3H).

Intermedio BC

[0236]

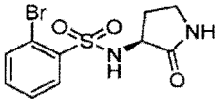


2-Bromo-*N*-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]bencenosulfonamida

[0237] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (R)-1-aminoetano-1,2-diol. MS (ESI): masa calc. para $C_9H_{12}BrNO_4S$ 308,97, *m/z* encontrado 310,0 [M+H]$^+$; ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,68 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 6,18 (t, *J* = 6,3, 1H), 3,95- 3,75 (m, 3H), 3,64 (dd, *J* = 11,8, 3,6, 1H), 3,54 (dd, *J* = 11,6, 6,0, 1H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,97 - 2,85 (m, 1H).

Intermedio BD

[0238]

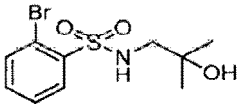


2-Bromo-*N*-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]bencenosulfonamida

[0239] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** utilizando (S)-3-aminopirrolidin-2-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{11}BrN_2O_3S$ 317,97, *m/z* encontrado 318,9 [M+H]$^+$; ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 - 8,05 (m, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,22 (d, *J* = 4,7, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 1H), 3,41 - 3,29 (m, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 1H), 2,47 - 2,34 (m, 1H), 2,12 - 2,00 (m, 1H).

Intermedio BE

[0240]

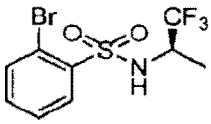


2-Bromo-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)bencenosulfonamida

[0241] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando 1-amino-2-metilpropan-2-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{14}BrNO_3S$ 306,99, *m/z* encontrado 290,0 [M-OH]$^+$; ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 5,53 (t, *J* = 6,0, 1H), 2,79 (d, *J* = 6,6, 2H), 1,22 (s, 6H).

Intermedio BF

[0242]

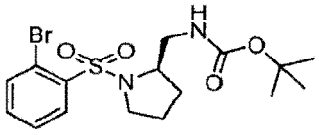


2-Bromo-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bencenosulfonamida

[0243] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (R)-2-amino-1,1,1-trifluoropropan.

Intermedio BG

[0244]

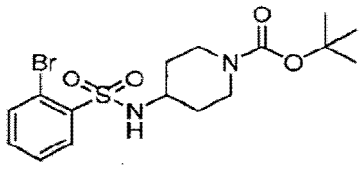


terc-Butil ({(2*R*)-1-[(2-bromofenil)sulfonil]pirrolidin-2-il}metil)carbamato

[0245] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando carbamato de (R)-*terc*-butil (pirrolidin-2-ilmetil). MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{23}BrN_2O_4S$ 418,06, *m/z* encontrado 319,0 $[M\text{-}Boc+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 4,99 (t, *J* = 6,5, 1H), 4,05- 3,95 (m, 1H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,32 - 3,17 (m, 2H), 1,98 - 1,86 (m, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Intermedio BH

[0246]

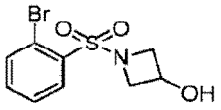


terc-Butil 4-([(2-bromofenil)sulfonil]amino}piperidin-1-carbamato

[0247] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** que usa *terc*-butil 4-aminopiperidin-1-carboxilato. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{23}BrN_2O_4S$ 418,06, *m/z* encontrado 441,0 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 5,15 (d, *J* = 7,5, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,32 - 3,20 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,69 (d, *J* = 12,2, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,38 - 1,29 (m, 2H).

Intermedio BI

[0248]

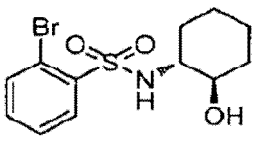


1-[(2-Bromofenil)sulfonil]acetidin-3-ol

[0249] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando acetidin-3-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_9H_{10}BrNO_3S$ 290,96, *m/z* encontrado 292,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 2H), 3,97 - 3,91 (m, 2H), 2,92 (d, *J* = 6,3, 1H).

Intermedio BJ

[0250]

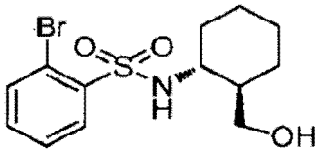


2-Bromo-*N*-[(1,2-*trans*)-2-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida *racémica*

[0251] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando racémica (1,2-trans)-1R-2-aminociclohexanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{16}BrNO_3S$ 333,00, *m/z* encontrado 334,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 5,29 (d, *J* = 7,4, 1H), 3,38 - 3,28 (m, 1H), 2,88 - 2,77 (m, 1H), 2,58 (d, *J* = 3,0, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H)), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,59 - 1,51 (m, 1H), 1,27 - 1,12 (m, 3H), 1,12 - 1,01 (m, 1H).

Intermedio BK

[0252]

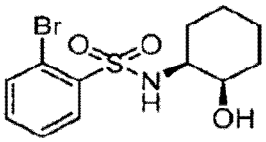


2-Bromo-*N*-[(1,2-*trans*)-2-hidroximetil)ciclohexil]bencenosulfonamida *racémica*

[0253] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (1,2-*trans*)-1R-2-aminociclohexil)metanol racémico. MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{18}BrNO_3S$ 347,02, *m/z* encontrado 348,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 5,19 - 5,06 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 3,08 - 2,97 (m, 1H), 2,45- 2,36 (m, 1H), 1,72 - 1,66 (m, 1H), 1,66 - 1,60 (m, 1H), 1,59 - 1,53 (m, 1H), 1,52 - 1,46 (m, 1H), 1,41 - 1,32 (m, 1H), 1,31 - 1,24 (m, 1H)), 1,20 - 1,07 (m, 2H), 1,05- 0,96 (m, 1H).

Intermedio BL

[0254]

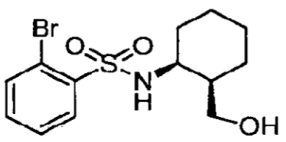


2-Bromo-*N*-[(1,2-*cis*)-2-hidroxiciclohexil]bencenosulfonamida *racémica*

[0255] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (1,2-cis)-1R-2-aminociclohexanol racémico. MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{16}BrNO_3S$ 333,00, *m/z* encontrado 334,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 5,52 (d, *J* = 7,7, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,27 - 3,15 (m, 1H), 1,80 (d, *J* = 4,8, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 1H)), 1,63 - 1,51 (m, 2H), 1,51 - 1,43 (m, 2H), 1,43 - 1,36 (m, 1H), 1,36 - 1,26 (m, 1H), 1,26 - 1,11 (m, 1H).

Intermedio BM

[0256]



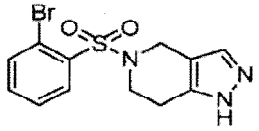
2-Bromo-*N*-[(1,2-*cis*)-2-(hidroximetil)ciclohexil]bencenosulfonamida *racémica*

[0257] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando racémica (1,2-cis)-1R-2-aminociclohexil)metanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{18}BrNO_3S$ 347,02, *m/z* encontrado 348,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 5,43 (d, *J* = 9,3, 1H), 3,76 - 3,65 (m, 1H), 3,65- 3,54 (m, 1H), 3,45- 3,33 (m, 1H), 2,82 (dd, *J* =

8,9, 5,2), 1H), 1,73 - 1,60 (m, 2H), 1,58 - 1,51 (m, 1H), 1,42 - 1,35 (m, 1H), 1,35- 1,16 (m, 4H), 1,10 - 0,97 (m, 1H).

Intermedio BN

[0258]

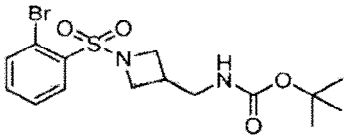


5-[(2-Bromofenil)sulfonil]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin

[0259] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** utilizando 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{12}BrN_3O_2S$ 340,98, *m/z* encontrado 341,9 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,66 (t, *J* = 5,8, 2H), 2,83 (t, *J* = 5,8, 2H).

Intermedio BO

[0260]

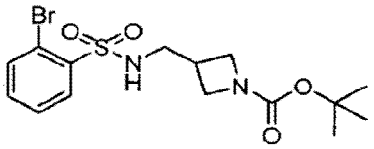


terc-Butil ({1-[(2-bromofenil)sulfonil]acetidin-3-il}metil)carbamato

[0261] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando carbamato de *terc-butil* (acetidin-3-ilmetil). MS (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{21}BrN_2O_4S$ 404,04, *m/z* encontrado 349,0 $[M\text{-}tBu+H]^+$; ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,7, 1,3, 1H). 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H). 4,71 (s, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 2H), 3,70 (dd, *J* = 7,9, 5,4, 2H), 3,35- 3,22 (m, 2H), 2,78 - 2,64 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Intermedio BP

[0262]

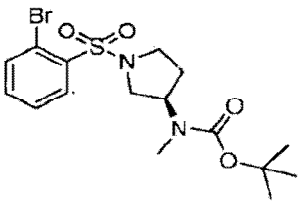


terc-Butil 3-({[(2-bromofenil)sulfonil]amino}metil)acetidin-1-carbamato

[0263] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** utilizando *terc*-butil 3-(aminometil)acetidina-1-carboxilato. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,45- 7,39 (m, 1H), 5,42 - 5,30 (m, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 2H), 3,52 (d, *J* = 9,3, 2H), 3,17 - 3,02 (m, 2H), 2,69 - 2,54 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Intermedio BQ

[0264]

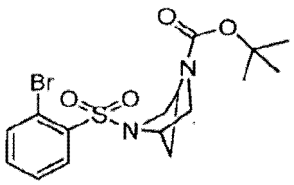


terc-Butil {(3*R*)-1[(2-bromofenil)sulfonil]pirrolidin-3-il}metilcarbamato

[0265] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (R)-*terc*-butilmetil (pirrolidin-3-il)carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{23}BrN_2O_4S$ 418,06, *m/z* encontrado 441,0 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (dd, *J* = 7,9, 1,8, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 3,19 (dd, *J* = 9,9, 7,4, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Intermedio BR

[0266]

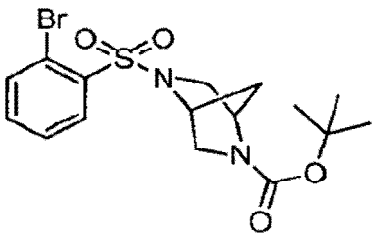


terc-Butil (1*R*,4*R*)-5-[(2-bromofenil)sulfonil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato

[0267] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butil. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{21}BrN_2O_4S$ 416,04, *m/z* encontrado 439,0 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (dd, *J* = 7,9, 1,8, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 4,63 - 4,39 (m, 2H), 3,59 - 3,39 (m, 2H), 3,33 - 3,22 (m, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 1,42 (d, *J* = 5,0, 9H).

Intermedio BS

[0268]

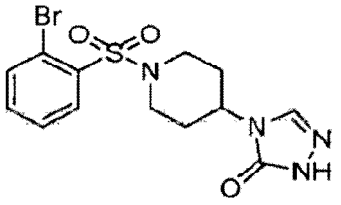


terc-Butil (1*S*,4*S*)-5-[(2-bromofenil)sulfonil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato

[0269] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** (1*S*, 4*S*)-*terc*-butil 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato.

Intermedio BT

[0270]



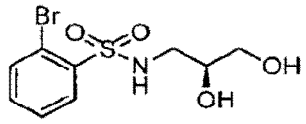
4-1-[(2-Bromofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona

[0271] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando 4-(piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{15}BrN_4O_3S$ 386,00, *m/z* encontrado 387,0

$[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9,63 (s, 1H), 8,10 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 4,05- 3,97 (m, 3H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 2,09 - 2,03 (m, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 2H).

Intermedio BU

[0272]

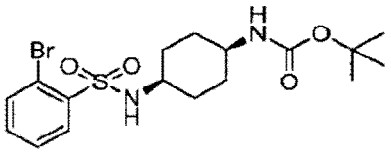


2-Bromo-*N*-[(2*S*)-2,3-dihidroxipropil]bencenosulfonamida

[0273] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (S)-3-aminopropan-1,2-diol.

Intermedio BV

[0274]

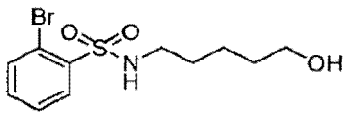


terc-Butil (*cis*-4-{[(2-bromofenil)sulfonil]amino}ciclohexil)carbamato

[0275] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** que usa *terc*-butil ((cis)-4-aminociclohexil)carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{25}BrN_2O_4S$ 432,07, *m/z* encontrado 455,0 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,8, 1,2, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 1,66 (s, 2H), 1,60 - 1,49 (m, 4H), 1,45 (d, *J* = 7,3, 1H), 1,41 (s, 9H).

Intermedio BW

[0276]

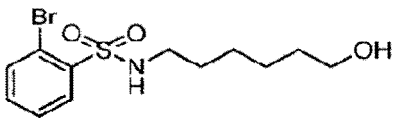


2-Bromo-*N*-(5-hidroxipentil]bencenosulfonamida

[0277] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando 5-Aminopentan-1-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{16}BrNO_3S$ 321,00, *m/z* encontrado 322,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 5,23 (t, *J* = 6,3, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 1,55 (s, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 4H), 1,39 - 1,29 (m, 2H).

Intermedio BX

[0278]

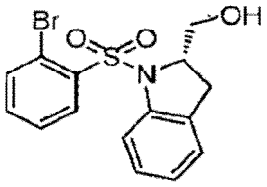


2-Bromo-*N*-(5-hidroxihexil]bencenosulfonamida

[0279] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando 6-aminohexan-1-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{18}BrNO_3S$ 335,02, *m/z* encontrado 336,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 5,15 (t, *J* = 6,2, 1H), 3,57 (t, *J* = 6,6, 2H), 2,94 - 2,81 (m, 2H), 1,56 - 1,35 (m, 5H), 1,33 - 1,21 (m, 4H).

Intermedio BY

[0280]

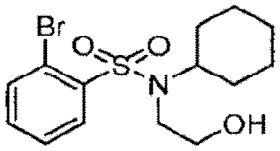


[(2*S*)-1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il]metanol

[0281] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (S)-indolin-2-ilmetanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{14}BrNO_3S$ 366,99, *m/z* encontrado 389,9 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 4,86 - 4,78 (m, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 2H), 3,28 (dd, *J* = 16,2, 9,6, 1H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,20 (s, 1H).

Intermedio BZ

[0282]

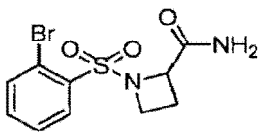


2-Bromo-*N*-ciclohexil-*N*-(2-hidroxietil]bencenosulfonamida

[0283] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando 2-(ciclohexilamino)etanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{20}BrNO_3S$ 361,03, *m/z* encontrado 362,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,65 - 3,57 (m, 1H), 3,47 (t, *J* = 6,1, 2H), 2,22 (t, *J* = 5,9, 1H), 1,80 - 1,67 (m, 4H), 1,62 - 1,53 (m, 1H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 1,27 - 1,15 (m, 2H), 1,07 - 0,94 (m, 1H).

Intermedio CA

[0284]

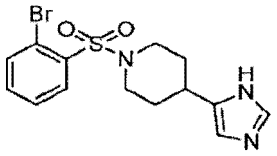


1-[(2-Bromofenil)sulfonil]acetidin-2-carboxamida (*racémica*)

[0285] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando racémica-acetidina-2-carboxamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{11}BrN_2O_3S$ 319,97, *m/z* encontrado 319,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,83 - 7,79 (m, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,75 (t, *J* = 8,8, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 3,75- 3,67 (m, 1H), 2,49 - 2,39 (m, 2H).

Intermedio CB

[0286]



1-[(2-bromofenil)sulfonil]-4-{1*H*-imidazol-4-il)piperidin

Paso A: 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-4-{1-[(2-bromofenil)sulfonil]-1H-imidazol-4-il}piperidin.

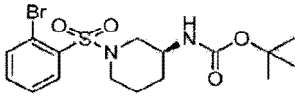
[0287] A un vial de 20 mL se agregaron una barra agitadora, 4-(1H-imidazol-4-il)piperidin•HCl (696 mg, 3,71 mmol), ACN (5 mL) y DIPEA (2,0 mL, 12 mmol). La mezcla se trató luego con cloruro de 2-bromobenceno-1-sulfonil (900 mg, 3,52 mmol) y la mezcla se agitó durante 15,5 horas antes de concentrarse a sequedad y someter el residuo a FCC para dar el compuesto del título (950 mg, 92%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}Br_2N_3O_4S_2$ 586,92 *m/z* encontrado 587,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (dd, *J* = 7,9, 1,8, 1H), 8,08 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,3, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,3, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 6,93 - 6,91 (m, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,02 (dd, *J* = 13,9, 3,0, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 2H).

Paso B:

[0288] A un vial de 20 mL que contiene 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-4-{1-[(2-bromofenil)-sulfonil]-1H-imidazol-4-il}piparidin (884 mg, 1,50 mmol) se agregaron una barra agitadora y DMSO (10 mL). Una vez que la solución de DMSO fue homogénea, se añadió lentamente LiOH (3 mL, 1,0 M). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (x4) y salmuera (x1), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (522 mg, 94%). MS (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{16}BrN_3O_2S$ 369,01 *m/z* encontrado 370,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,88 (d, *J* = 12,8, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H).

Intermedio CC

[0289]

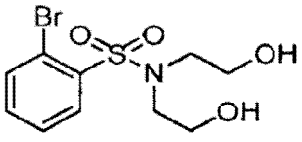


terc-Butil {(3*S*)-1-[(2-bromofenil)sulfonil]piperidin-3-il}carbamato

[0290] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando piperidin-3-ilcarbamato de (S)-*terc*-butil. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{23}BrN_2O_4S$ 418,06 *m/z* encontrado 441,0 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 - 8,06 (m, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,7, 1,3, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 4,88 (d, *J* = 8,5, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,28 (d, *J* = 11,8, 1H), 3,23 - 3,03 (m, 2H), 1,85- 1,55 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).

Intermedio CD

[0291]

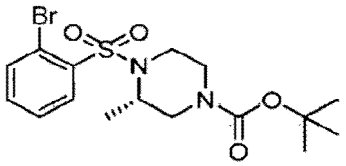


2-Bromo-*N,N*-bis(2-hidroxietil]bencenosulfonamida

[0292] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** que usa 2,2'-azanidildietanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{14}BrNO_4S$ 322,98 *m/z* encontrado 324,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 - 8,05 (m, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 3,83 (dd, *J* = 7,3), 3,8, 4H), 3,48 (t, *J* = 5,0, 4H), 3,38 (s, 2H).

Intermedio CE

[0293]

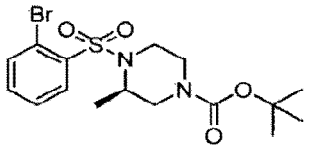


terc-Butil {(3*S*)-4-[(2-bromofenil)sulfonil]-3-metilpiperazin-1-carboxilato

[0294] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (S)-*terc*-butil-3-metilpiperazina-1-carboxilato. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{23}BrN_2O_4S$ 418,06 *m/z* encontrado 319,0 $[M\text{-}Boc+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 4,16 - 3,73 (m, 3H), 3,63 - 3,42 (m, 1H), 3,32 - 3,22 (m, 1H), 3,17 - 2,68 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,25- 1,09 (m, 3H).

Intermedio CF

[0295]

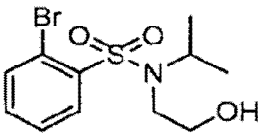


terc-Butil (3*R*)-4-[(2-bromofenil)sulfonil]-3-metilpiperazin-1-carboxilato

[0296] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (R)-*terc*-butil-3-metilpiperazina-1-carboxilato.

Intermedio CG

[0297]

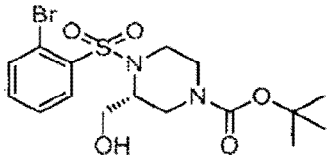


2-Bromo-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-(1-metiletil)bencenosulfonamida

[0298] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando 2-(isopropilamino)etanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{16}BrNO_3S$ 321,00 *m/z* encontrado 322,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 4,01 (hept, *J* = 6,7, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,47 (t, *J* = 6,1, 2H), 2,27 (t, *J* = 5,8, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,8, 6H).

Intermedio CH

[0299]

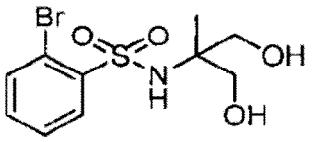


terc-Butil (3*R*)-4-[(2-bromofenil)sulfonil]-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato

[0300] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando 3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butil. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{23}BrN_2O_5S$ 434,05 *m/z* encontrado 335,0 $[M\text{-}Boc+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 4,32 - 3,43 (m, 6H), 3,27 - 3,15 (m, 1H), 3,15- 2,66 (m, 3H), 1,44 (s, 9H).

Intermedio CI

[0301]

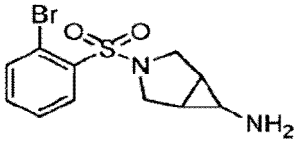


2-Bromo-*N*-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletil)bencenosulfonamida

[0302] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** que usa 2-amino-2-metilpropan-1,3-diol. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,72 - 3,56 (m, 4H), 2,53 - 2,44 (m, 2H), 0,93 (s, 3H).

Intermedio CJ

[0303]

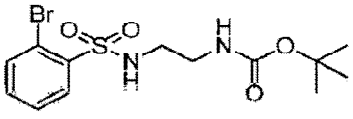


endo-3-[(2-bromofenil)sulfonil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-amina

[0304] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando endo-3-azabiciclo[3,1.0]hexan-6-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{13}BrN_2O_2S$ 315,99 *m/z* encontrado 317,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (dd, *J* = 7,7, 1,9, 1H), 7,88 (dd, *J* = 7,7, 1,4, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 3,42 - 3,38 (m, 2H), 3,37 - 3,29 (m, 4H), 2,02 (t, *J* = 2,2, 1H), 1,46 - 1,41 (m, 2H).

Intermedio CK

[0305]

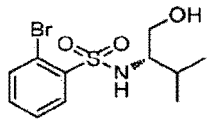


terc-Butil (2-{[(2-bromofenil)sulfonil]amino}etil)carbamato

[0306] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** que usa *terc*-butil (2-aminoetil)carbamato. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (dd, *J* = 7,7, 1,7, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 5,8, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,21 (t, *J* = 5,8, 2H), 3,03 - 2,95 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Intermedio CL

[0307]

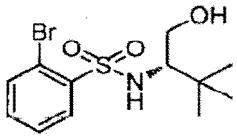


2-Bromo-*N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bencenosulfonamida

[0308] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** utilizando (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 5,35 (d, *J* = 8,6, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 1H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 0,86 (d, *J* = 6,9, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,8, 3H).

Intermedio CM

[0309]

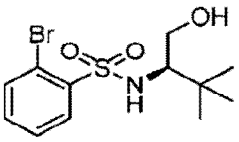


2-Bromo-*N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]bencenosulfonamida

[0310] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (S)-2-amino-3,3-dimetilbutan-1-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{18}BrNO_3S$ 335.02 *m/z* encontrado 336,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 5,40 (d, *J* = 9,4, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 1,81 (t, *J* = 5,6, 1H), 0,85 (s, 9H).

Intermedio CN

[0311]

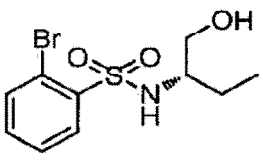


2-Bromo-*N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]bencenosulfonamida

[0312] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (R)-2-amino-3,3-dimetilbutan-1-ol.

Intermedio CO

[0313]



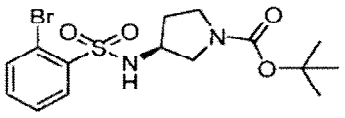
2-Bromo-*N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)propil]bencenosulfonamida

[0314] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando

(S)-2-aminobutan-1-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{14}BrNO_3S$ 306,99 *m/z* encontrado 308,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 5,41 (d, *J* = 7,9, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 2H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 2,15- 1,99 (m, 1H), 1,56 - 1,38 (m, 2H), 0,78 (t, *J* = 7,5, 3H).

Intermedio CP

[0315]

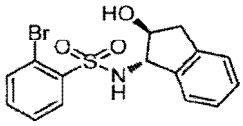


terc-Butil (3*S*)-3-{[(2-bromofenil)sulfonil]amino}pirrolidin-1-carbamato

[0316] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (*S*)-*terc*-butil-3-aminopirrolidin-1-carboxilato. MS (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{21}BrN_2O_4S$ 404,04 *m/z* encontrado 427,0 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 - 8,11 (m, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,45- 7,39 (m, 1H), 5,38 - 5,29 (m, 1H), 3,87 - 3,75 (m, 1H), 3,46 - 3,32 (m, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 1H), 2,05- 1,68 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Intermedio CQ

[0317]

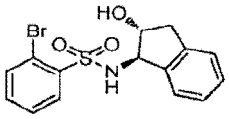


2-Bromo-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]bencenosulfonamida

[0318] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (1*S*,2*S*)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{14}BrNO_3S$ 366,99 *m/z* encontrado 390,0 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (dd, *J* = 7,7, 1,8, 1H), 7,80 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,25- 7,21 (m, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 3H), 5,61 (d, *J* = 6,8, 1H), 4,58 - 4,47 (m, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 3,26 (dd, *J* = 15,9, 7,7, 1H), 3,13 (d, *J* = 2,7, 1H), 2,84 - 2,73 (m, 1H).

Intermedio CR

[0319]

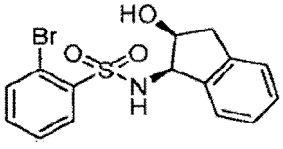


2-Bromo-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]bencenosulfonamida

[0320] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (1*R*,2*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol.

Intermedio CS

[0321]

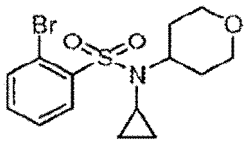


2-Bromo-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]bencenosulfonamida

[0322] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (1R, 2S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol.

Intermedio CT

[**0323**]

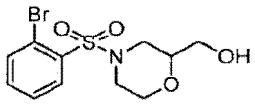


2-Bromo-*N*-ciclopropil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il]bencenosulfonamida

[**0324**] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando N-ciclopropiltetrahidro-2*H*-piran-4-amina MS (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{18}BrNO_3S$ 359,02 *m/z* encontrado 392,0 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,69 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,05- 3,96 (m, 2H), 3,52 - 3,39 (m, 2H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 2H), 1,85- 1,75 (m, 2H), 0,64 - 0,56 (m, 2H), 0,54 - 0,46 (m, 2H).

Intermedio CU

[**0325**]

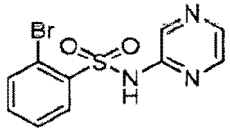


{4-[(2-Bromofenil)sulfonil)morfolin-2-il}metanol racémico

[**0326**] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando morfolin-2-ilmetanol racémico. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{14}BrNO_4S$ 334,98 *m/z* encontrado 357,9 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 5H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 1H).

Intermedio CV

[0327]

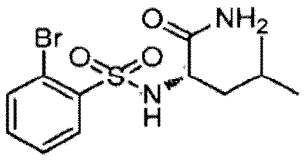


2-Bromo-*N*-pirazin-2-il]bencenosulfonamida

[0328] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando 2-aminopirazin. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_8BrN_3O_2S$ 312,95 *m/z* encontrado 313,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,94 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 - 8,16 (m, 2H). 8,11 (dd, *J* = 2,7, 1,5, 1H), 7,81 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H).

Intermedio CW

[0329]

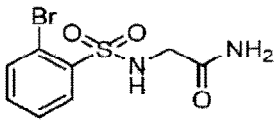


N~2~-[(2-Bromofenil)sulfonil]-L-leucinamida

[0330] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (S)-2-amino-4-metilpentanamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{17}BrN_2O_3S$ 348,01 *m/z* encontrado 349,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,01 (dd, *J* = 7,7, 1,8, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,82 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 2,3, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,2, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 1H), 1,65- 1,53 (m, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,35- 1,25 (m, 1H), 0,79 (d, *J* = 6,6, 3H), 0,61 (d, *J* = 6,5, 3H).

Intermedio CX

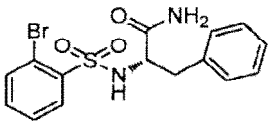
[0331]



N~2~-[(2-Bromofenil)sulfonil]glicinamida

[0332] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** que usa 2-aminoacetamida. MS (ESI): masa calc. para $C_8H_9BrN_2O_3S$ 291,95 *m/z* encontrado 293,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,00 (dd, *J* = 7,7, 1,8, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,51 (s, 2H).

Intermedio CY
[0333]

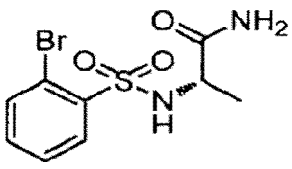


N-α-[(2-Bromofenil)sulfonil]-L-fenilalaninamida

[0334] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (S)-2-amino-3-fenilpropanamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{15}BrN_2O_3S$ 382,00 *m/z* encontrado 382,9 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7,95 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 3H), 7,20 - 7,12 (m, 5H), 7,06 (d, *J* = 2,2, 1H), 3,93 (m, 1H), 2,91 (dd, *J* = 13,7, 4,9, 1H), 2,77 (dd, *J* = 13,7, 9,4, 1H).

Intermedio CZ

[**0335**]

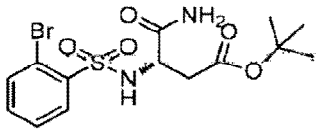


N~2~-[(2-Bromofenil)sulfonil]-L-alaninamida

[**0336**] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (S)-2-aminopropanamida. MS (ESI): masa calc. para $C_9H_{11}BrN_2O_3S$ 305,97 *m/z* encontrado 307,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,01 (dd, *J* = 7,7, 1,8, 1H), 7,86 (d, *J* = 5,2, 1H), 7,84 (dd, *J* = 7,7, 1,3, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,55- 7,50 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 1H), 1,17 (d, *J* = 7,1, 3H).

Intermedio DA

[0337]

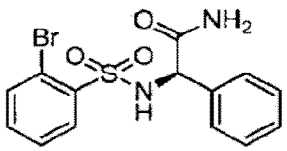


terc-Butil N~2~-[(2-Bromofenil)sulfonil]-L-alfa-asparaginato

[0338] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando 3,4-diamino-4-oxobutanoato de (S)-*terc*-butil. MS (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{19}BrN_2O_5S$ 406,02 *m/z* encontrado 429,0 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 - 7,99 (m, 2H), 7,80 (dd, *J* = 7,7, 1,3, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,00 (m, 1H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,45- 2,39 (m, 1H), 1,32 (s, 9H).

Intermedio BD

[0339]

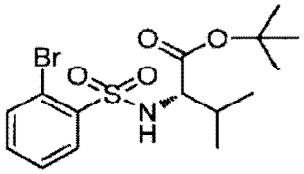


(2*R*)-2-{[(2-Bromofenil)sulfonil]-amino}-2-feniletanamida

[0340] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (R)-2-amino-2-fenilacetamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{13}BrN_2O_3S$ 367,98 *m/z* encontrado 369,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,35- 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 4H), 4,94 (d, *J* = 8,8, 1H).

Intermedio DC

[0341]

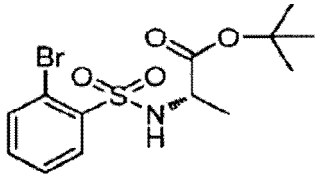


terc-Butil-*N*-[(2-Bromofenil)sulfonil)-L-valinato

[0342] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (S)-*terc*-butil-2-amino-3-metilbutanoato. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, *J* = 9,6, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,82 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 3,45 (dd, *J* = 9,5, 7,1, 1H), 1,97 (h, *J* = 6,8, 1H), 1,22 (s, 9H), 0,87 (d, *J* = 6,7, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,8, 3H).

Intermedio DD

[0343]

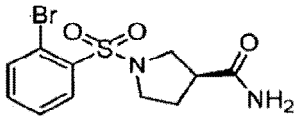


terc-Butil-*N*-[(2-Bromofenil)sulfonil)-L-alaninato

[**0344**] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando 2-aminopropanato de (S)-*terc*-butil. MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{18}BrNO_4S$ 363,01 *m/z* encontrado 386,0 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 1,30 - 1,21 (m, 12H).

Intermedio DE

[**0345**]

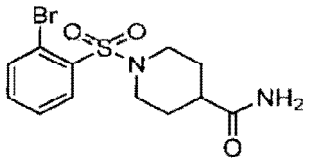


(*S*)-1-((2-Bromofenil)sulfonil)pirrolidina-3-carboxamida

[**0346**] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (S)-pirrolidin-3-carboxamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{13}BrN_2O_3S$ 331,98, *m/z* encontrado 333,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05- 7,97 (dd, *J* = 7,7, 1,9, 1H), 7,92 - 7,85 (dd, *J* = 7,7, 1,5, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,57 - 3,50 (dd, *J* = 9,5, 8,0, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 3,37 - 3,27 (m, 2H), 3,02 - 2,94 (p, *J* = 7,8, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 1H).

Intermedio DF

[0347]

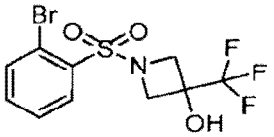


1-((2-Bromofenil)sulfonil)piperidin-4-carboxamida

[0348] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando piperidin-4-carboxamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{15}BrN_2O_3S$ 346,00, *m/z* encontrado 347,0 $[M+H]^+$: ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 - 7,97 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,91 - 7,86 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 2,83 - 2,73 (m, 2H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 2H), 1,57 - 1,44 (m, 2H).

Intermedio DG

[0349]

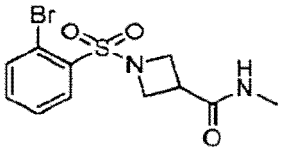


1-((2-Bromofenil)sulfonil)-3-(trifluorometil)acetidin-3-ol

[0350] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando 3-(trifluorometil)acetidin-3-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_9BrF_3NO_3S$ 358,94; *m/z* encontrado 359,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 - 8,00 (m, 1H), 7,94 - 7,91 (dd, *J* = 7,4, 1,7, 1H), 7,65- 7,58 (m, 3H), 4,20 - 4,15 (m, 2H), 4,09 - 4,04 (m, 2H).

Intermedio DH

[0351]

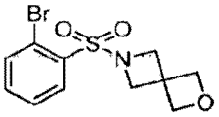


1-((2-Bromofenil)sulfonil)-*N*-metilacetidin-3-carboxamida

[0352] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** que usa N-metilacetidina-3-carboxamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{13}BrN_2O_3S$ 331,98; *m/z* encontrado 333,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 - 8,04 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,79 - 7,74 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,25- 4,13 (m, 4H), 3,29 - 3,16 (m, 1H), 2,89 - 2,77 (d, *J* = 4,8, 3H).

Intermedio DI

[0353]

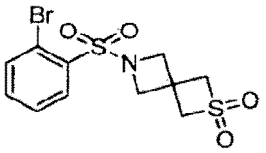


6-((2-Bromofenil)sulfonil)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan

[0354] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{12}BrNO_3S$ 316,97; *m/z* encontrado 317,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 4,62 (s, 4H), 4,11 (s, 4H).

Intermedio DJ

[0355]

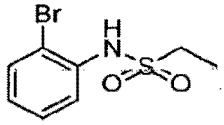


6-((2-Bromofenil)sulfonil)-2-tia-6-azaspiro[3.3]heptan 2,2-dióxido

[0356] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando 2-tia-6-azaspiro[3.3]heptano 2,2-dióxido. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{12}BrNO_4S_2$ 364,94; *m/z* encontrado 365,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 4,46 (s, 4H), 4,17 (s, 4H)).

Intermedio DL

[0357]

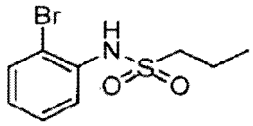


N-(2-Bromofenil)etanosulfonamida

[0358] A una solución de 2-bromoanilina (344 mg, 2,0 mmol) en piridin (5 mL) se le añadió lentamente cloruro de etil-sulfonil (257 mg, 2,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La piridin se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC para dar el compuesto del título (240 mg, 45%). MS (ESI): masa calc. para $C_8H_{10}BrNO_2S$ 262,96 *m/z* encontrado 264,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,59 (dd, *J* = 4,8,1,5, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,08 - 7,05 (m, 1H), 6,77 (bs, 1H), 3,14 (q, *J* = 7,2, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,5, 3H).

Intermedio DM

[**0359]**

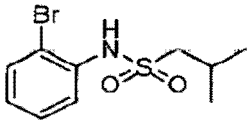


N-(2-bromofenil)propan-1-sulfonamida

[0360] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el **Intermedio DL** utilizando cloruro de n-propilsulfonil. MS (ESI): masa calc. para $C_9H_{12}BrNO_2S$, 276,98; *m/z* encontrado, 278,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,59 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,08 - 7,05 (m, 1H), 6,72 (br s, 1H), 3,15 - 2,94 (m, 2H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,4, 3H).

Intermedio DN

[0361]

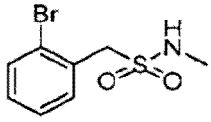


N-(2-Bromofenil)-2-metilpropan-1-sulfonamida

[0362] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el **Intermedio DL** utilizando cloruro de iso-butilsulfonil. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{14}BrNO_2S$, 290,99; *m/z* encontrado, 292,1 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,59 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,08 - 7,05 (m, 1H), 6,77 (br s, 1H), 2,99 (d, *J* = 4,2, 2H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,9, 6H).

Intermedio DO

[0363]



1-(2-Bromofenil)-*N*-metilmetanosulfonamida

Paso A: (2-bromofenil)metanosulfonato de sodio.

[0364] Una mezcla de 1-bromo-2-(bromometil)benceno (20 g, 0,08 mol) y Na_2SO_3 (15 g, 0,12 mol) en metanol/H_2O (100 ml/100 mL) se agitó a 85 °C para 2,5 horas, se concentró a sequedad y se secó para dar metanosulfonato de sodio (2-bromofenil) (34 g, crudo). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 3,91 (s, 2H).

Paso B: Cloruro de (2-bromofenil)metanosulfonil.

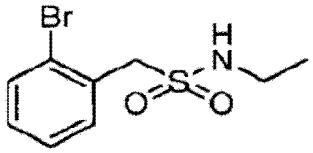
[0365] A una suspensión de (2-bromofenil)metanosulfonato de sodio bruto (34 g) en tolueno (500 mL) se añadió PCl_5 (34 g, 0,16 mol). La mezcla resultante se agitó a 100º Celsius durante 4 horas antes de concentrarse a sequedad y verter el residuo en hielo triturado (150 g), agitándose durante 5 minutos y extrayéndose con DCM (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad para dar cloruro de (2-bromofenil)metanosulfonil (16,8 g, 77%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 - 7,45 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,18 - 7,01 (m, 1H), 3,97 (s, 2H).

Paso C:

[0366] A una solución de cloruro de (2-bromofenil)metanosulfonil (2 g, 7 mmol) en THF (15 mL) se añadió CH_3NH_2/H_2O (25%, 2 g, 20 mmol) a 0 °Celsius. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 16 horas, se concentró a sequedad y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (0,8 g, 41%). MS (ESI): masa calc. para $C_8H_8BrO_2S$, 262,96; *m/z* encontrado, 264,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65- 7,54 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (dd, *J* = 7,6, 1,7, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 2,72 (s, 3H).

Intermedio DP

[0367]

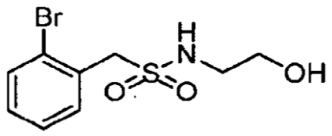


1-(2-bromofenil)-*N*-etilmetanosulfonamida

[0368] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el **Intermedio DO** utilizando etilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_9H_{12}BrNO_2S$, 276,98; *m/z* encontrado, 277,9 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (dd, *J* = 8,0, 1,0, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,6, 1,6, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,03 (q, *J* = 7,2, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,2, 3H).

Intermedio DQ

[0369]

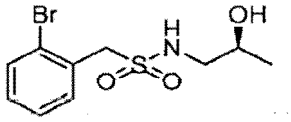


1-(2-Bromofenil)-*N*-(2-hidroxietil)metanosulfonamida

[0370] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el Intermedio DO utilizando etanolamina. MS (ESI): masa calc. para $C_9H_{12}BrNO_3S$, 292,97; *m/z* encontrado, 294,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 - 7,52 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 4,77 (t, *J* = 6, 1H), 4,56 (s, 2H)), 3,65 (t, *J* = 6, 2H), 3,12 (t, *J* = 6, 2H), 2,13 (br s, 1H).

Intermedio DR

[0371]

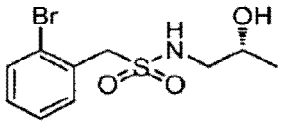


(*S*)-1-(2-Bromofenil)-*N*-(2-hidroxipropil)metanosulfonamida

[0372] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el **Intermedio DO** utilizando (S)-3-amino-2-propanol. El producto fue aislado como una x. MS (ESI): masa calc. para $C_7H_4BrF_3O_2S$, 306,99; *m/z* encontrado, 307,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69-7.52 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,96 - 3,76 (m, 1H), 3,17 - 2,96 (m, 1H), 2,95 - 2,74 (m, 1H), 1,90 - 1,63 (m, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,3, 3H).

Intermedio DS

[0373]

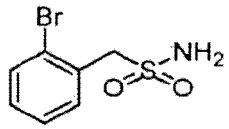


(*R*)-1-(2-Bromofenil)-*N*-(2-hidroxipropil)metanosulfonamida

[0374] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el **Intermedio DO** utilizando (R)-3-amino-2-propanol.

Intermedio DT

[0375]

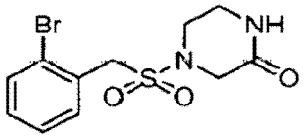


(2-Bromofenil)metanosulfonamida

[0376] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el **Intermedio DO** que usa amoníaco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, *J* = 7,9, 1H). 7,52 (dd, *J* = 7,6, 1,6, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,04 (s, 2H), 4,46 (s, 2H).

Intermedio DU

[0377]

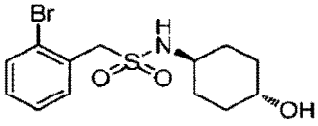


4-((2-Bromobencil)sulfonil)piperizin-2-ona

[0378] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el **Intermedio DO** utilizando piperazina-2-ona. El producto se aisló como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{13}BrN_2O_3S$, 331,98; *m/z* encontrado, 333,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,90 (s, *J* = 18,1, 2H), 3,43 - 3,17 (m, 4H).

Intermedio DV

[0379]

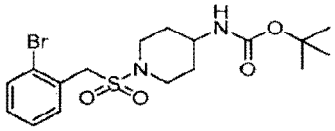


(1, 4)- *trans*-1-(2-Bromofenil)-*N*-(1*R*-4-hidroxiciclohexil)metanosulfonamida

[0380] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el **Intermedio DO** utilizando trans-4-aminociclohexanol. El producto se aisló como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_7H_4BrF_3O_2S$, 347,02; *m/z* encontrado, 348,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,70-7,56 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,54-3,42 (m, 1H), 3,10- 2,93 (m, 1H), 2,05-1,82 (m, 4H), 1,40-1,16 (m, 4H).

Intermedio DW

[0381]

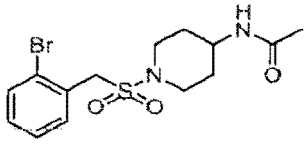


terc-Butil (1-((2-bromobencil)sulfonil)piperidin-4-il)carbamato

[0382] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el **Intermedio DO** utilizando *terc*-butil piperazina-1-carboxilato. El producto se aisló como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{25}BrN_2O_4S$, 432,07; *m/z* encontrado, 454,9 $[M+Na]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,7, 1,7, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,8, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,50 (d, *J* = 12,2, 2H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 2,92 (t, *J* = 11,3, 2H)), 1,77 (d, *J* = 12,5, 2H), 1,45 - 1,30 (m, 11H).

Intermedio DX

[0383]



N-(1-((2-Bromobenzil)sulfonil)piperidin-4-il)acetamida

Paso A: 1-(2-Bromobenzilsulfonil)piperidin-4-amina•HCl.

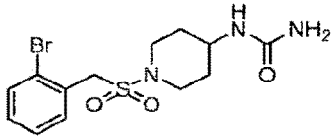
[0384] Se agitó una mezcla de *terc*-butil (1-((2-bromobencilo)sulfonil)piperidin-4-il)carbamato (500 mg, 1,15 mmol) en metanol de HCl (6 N, 20 mL) a ta durante 24 horas, y luego se concentró a sequedad para dar 1-(2-bromobencilsulfonil)piperidin-4-amina•HCl (400 mg, 94%), que se usó directamente para el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{19}BrN_2O_3S$, 332,02; *m/z* encontrado, 332,9 $[M+H]^+$.

Paso B:

[0385] A una mezcla de 1-(2-bromobilsulfonil)piperidin-4-amina-HCl (200 mg, 0,54 mmol) y Et_3N (164 mg, 1,62 mmol) en DCM seco (20 mL) se le añadió cloruro de acetil (85 mg, 1,,1 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de concentrarse a sequedad y purificar el residuo por HPLC para dar el compuesto del título (180 mg, 89%). MS (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{19}BrN_2O_3S$, 374,03; *m/z* encontrado, 374,8 $[M+H]^+$.

Intermedio DY

[0386]

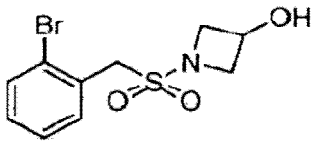


1-(2-bromobencil)sulfonil)piperidin-4-il)urea

[0387] A una mezcla de 1-(2-bromobencilsulfonil)piperidin-4-amina•HCl (200 mg, 0,54 mmol) y Et_3N (164 mg, 1,62 mmol) en THF seco (20 mL) se añadió $(COCl_2)_3$ (160 mg, 0,54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se añadió gota a gota una solución de NH_3 en THF (4 N, 10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se concentró a sequedad y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (140 mg, 69%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{18}BrN_3O_3S$, 375,03; *m/z* encontrado, 376,0 $[M+H]^+$.

Intermedio DZ

[0388]

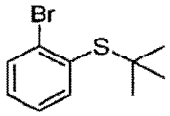


1-((2-Bromobencil)sulfonil)acetidin-3-ol

[0389] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el **Intermedio DO** que utiliza 3-hidroxioxetetina. El producto se aisló como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_7H_4BrF_3O_2S$, 304,97; *m/z* encontrado 306,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (dd, *J* = 17,3, 7,8, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 4,61 - 4,37 (m, 3H), 4,04 - 3,90 (m, 2H), 3,87 - 3,75 (m, 2H), 2,13 (br s, 1H).

Intermedio EA

[0390]

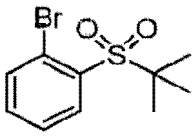


(2-Bromofenil)(*terc*-butil)sulfano

[0391] A un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregaron una barra de agitación, agua (3,5 mL) y H_2SO_4 (5,0 mL, 18 M). El matraz se enfrió luego a aproximadamente -10 °C y se trató con t-BuOH (0,70 mL, 7,5 mmol) seguido de 2-bromotiofenol (0,60 mL, 5,0 mmol) (gota a gota durante tres minutos). La mezcla resultante se agitó durante 24 horas con calentamiento gradual a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió luego a un embudo de separación que contenía Et_2O y $NaHCO_3$ saturada. Las capas se mezclaron completamente y luego se separaron. La capa orgánica se lavó con 1 N NaOH, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se sometió a FCC dando el compuesto del título (686 mg, 56%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (dd, *J* = 7,8, 1,4, 1H), 7,68 (dd, *J* = 7,6, 1,6, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 1,28 (s, 9H).

Intermedio EB

[0392]



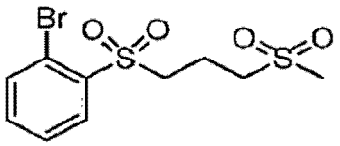
1-Bromo-2-(*terc*-butilsulfonil)benceno

[0393] A un vial de 20 mL que contenía 411 mg (1,43 mmol) de 2-bromofenil)(*terc*-butil)sulfano, se agregó DCM (6,0 mL) y una barra de agitación. El vial se enfrió a 0 °C y luego se cargó con m-CPBA (77%, 922 mg, 4,43 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 22 horas con calentamiento gradual a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso seguido de 1 N NaOH, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a FCC para dar el compuesto del título (304 mg, 77%). ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 - 8,02 (dd, *J* = 7,9, 1,8, 1H), 7,79 - 7,74 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,45- 7,39 (m, 1H), 1,42 -

1,37 (s, 9H).

Intermedio EC

[0394]



1-Bromo-2-((3-(metilsulfonil)propil)sulfonil)benceno

Paso A: (2-Bromofenil)(3-(metiltio)propil)sulfano.

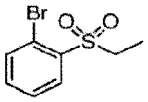
[0395] A una solución de 1-bromo-3-cloropropan (1,2 mL, 12,0 mmol), se añadió DIPEA (2,1 mL, 12,0 mmol) en DCM (50 mL) 2-bromobencenotiol (1,08 mL, 6,0 mmol) a 5º Celsius. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en etanol (50 mL) y se trató con $NaSCH_3$ (1,26 g, 18,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El etanol se eliminó a continuación bajo presión reducida y el residuo se recogió en DCM (100 mL) y se lavó con agua (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad para dar (2-bromofenil)(3-(metiltio)propil)sulfano (2,3 g, en bruto).

Paso B:

[0396] El procedimiento para hacer 1-bromo-2-(3-(metil)sulfonil)propilsulfonil)benceno es análogo al utilizado para hacer el **Intermedio EB** utilizando (2-bromofenil)(3-(metiltio)propil)sulfano. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{13}BrO_4S_2$, 339,94; *m/z* encontrado, 340,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 - 8,12 (m, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 2H), 3,65 (t, *J* = 7,1, 2H), 3,34 - 3,23 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,43 - 2,30 (m, 2H).

Intermedio ED

[0397]

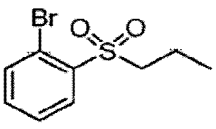


1-Bromo-2-(etilsulfonil)benceno

[0398] A una suspensión de NaH (135 mg, 3,40 mmol, 60% en aceite mineral) en DMF anhidro (5 mL) se le añadió 2-bromobencenotiol (580 mg, 3,10 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitarse la mezcla resultante a 20 °C durante 10 min, se añadió lentamente bromoetano (670 mg, 6,10 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 30ºC durante 14 horas en un baño de aceite. La reacción se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con éter de petróleo (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol (10 mL) y agua (15 mL) y luego se trató con oxona (10 g, 15 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 80ºC durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el metanol se eliminó. La mezcla acuosa restante se diluyó adicionalmente con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante FCC para dar el compuesto del título (570 mg, 75%). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 - 8,12 (m, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,8, 1,5, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 3,46 (q, *J* = 7,5, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,5, 3H).

Intermedio EE

[0399]

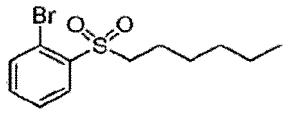


1-Bromo-2-(propilsulfonil)benceno

[0400] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el Intermedio ED utilizando 1-bromopropan. MS (ESI): masa calc. para $C_9H_{11}BrO_2S$, 261,97; *m/z* encontrado, 263,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (dd, *J* = 7,8, 2,1, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 3,45- 3,37 (m, 2H), 1,80 - 1,67 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,5, 3H).

Intermedio EF

[0401]

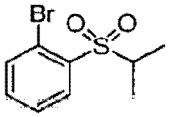


1-Bromo-2-(hexilsulfonil)benceno

[0402] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el **Intermedio ED** utilizando 1-brohohexano. MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{17}BrO_2S$, 304,01; *m/z* encontrado, 305,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 - 8,12 (m, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 1,77 - 1,63 (m, 2H), 1,43 - 1,24 (m, 6H), 0,86 (t, *J* = 6,6, 3H).

Intermedio EG

[0403]

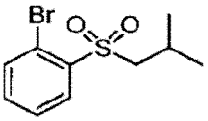


1-Bromo-2-(isopropilsulfonil)benceno

[0404] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el **Intermedio ED** utilizando bromuro de isopropil. MS (ESI): masa calc. para $C_9H_{11}BrO_2S$, 261,97; *m/z* encontrado, 263,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 - 8,10 (m, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,9, 6H).

Intermedio EH

[0405]

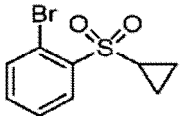


1-Bromo-2-(isobutilsulfonil)benceno

[0406] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el **Intermedio ED** utilizando bromuro de isobutil. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{13}BrO_2S$, 275,98; *m/z* encontrado, 277,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 - 8,14 (m, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,55- 7,42 (m, 2H), 3,34 (d, *J* = 6,6, 2H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,6, 6H).

Intermedio EI

[**0407**]

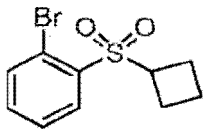


1-Bromo-2-(ciclopropilsulfonil)benceno

[**0408**] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el **Intermedio ED** utilizando bromo-ciclopropan. MS (ESI): masa calc. para $C_9H_9BrO_2S$, 259,95; *m/z* encontrado, 261,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 - 8,04 (m, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,8, 1,5, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 3,22 - 3,14 (m, 1H), 1,36 - 1,31 (m, 2H), 1,08 - 1,03 (m, 2H).

Intermedio EJ

[0409]

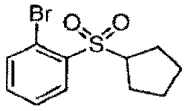


1-Bromo-2-(ciclobutilsulfonil)benceno

[0410] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el **Intermedio ED** utilizando bromociclobutano. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{11}BrO_2S$, 273,97; *m/z* encontrado, 275,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (dd, *J* = 7,8,2,1, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,8, 1,5, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 2H), 4,46 (p, *J* = 8,1, 1H), 2,65-2,46 (m, 2H), 2,25- 2,12 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H).

Intermedio EK

[0411]

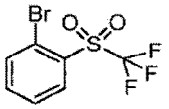


1-Bromo-2-(ciclopentilsulfonil)benceno

[0412] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el **Intermedio ED** utilizando bromociclopentano. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{13}BrO_2S$, 287,98; *m/z* encontrado, 289,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 - 8,10 (m, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,58 - 7,39 (m, 2H), 4,27 - 4,12 (m, 1H), 2,12 - 1,97 (m, 2H), 1,93 - 1,75 (m, 4H), 1,70 - 1,57 (m, 2H).

Intermedio EL

[0413]

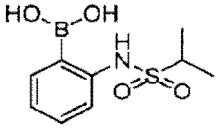


1-Bromo-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno

[0414] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas descritas para el **Intermedio ED** utilizando trifluoro-oodometano. MS (ESI): masa calc. para $C_7H_4BrF_3O_2S$, 287,91; *m/z* encontrado, 289,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15- 8,07 (m, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H).

Intermedio EM

[0415]

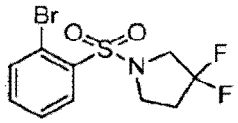


(2-(1-Metiletilsulfonamido)fenil)ácido borónico

[0416] A una solución de clorhidrato de ácido 2-aminofenilborónico (347 mg, 2,0 mmol) en piridin (5 mL) se añadió lentamente clorosulfonilisopropan (300 mg, 2,1 mmol). La mezcla se agitó por debajo de 20ºC durante 14 horas, se concentró a sequedad y el residuo se purificó por FCC para dar el compuesto del título (280 mg, 57% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, D_2O + DM-SO-d_6) δ 8,57 - 8,55 (m, 1H), 7,82 - 7,79 (m, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,08 - 7,05 (m, 1H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,9, 6H).

Intermedio EN

[0417]

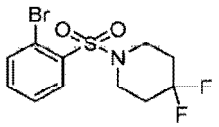


1-((2-Bromofenil)sulfonil)-3,3-difluoropirrolidin

[0418] Una solución de cloruro de 2-bromobenceno-1-sulfonil (0,300 g, 1,17 mmol) y 3,3-difluoropirrolidin (0,169 g, 1,17 mmol) en piridin (5 mL) se agitó durante 16 horas a 60 °C. La reacción se enfrió luego a ta, se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con 1 N HCl (2 x 25 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se aisló, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad para producir el compuesto del título (0,335 g, 86%). El producto se usó sin más purificación. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 - 8,09 (m, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 3,74 (t, *J* = 12,8, 2H), 3,67 (t, *J* = 7,2, 2H), 2,44 - 2,35 (m, 2H).

Intermedio EO

[0419]

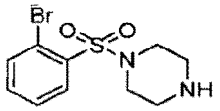


1-((2-Bromofenil)sulfonil)-4,4-difluoropiperidin

[0420] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EN** utilizando 4,4-difluoropiperidin. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 - 8,11 (m, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 4H), 2,12 - 2,03 (m, 4H).

Intermedio EP

[0421]

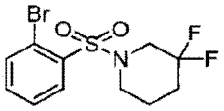


1-((2-Bromofenil)sulfonil)piperazin

[0422] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EN** usando piperazina.

Intermedio EQ

[0423]

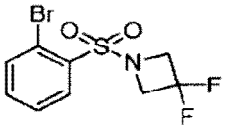


1-((2-Bromofenil)sulfonil)-3,3-difluoropiperidin

[0424] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EN** utilizando 3,3-difluoropiperidin. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 - 8,11 (m, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 3,54 (t, *J* = 11,2, 2H), 3,32 (t, *J* = 5,5, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,91 - 1,85 (m, 2H).

Intermedio ER

[0425]

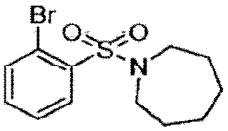


1-((2-Bromofenil)sulfonil)-3,3-difluoroacetidina

[0426] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EN** utilizando 3,3-difluoracetidina. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 - 8,06 (m, 1H) 7,80 - 7,76 (m, 1H); 7,50 - 7,42 (m, 2H), 4,42 (t, *J* = 12,1, 4H).

Intermedio ES

[0427]

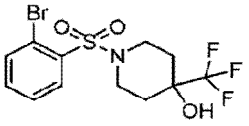


1-((2-Bromofenil)sulfonil)acepan

[0428] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EN** usando azepan.

Intermedio ET

[0429]

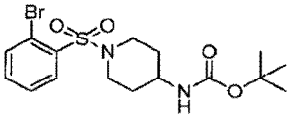


1-((2-Bromofenil)sulfonil)-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol

[0430] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EN** utilizando 4-(trifluoro-inetil)piperidin-4-ol.

Intermedio EU

[0431]

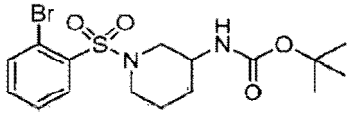


terc-Butil (1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-4-il)carbamato

[0432] Una solución de 2-bromobenceno-1-sulfonil cloruro (50 mg, 0,20 mmol), *terc*-butil piperidin-4-ilcarbamato (49 mg, 0,25 mmol) y diisopropiletilamina (0,101 mL, 0,59 mmol) en CH_2Cl_2 se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró luego a sequedad para dar el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo. El producto se usó sin purificación adicional.

Intermedio EV

[0433]

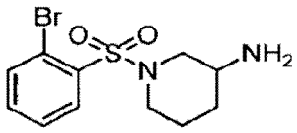


terc-butil (1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-3-il)carbamato *racémico*

[**0434**] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EU** utilizando *terc*-butilpiperidin-3-ilcarbamato *racémico*. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 - 8,09 (m, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 4,91 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,32 (d, *J* = 12,4, 1H), 3,23-3,07 (m, 2H), 1,86 - 1,59 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

Intermedio EW

[0435]

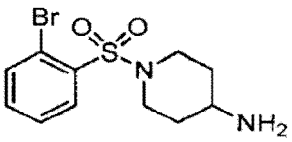


(1-((2-Bromofenil)sulfonil)piperidin-3-amina sal de clorhidrato *racémico*

[0436] Se trató una solución de *terc*-butil (1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-3-il)carbamato *racémico* (82 mg, 0,20 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) con 2 N HCl/Et_2O (1 mL, 2 mmol) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró luego a sequedad para dar el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo. El producto se usó sin purificación adicional.

Intermedio EX

[0437]

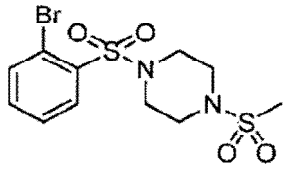


Clorhidrato de (1-((2-Bromofenil)sulfonil)piperidin-4-amina

[0438] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EW** utilizando (1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butil.

Intermedio EY

[0439]

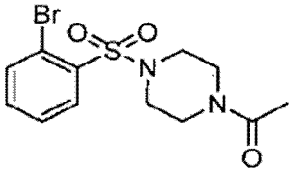


(1-((2-Bromofenil)sulfonil)-4-(metilsulfonil)piperazin

[0440] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EU** utilizando 1-(metilsulfonil)piperazina.

Intermedio EZ

[0441]

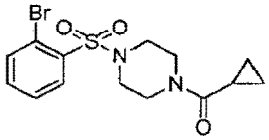


1-(4-((2-Bromofenil)sulfonil)piperazin-1-il)etanona

[**0442]** El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EU** utilizando 1-(piperazin-1-il)etanona.

Intermedio FA

[**0443]**

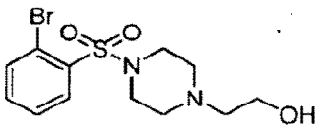


(4-((2-Bromofenil)sulfonil)piperazin-1-il)(ciclopropil)metanona

[0444] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EU** utilizando ciclopropil(piperazin-1-il)metanona.

Intermedio FB

[0445]

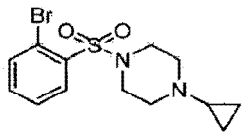


2-(4-((2-Bromofenil)sulfonil)piperazin-1-il)etanona

[0446] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EU** usando 2-(piperazin-1-il)etanol.

Intermedio FC

[0447]

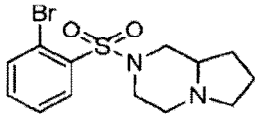


1-((2-Bromofenil)sulfonil)-4-ciclopropilpiperazin.

[0448] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EU** usando 1-ciclopropilpiperazin.

Intermedio FD

[0449]

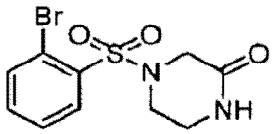


2-((2-Bromofenil)sulfonil)octahidropirrolo[1.2-*a*]pirazin.

[0450] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EU** utilizando -octahidropirrolo[1,2-a]pirazin *racémica*.

Intermedio FE

[**0451]**

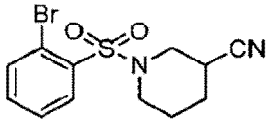


4-((2-Bromofenil)sulfonil)piperazin-2-ona

[0452] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EU** utilizando piperazin-2-ona.

Intermedio FF

[0453]

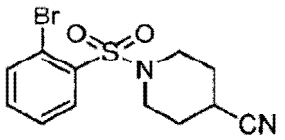


1-((2-Bromofenil)sulfonil)piperidin-3-carbonitril *racémico*

[0454] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EU** utilizando piperidin-3-carboriitril racémico.

Intermedio FG

[0455]

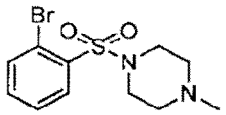


1-((2-Bromofenil)sulfonil)piperidin-4-carbonitril

[0456] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EU** utilizando piperidin-4-carbonitril.

Intermedio FH

[0457]

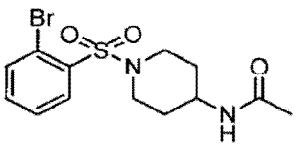


1-((2-Bromofenil)sulfonil)-4-metilpiperazin

[**0458]** El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EU** utilizando 1-metil-piperazin.

Intermedio FI

[**0459]**

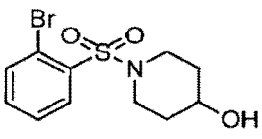


N-(1-((2-Bromofenil)sulfonil)piperidin-4-il)acetamida

[0460] Una solución de cloruro de 2-bromobenceno-1-sulfonil (0,500 g, 1,96 mmol), 4-acetamidopiperidin (0,335 g, 2,45 mmol) y la diisopropiletilamina (1,0 mL, 5,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó luego con 1 N HCl (2 x 5 mL) seguido de salmuera (10 mL). La capa orgánica se aisló, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,672 g, 95%). El producto se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 6,08 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 2H), 2,93 - 2,85 (m, 2H), 2,00 - 1,93 (m, 5H), 1,59 - 1,51 (m, 3H).

Intermedio FJ

[0461]



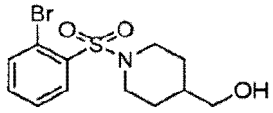
1-((2-Bromofenil)sulfonil)piperidin-4-ol

[0462] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio FI** utilizando piperidin-4-ol. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 3,92 - 3,84

(m, 1H), 3,65.- 3,55 (m, 2H), 3,18 - 3,11 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,69 - 1,59 (m, 2H).

Intermedio FK

[0463]

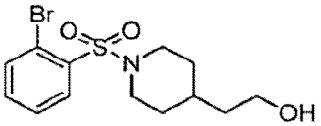


1-((2-Bromofenil)sulfonil)piperidin-4-il)metanol

[0464] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio FI** utilizando piperidin-4-ilmetanol. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 3,90 - 3,84 (m, 2H), 3,50 (d, J) = 6,4, 2H), 2,82 - 2,73 (m, 2H), 1,79 - 1,84 (m, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 1H), 1,37 - 1,24 (m, 2H).

Intermedio FL

[0465]

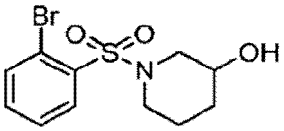


2-(1-((2-Bromofenil)sulfonil)piperidin-4-il)etanol

[**0466**] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio FI** utilizando 2-(piperidin-4-il)etanol. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 - 8,06 (m, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 3,86 - 3,79 (m, 2H), 3,68 (t, *J* = 6,3, 2H), 2,80 - 2,72 (m, 2H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,56 - 1,51 (m, 3H), 1,37 - 1,23 (m, 2H).

Intermedio FM

[**0467**]

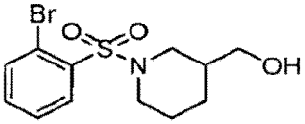


1-((2-Bromofenil)sulfonil)piperidin-3-ol *racémico*

[0468] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio FI** usando piperidin-3-ol racémico. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 - 8,09 (m, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 3,57 - 3,51 (m, 1H), 3,40 - 3,32 (m, 1H), 3,24 - 3,16 (m, 1H), 3,06 - 3,00 (m, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,70 - 1,50 (m, 2H).

Intermedio FN

[0469]

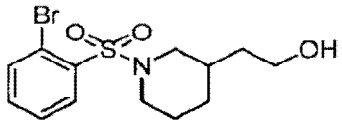


(1-((2-Bromofenil)sulfonil)piperidin-3-il)metanol *racémico*

[0470] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio FI** utilizando piperidin-3-ilmetanol racémico. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 3,76-3,51 (m, 4H), 3,02 - 294 (m, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 3H), 1,67 - 1,57 (m, 1H), 1,29 - 1,17 (m, 1H).

Intermedio FO

[0471]

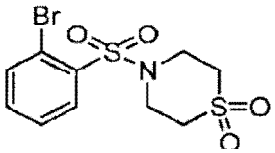


2-(1-((2-Bromofenil)sulfonil)piperidin-3-il)etanol *racémico*

[0472] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio FI** utilizando 2-(piperidin-3-il)etanol racémico. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10-8,06 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 4H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 1,89 - 1,39 (m, 7H), 1,16 - 1,03 (m, 1H).

Intermedio FP

[0473]

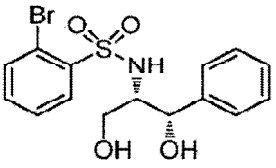


4-((2-Bromofenil)sulfonil)tiomorfolin 1,1-dióxido

[0474] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio FI** usando 1,1-dióxido de tiomorfolina. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 - 8,11 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 3,92 - 3,86 (m, 4H), 3,24 - 3,13 (m, 4H).

Intermedio FQ

[0475]

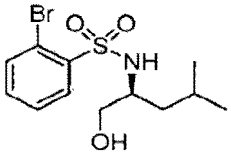


2-Bromo-*N*-(1S,2*S*)-1,3-dihidroxi-1-fenilpropan-2-il)bencenosulfonamida.

[0476] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio FI** usando (1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenilpropan-1,3-diol.

Intermedio FR

[0477]

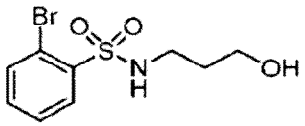


(*S*)-2-Bromo-*N*-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)bencenosulfonamida.

[0478] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio FI** utilizando (S)-2-amino-4-metilpentan-1-ol.

Intermedio FS

[0479]

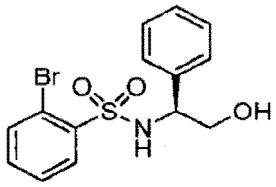


(*S*)-Bromo-*N*-(3-hidroxipropil)bencenosulfonamida.

[0480] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio FI** utilizando 3-aminopropan-1-ol.

Intermedio FT

[0481]

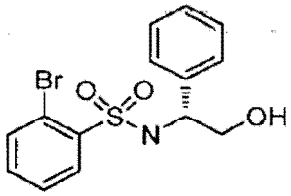


(*R*)-2-Bromo-*N*-(2-hidroxi)-1-feniletil)bencenosulfonamida.

[0482] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio FI** utilizando (S)-2-amino-2-feniletanol.

Intermedio FU

[0483]

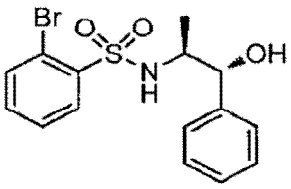


2-Bromo-*N*-(1*R*,2*S*)-2-hidroxi)-1-feniletilpropan-2-il)bencenosulfonamida.

[0484] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio FI** utilizando (R)-2-amino-2-feniletanol.

Intermedio FV

[0485]

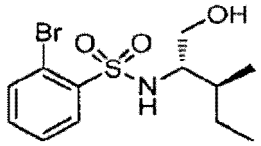


2-Bromo-*N*-(1*R*,2*S*)-1-hidroxi)-1-feniletilpropan-2-il)bencenosulfonamida.

[0486] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio FI** utilizando (1*R*, 2*S*)-2-amino-1-fenilpropan-1-ol.

Intermedio FW

[0487]

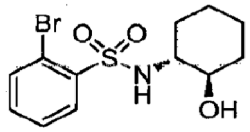


2-Bromo-*N*-(2*S*,3*S*)-1-hidroxi)-3-metilpentan-2-il)bencenosulfonamida.

[0488] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio FI** utilizando (2S, 3S)-2-amino-3-metilpentan-1-ol.

Intermedio FX

[0489]

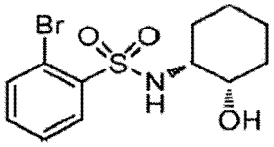


2-Bromo-*N*-(1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida.

[0490] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio FI** utilizando (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol.

Intermedio FY

[0491]

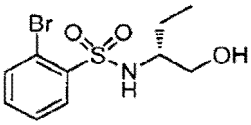


2-Bromo-*N*-(1*R*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida.

[0492] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio FI** utilizando (1S,2R)-2-aminociclohexanol

Intermedio FZ

[0493]



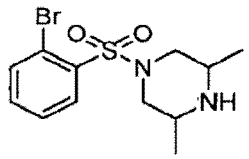
(*R*)-2-Bromo-*N*-(1-hidroxibutan-2-il)bencenosulfonamida.

[0494] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio FI** utilizando (R)-2-

aminobutan-1-ol.

Intermedio GA

[0495]

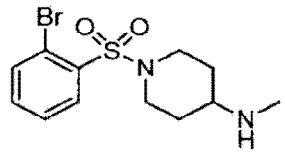


1-((2-Bromofenil)sulfonil)-3,5-dimetilpiperazin *racémica*

[0496] Una solución de cloruro de 2-bromobenceno-1-sulfonil (100 mg, 0,39 mmol), 2,6-dimetilpiperazin (56 mg, 0,49 mmol) y diisopropiletil amina (0,202 mL, 1,17 mmol) en CH_2Cl_2 (2,5 mL) se dejó agitar durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió directamente a purificación con FCC para dar el compuesto del título (0,105 g, 81%). ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 - 8,07 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,47 - 7,44 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 3,70 - 3,66 (m, 2H), 2,97 - 2,91 (m, 2H), 2,38 - 2,33 (m, 2H), 1,06 - 1,04 (m, 6H).

Intermedio GB

[0497]

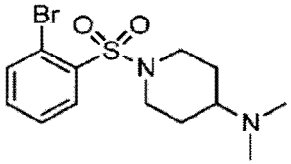


1-((2-Bromofenil)sulfonil)-*N*-metilpiperidin-4-amina.

[0498] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EU** utilizando *N*-metil-piperidin-4-amina.

Intermedio GC

[0499]

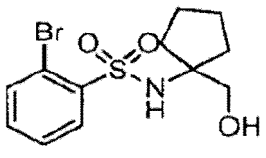


1-((2-Bromofenil)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina.

[0500] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Intermedio EU** usando *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina.

Intermedio GD

[0501]

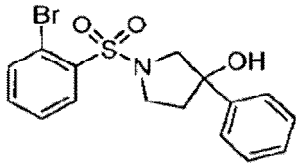


2-Bromo-*N*-(1-hidroximetil)ciclopentil)bencenosulfonamida.

[0502] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AM** usando cicloleucinol. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 5,25 (s. 1H), 4,23 (s, 1H), 3,59 (d, *J* = 6,4, 2H), 2,36 (t, *J* = 6,5, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 1H), 1,77 - 1,60 (m, 4H), 1,56 - 1,49 (m, 2H).

Intermedio GE

[0503]

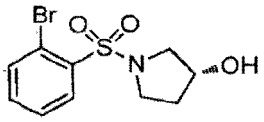


1-((2-Bromofenil)sulfonil)-3-fenilpirrolidin-3-ol.

[0504] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AM** usando 3-fenil-3-pirrolidinol. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 3H), 3,71 (d, *J* = 10,8, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 2,29 - 2,23 (m, 1H), 2,15 (s, 1H).

Intermedio GF

[0505]

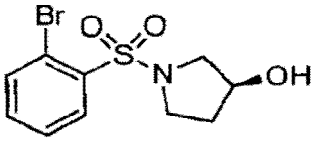


(*R*)-1-((2-Bromofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol.

[0506] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AM** usando (R)-3-hidroxipirrolidin. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,48 - 7,42 231 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 4,57 - 4,47 (m, 1H), 3,63 - 3,51 (m, 3H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H).

Intermedio GG

[0507]

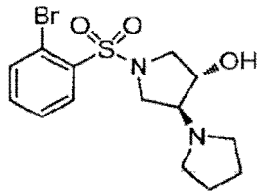


(*S*)-1-((2-Bromofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol.

[0508] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AM** usando (S)-3-hidroxipirrolidin. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 4,56 - 4,46 (m, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 3H), 3,44 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 2,03 - 1,87 (m, 2H).

Intermedio GH

[0509]

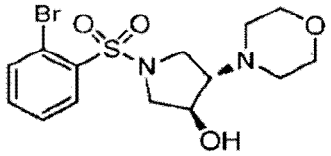


(*Racémico*)-1'-((2-Bromofenil)sulfonil)-[1,3'-bipirrolidin]-4'-ol.

[0510] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AM** usando (racémico)-[1,3'-bipirrolidin]-4'-ol. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 2H), 4,42 - 4,29 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,83 (dd, *J* = 10,9, 6,3, 1H), 2,70 - 2,43 (m, 4H), 1,83 - 1,66 (m, 4H).

Intermedio GI

[0511]

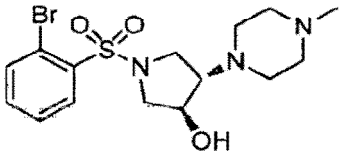


*Racémico*1-((2-Bromofenil)sulfonil)-4-morfolinopirrolidin]-3-ol.

[0512] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AM** usando *Racémico*-4-morfolinopirrolidin-3-ol. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 4,35 (t, *J* = 7,4, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 2H), 3,70 - 3,67 (m, 4H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,65- 2,56 (m, 2H), 2,52 - 2,44 (m, 2H).

Intermedio GJ

[0513]

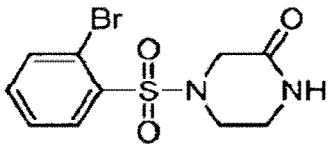


Racémico-1-((2-Bromofenil)sulfonil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirrolidin-3-ol.

[0514] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AM** usando *Racémico*-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirrolidin-3-ol. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,51 - 7,37 (m. 2H), 4,37 (dd, *J* = 12,1, 5,8, 1H), 3,81 - 3,65 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,99 (dd, *J* = 13,1, 7,3, 1H), 2,91 - 2,57 (m. 8H), 2,45 (s, 3H)).

Intermedio GK

[0515]

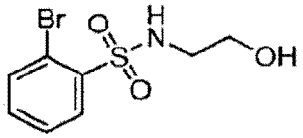


4-((2-Bromofenil)sulfonil)piperazin-2-ona.

[0516] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio EU** usando cloruro de 2-bromobenceno-1-sulfonil y piperazin-2-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{11}BrN_2O_3S$, 317,96; *m/z* encontrado, 319,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 3,18 (m, 2H).

Intermedio GL

[0517]

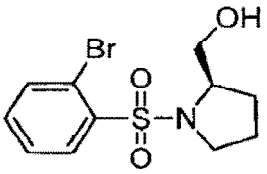


2-Bromo-*N*-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida.

[0518] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio EU** usando 2-aminoetanol. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 - 8,11 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,79 - 7,72 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 5,79 - 5,66 (t, *J* = 5,7, 1H), 3,73 - 3,65 (dd, *J* = 5,6, 4,6, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,14 (s, 1H),

Intermedio GM

[0519]

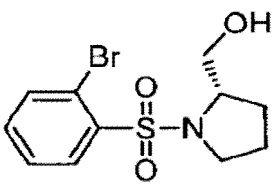


(*R*)-(1-((2-Bromofenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol.

[0520] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio EU** utilizando (R)pirrolidin-2-ilmetanol. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25- 8,04 (m, 1H), 7,86 - 7,70 (m, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,45- 7,39 (m, 1H), 4,11 - 3,96 (m, 1H), 3,75- 3,57 (m, 2H), 3,58 - 3,46 (dd, *J* = 10,8, 4,5, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,91 - 2,39 (m, 1H), 2,14 - 1,85 (m, 3H), 1,85- 1,74 (dd, *J* = 10,7, 5,3, 1H).

Intermedio GN

[0521]

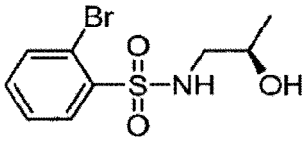


(*S*)-(1-((2-Bromofenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol.

[0522] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio EU** usando (S)-pirrolidin-2-ilmetanol. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 - 8,07 (dd, *J* = 7,9, 1,8, 1H), 7,81 - 7,70 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,45- 7,38 (m, 1H), 4,08- 3,92 (m, 1H), 3,70 - 3,56 (, m, 2H), 3,55- 3,45 (m, 1H), 3,45- 3,35 (m, 1H), 2,76 - 2,67 (t, *J* = 6,1, 1H), 2,03 - 1,87 (m, 3H), 1,84 - 1,74 (m, 1H),

Intermedio GO

[0523]

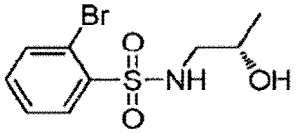


(*R*)-2-Bromo-*N*-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida.

[0524] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio EU** utilizando (R)-1-aminopropan-2-ol. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 - 8,09 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,81 - 7,71 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 5,65- 5,60 (t, *J* = 6,1, 1H), 3,98 - 3,81 (m, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 1H), 2,85-2,58 (m, 1H), 2,04 - 2,02 (d, *J* = 4,3, 1H), 1,18 - 1,14 (d, *J* = 6,3, 3H).

Intermedio GP

[0525]

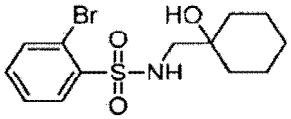


(*S*)-2-Bromo-*N*-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida.

[0526] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio EU** utilizando (S)-1-aminopropan-2-ol. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 - 8,04 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,78 - 7,72 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 5,71 - 5,54 (d, *J* = 5,9, 1H), 3,97 - 3,84 (m, 1H), 3,07 - 2,96 (m, 1H), 2,80 - 2,69 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (d, *J* = 4,4, 1H), 1,19 - 1,07 (d, *J* = 6,3, 3H).

Intermedio GQ

[0527]

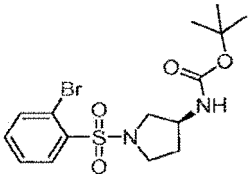


2-Bromo-*N*-((1-hidroxiciclohexil)metil)bencenosulfonamida.

[0528] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio EU** utilizando 1-(amino-metil)ciclohexanol. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 - 8,09 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,78 - 7,70 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,45- 7,39 (m, 1H), 5,56 - 5,45 (t, *J* = 6,3, 1H), 3,71 (s, 1H), 2,89 - 2,77 (d, *J* = 6,4, 2H), 1,60 - 1,28 (m, 10H).

Intermedio GR

[0529]

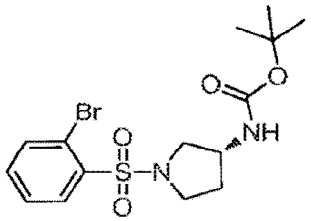


(*S*)-*terc*-Butil (1-((2-bromofenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)carbamato.

[0530] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio EU** utilizando (S)-*terc*-butilpirrolidin-3-ilcarbamato. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 - 8,06 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,81 - 7,67 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,65- 3,51 (d, *J* = 8,8, 2H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 3,37 - 3,20 (dd, *J* = 10,0, 3,8, 1H), 2,33 - 2,12 (m, 1H), 1,98 - 1,81 (dd, *J* = 12,8, 6,9, 1H), 1,43 (s, 9H).

Intermedio GS

[0531]

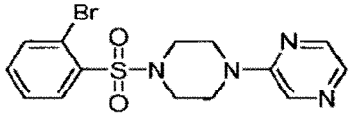


(*R*)-*terc*-Butil (1-((2-bromofenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)carbamato.

[0532] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio EU** utilizando (R)-*terc*-butilpirrolidin-3-ilcarbamato. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15- 8,10 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,79 - 7,73 (dd, *J* = 7,8. 1,3, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,65- 3,52 (m, 2H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 3,34 - 3,22 (m, 1H), 2,25- 2,13 (m, 1H), 1,95- 1,82 (dd, *J* = 12,6, 7,0, 1H), 1,43 (s, 9H).

Intermedio GT

[0533]

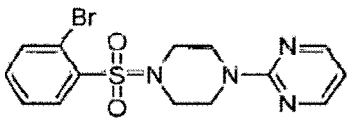


2-(4-((2-Bromofenil)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin.

[0534] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio EU** utilizando 2-(piperazin-1-il)pirazin. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 - 8,09 (m, 2H), 8,07 - 8,02 (dd, *J* = 2,6, 1,5, 1H), 7,90 - 7,87 (d, *J* = 2,6, 1H), 7,78 - 7,74 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 3,74 - 3,58 (m, 4H), 3,48 - 3,38 (m, 4H).

Intermedio GU

[0535]

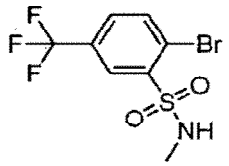


2-(4-((2-Bromofenil)sulfonil)piperazin-1-il)pirimidin.

[0536] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio EU** usando 2-(piperazin-1-il)pirimidin. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 - 8,27 (d, *J* = 4,7, 2H), 8,15- 8,06 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,78 - 7,71 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 6,57 - 6,43 (t, *J* = 4,7, 1H), 3,98 - 3,78 (m, 4H), 3,42 - 3,31 (m, 4H).

Intermedio GV

[0537]

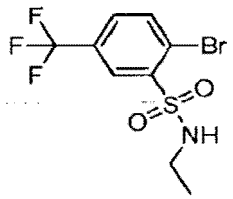


2-Bromo-*N*-metil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida.

[0538] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio EU** usando metilamina y cloruro de 2-bromo-5-(trifluorometil)benceno-1-sulfonil. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 - 8,29 (d, *J* = 2,4, 1H), 7,99 - 7,79 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,79 - 7,59 (dd, *J* = 8,3, 2,3, 1H), 5,20 - 5,01 (d, *J* = 6,4, 1H), 2,80 - 2,56 (d, *J* = 5,3, 3H).

Intermedio GW

[0539]

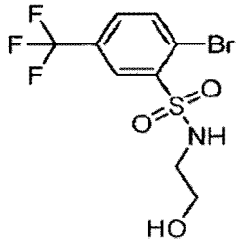


2-Bromo-*N*-etil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida.

[0540] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio EU** usando etilamina y cloruro de 2-bromo-5-(trifluorometil)benceno-1-sulfonil. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 - 8,38 (m, 1H), 7,93 - 7,86 (dd, *J* = 8,3, 0,9, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,11 - 2,96 (, m, 2H), 1,19 - 1,09 (t, *J* = 7,2), 3H).

Intermedio GX

[0541]

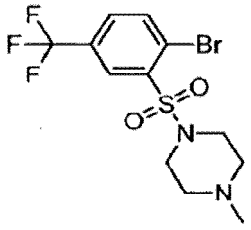


2-Bromo-*N*-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida.

[0542] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio EU** utilizando 2-aminoetanol y 2-bromo-5-(trifluorometil)benceno-1-sulfonil cloruro. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,35- 8,30 (m, 1H), 8,07 - 7,98 (dd, *J* = 8,2, 0,9, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 3,59 - 3,50 (t, *J* = 5,9, 2H), 3,10 - 3,02 (t, *J* = 5,9, 2H).

Intermedio GY

[0543]

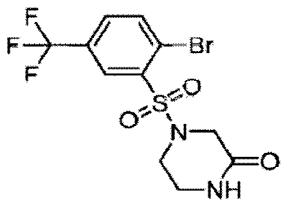


1-((2-Bromo-5-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-metilpiperazin.

[0544] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio EU** utilizando 1-metil-piperazin y cloruro de 2-bromo-5-(trifluorometil)benceno-1-sulfonil. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 - 8,28 (d, *J* = 2,2, 1H), 7,98 - 7,86 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,73 - 7,59 (d, *J* = 8,2, 1H), 3,45- 3,31 (t, *J* = 5,0, 4H), 2,60 - 2,42 (t, *J* = 4,9, 4H), 2,40 - 2,20 (d, *J* = 1,5, 3H).

Intermedio GZ

[0545]

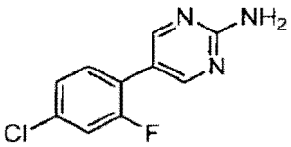


4-((2-Bromo-5-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperazin-2-ona.

[0546] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio EU** utilizando cloruro de piperazin-2-ona y 2-bromo-5-(trifluorometil)benceno-1-sulfonil. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 - 8,35 (d, *J* = 2,3, 1H), 7,99 - 7,89 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,77 - 7,65 (dd, *J* = 8,3, 2,3, 2H), 6,95 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,73 - 3,58 (t, *J* = 5,3, 3H), 3,51 - 3,42 (m, 3H), 1,36 -1,04 (m, 1H),

Intermedio HA

[**0547**]

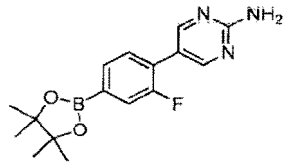


5-(4-Cloro-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina

[0548] A un matraz de fondo redondo de 500 mL se agregaron 5-bromo-2-aminopirimidin (4,0 g, 23 mmol), 4-cloro-2-ácido fluorofenilborónico (3,9 g, 23 mmol), paladio(II)trifluoroacetato (240 mg, 0,72 mmol) y trifenilfosina (373 mg, 1,40 mmol). El recipiente de reacción se equipó con un tabique de goma, se roció con nitrógeno y luego se cargó con tolueno burbujeado (75 mL), etanol (75 mL) y una solución 2M de carbonato de sodio (42 mL, 84 mmol) (los disolventes se rociaron individualmente nitrógeno gas durante 30 minutos). La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 50ºC. Después de 12 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 100 mL de agua. El precipitado se aisló mediante filtración al vacío y el filtrado se extrajo con EtOAC. La solución de EtOAc se secó, se filtró y se concentró a sequedad. Los sólidos resultantes se recristalizaron en IPA (80 mL) para proporcionar el compuesto del título (3,8 g, 74%). MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_7ClFN_3$, 223,03; *m/z* encontrado, 224,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,54 (dd, *J* = 10,7, 2,1, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,3, 2,1, 1H), 6,94 (s, 2H).

Intermedio HB

[0549]

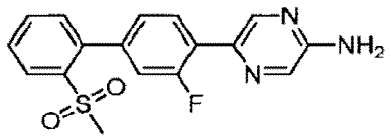


5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina

[0550] Se añadió 1,4-dioxano burbujeado con nitrógeno (80 mL) a un matraz de fondo redondo de 250 mL que contenía 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,1 g, 8,4 mmol), 5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina (1,5 g, 6,7 mmol), cloro(2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-triisopropil-1-1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (X-Fos precatalizador) (0,1 g, 0,13 mmol) y acetato de potasio (1,9 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 4 horas antes de enfriar a temperatura ambiente, concentrándose a sequedad, y el residuo se sometió a FCC para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 83%). MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{19}BFN_3O_2$, 315,15; *m/z* encontrado, 316,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 7,64 (dd, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 11,0, 0,9 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 1,36 (s, 12H).

Ejemplo 1

[0551]



5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

Método 1:

[0552] A un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregaron una barra de agitación, 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina, (3,639 g, 13,57 mmol) (2-(metilsulfonil)fenil)ácido borónico (4,076 g, 20,38 mmol), $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (1,136 g, 1,391 mmol) y K_2CO_3 (5,663 g, 40,97 mmol). El matraz se enjuagó con nitrógeno y luego se cargó con 56,0 mL de DMSO burbujeado a fondo (1 hora de N_2 burbujeante). El matraz se calentó a 80ºC durante 5,25 horas antes de enfriar a temperatura ambiente, diluyendo la mezcla de reacción con EtOAc y filtrando la mezcla a través de una capa de celite. El filtrado se lavó dos veces con 1 N NaOH y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$. El filtrado y la concentración del filtrado a sequedad dieron el producto bruto. La porción soluble del residuo se sometió luego a FCC para dar el compuesto del título. (3,80 g, 81%).

Método 2:

Paso A: 5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirazin-2-amina.

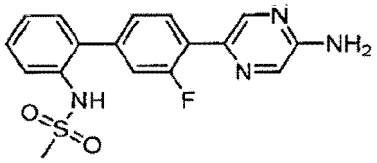
[0553] A un matraz de nitrógeno que contiene 4-cloro-2-fluorobenceno ácido borónico (40,0 g, 229 mmol), 2-amino-5-bromopirazin (39,9 g, 229 mmol), paladio(II)trifluoroacetato (1,5 g, 4,6 mmol) y se añadieron trifenilfosfina (2,4 g, 9,2 mmol) tolueno burbujeado (750 mL), etanol (750 mL) y 2 M $Na_2CO_{3(ac)}$ (418 mL, 836 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 50 °C durante 15 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (750 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con acetato de etil (750 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar 55,4 g de producto bruto. El sólido bruto se cristalizó en tolueno (450 mL) para proporcionar el compuesto del título (40,0 g, 78%). MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_7ClFN_3$, 223,03; *m/z* encontrado, 224,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (dd, *J* = 2,6, 1,5, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,6, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,52 (dd, *J* = 11,3, 2,1, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,5, 2,1, 1H), 6,79 (s, 2H).

Paso B: 5-(3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina.

[0554] Para un matraz de nitrógeno que contiene 5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirazin-2-amina (34,0 g, 152 mmol), ácido 2-metilsulfonilfenilborónico (38,0 g, 190 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1-bifenil)]paladio(II) (2,39 g, 3,0 mmol) se añadieron THF rociado (300 mL) y K_3PO_4 (ac) (608 mL, 0,5 M). La mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para eliminar el THF. La porción restante se trató con tolueno (325 mL) y THF (25 mL). La suspensión bifásica se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y luego se filtró y el sólido aislado se lavó con agua (150 mL) y tolueno (150 mL). La torta del filtro se secó para proporcionar el compuesto del título (47,1 g, 90%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{14}FN_3O_2S$, 343,08; *m/z* encontrado, 344,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (dd, *J* = 2,4, 1,5, 1H), 8,12 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,37 (dd, *J* = 12,3, 1,7, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,1, 1,7, 1H), 6,76 (s, 2H), 2,95 (s, 3H).

Ejemplo 2

[0555]

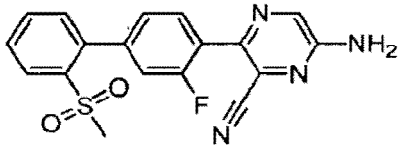


N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metanosulfonamida.

[0556] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando (2-(metilsulfonamido)fenil)ácido borónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{15}FN_4O_2S$, 358,09; *m/z* encontrado, 359,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,40 (dd, *J* = 2,3, 1,4, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 6H), 6,71 (s, 2H), 2,84 (s, 3H).

Ejemplo 3

[0557]

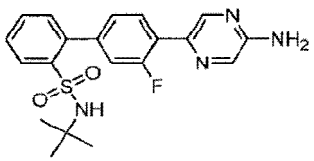


6-Amino-3-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-carbontril

[0558] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 2-(metilsulfonil)ácido fenilborónico y 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-cianopirazin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{13}FN_4O_2S$, 368,07; *m/z* encontrado, 369,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,46 (dd, *J* = 11,0, 1,6, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 3H), 2,97 (s, 3H).

Ejemplo 4

[0559]

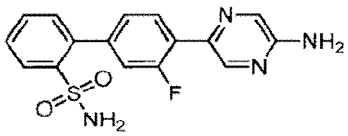


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0560] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando (2-(N-(*terc*-butil)sulfamoilo)fenil)ácido borónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_2S$, 400,14; *m/z* encontrado, 401,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (dd, *J* = 2,2, 1,4, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 2H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo 5

[0561]



4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

Método 1:

[0562] A un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregaron 1,071 g (2,67 mmol) 4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida, una barra de agujas y 20 mL de TFA. La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas y luego se añadió con cuidado y lentamente a 300 ml agitando rápidamente a temperatura sat. $NaHCO_3$. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y luego se aisló el sólido mediante filtración al vacío. El sólido se lavó con 200 mL de agua desionizada, se secó al aire y luego se secó a alto vacío con calentamiento suave para dar el compuesto del título (751 mg, 82%).

Método 2:

Paso A: 4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida.

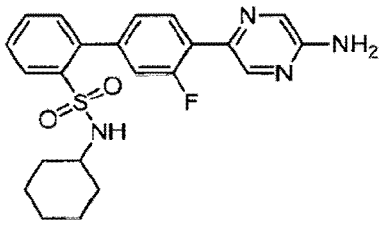
[0563] A un matraz de nitrógeno que contiene 5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirazin-2-amina (82,8 g, 370 mmol), (2-(N-(*terc*-butil)sulfamoilo)fenil)ácido borónico (100,0 g, 388,9 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (5,83 g, 7,41 mmol) se añadió THF con N_2 (926 mL) y K_3PO_4 0,5 M con gas (ac) (1,65 L), 825 mmol). La mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 600 mL de salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad para dar un residuo sólido. El sólido se disolvió en 900 mL de DMA, se agitó con 60 g de carbón activado a 80 °C durante 2 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. El carbón vegetal se eliminó por filtración y luego se lavó con 150 mL de DMA. Los filtrados combinados se trataron tres veces con un limpiador SiliolMetS Tiol Pd Scavenger (30 g, 15 g, 7,5 g) en DMA a 80 °C durante 8 horas a 16 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el eliminador se separó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad. El sólido resultante se trituró en tolueno (1,2 L) a 90 °C durante 2 horas. Tras enfriarse a temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración y se lavó dos veces con tolueno (700 mL) y dos veces con hexanos (700 mL), produciendo El compuesto del título (120,0 g, 80,9%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_2S$, 400,14; *m/z* encontrado, 401,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 - 8,37 (m, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 2H), 7,95- 7,86 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,35- 7,26 (m, 2H), 7,00 - 6,92 (s, 1H), 6,79 - 6,66 (s, 2H), 1,10 - 0,95 (s, 9H).

Paso B: 4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida.

[0564] Una solución de 4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (130,0 g, 298,0 mmol)), anisol (97,4 mL, 894,0 mmol) y TFA (228,0 mL, 2,98 mol) se agitó a 60ºC durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad y se repartió entre 600 mL de H_2O y 600 mL de acetona. 750 ml sat. Se añadió $NaHCO_3$ (ac) a lo largo de 30 min. El precipitado resultante se aisló mediante filtración y se enjuagó con 300 mL de H_2O y luego con 300 mL de acetona. El precipitado se trituró con 1,5 l de acetona a 50 °C durante 16 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración y se enjuagó dos veces con 250 mL de acetona, luego se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 16 horas produciendo el compuesto del título (74,3 g, 72,4%). MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{13}FN_4O_2S$, 344,07; *m/z* encontrado, 345,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 - 8,36 (s, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 2H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 3H), 7,35- 7,27 (m, 2H), 6,77 - 6,69 (s, 2H). Análisis elemental: calc. para $C_{16}H_{13}FN_4O_2S$, C, 55,80; H, 3,81; N, 16,27; medido: C, 55,43; H, 3,54; N, 16,22.

Ejemplo 6

[0565]



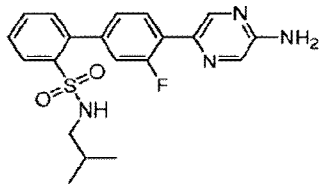
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-ciclohexil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida.

[0566] A un vial de microondas de 5 mL se le añadió una barra de agitación, 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina (54 mg, 0,17 mmol), 2-bromo-N-ciclohexilbencenosulfonamida (58 mg, 0,18 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (10 mg, 0,013 mmol) y K_2CO_3 (80 mg, 0,58) mmol). El vial se tapó y se lavó con nitrógeno antes de agregar 1 mL de DMSO rociado con N_2 y calentarse a 80 °C durante 20 horas. El vial se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se sometió a purificación con FCC para dar el compuesto del título

(45 mg, 62%). MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_4O_2S$, 426,15; *m/z* encontrado, 427,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 - 8,35 (m, 1H), 8,05- 8,03 (d, *J* = 1,4 1H), 8,03 - 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 6,72 (s, 2H), 2,85- 2,72 (m, 1H), 1,69 - 1,52 (m, 5H), 1,48 - 1,39 (m, 1H), 1,19 - 0,93 (m, 5H).

Ejemplo 7

[0567]

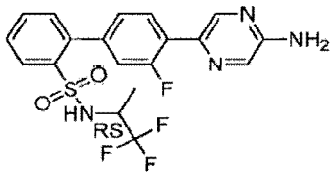


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-metilpropil)bifenil-2-sulfonamida.

[0568] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 6 utilizando 2-bromo-N-(2-metilpropil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_2S$, 400,14; *m/z* encontrado, 401,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 - 8,37 (m, 1H), 8,05- 8,01 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,95- 7,91 (dd, *J* = 7,9. 1,3, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,55- 7,49 (m, 1H), 7,44 - 7,40 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 6,73 (s, 2H), 2,55- 2,51 (m, 2H), 1,65- 1,54 (m, 1H), 0,81 - 0,75 (d, *J* = 6,7, 6H).

Ejemplo 8

[0569]

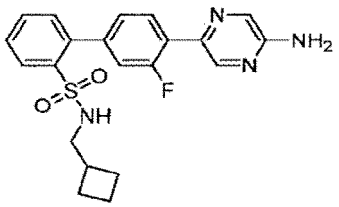


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida racémica.

[0570] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 6 utilizando 2-bromo-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-bencenosulfonamida racémica. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}F_4N_4O_2S$, 440,09; *m/z* encontrado, 441,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 - 8,47 (d, *J* = 8,9, 1H), 8,43 - 8,36 (m, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 2H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 6,73 (s, 2H), 3,96 - 3,83 (m, 1H), 1,19 - 1,10 (d, *J* = 6,9, 3H).

Ejemplo 9

[0571]



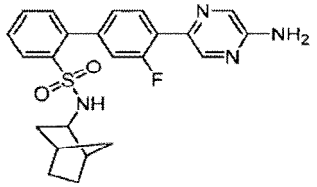
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-(ciclobutilmetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0572] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 6 utilizando 2-bromo-N-(ciclobutilmetil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_2S$, 412,14; *m/z* encontrado, 413,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 - 8,36 (dd, *J* = 2,2, 1,4, 1H), 8,06 - 8,01 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,97 - 7,91 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,65- 7,59 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,44 -

7,39 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 6,73 (s, 2H), 2,79 - 2,69 (dd, *J* = 7,2, 5,8, 2H), 2,35- 2,24 (m, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 2H), 1,59 - 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 10

[0573]

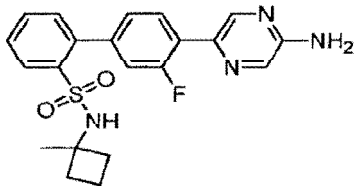


(*endo*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-biciclo[2.2.1]hept-2-il-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida racémica

[0574] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 6 utilizando (endo)-N-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-bromobenceno-sulfonamida *racémica*. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{23}FN_4O_2S$, 438,15; *m/z* encontrado, 439,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 - 8,36 (m, 1H), 8,06 - 8,01 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,99 - 7,94 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,65- 7,60 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,39 - 7,34 (d, *J* = 6,9, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 6,73 (s, 2H), 2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 1,97 - 1,92 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 2H), 1,34 - 1,21 (m, 3H), 1,01 - 0,77 (m, 4H).

Ejemplo 11

[0575]

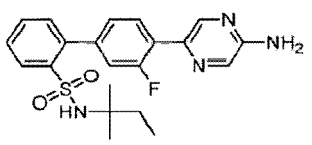


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-1-metilciclobutil)bifenil-2-sulfonamida

[0576] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-bromo-N-(1-metilciclobutil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_2S$, 412,14; *m/z* encontrado, 413,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 - 8,11 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,37 (dd, *J* = 8,1, 1,7, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 2H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,69 - 1,59 (m, 2H), 1,24 (s, 3H).

Ejemplo 12

[0577]

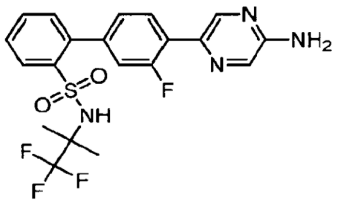


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-(1,1-dimetilpropil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0578] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 6 utilizando 2-brorno-N-(1,1-dimetilpropil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_2S$, 414,15; *m/z* encontrado, 415,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18 - 8,13 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,55- 7,49 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (dd, *J* = 8,1, 1,7, 1H), 7,35- 7,28 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 1,50 - 1,39 (q, *J* = 7,4, 2H), 1,01 (s, 6H), 0,78 - 0,68 (t, *J* = 7,4, 3H).

Ejemplo 13

[0579]

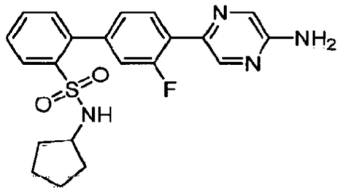


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida

[0580] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 6 utilizando 2-bromo-N-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}F_4N_4O_2S$, 454,11; *m/z* encontrado, 455,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15- 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 3H), 4,49 (s, 1H), 1,33 (s, 6H).

Ejemplo 14

[0581]

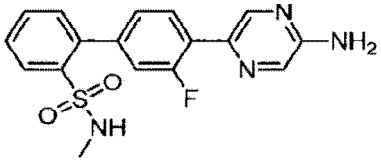


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-ciclopentil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0582] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-bromo-N-ciclopentilbencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_2S$, 412,14; *m/z* encontrado, 413,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 - 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 3H), 4,42 - 4,25 (d, *J* = 6,6, 1H), 3,49 - 3,35 (m, 1H), 1,80 - 1,66 (m, 2H), 1,63 - 1,48 (m, 2H), 1,48 - 1,38 (m, 2H), 1,35- 1,19 (m, 2H).

Ejemplo 15

[0583]

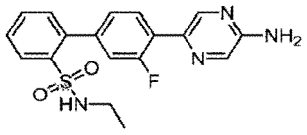


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-metilbifenil-2-sulfonamida

[0584] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 6 utilizando 2-bromo-N-metilbencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{15}FN_4O_2S$, 358,09; *m/z* encontrado, 359,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 2H), 8,07 - 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,35- 7,26 (m, 2H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 16

[0585]

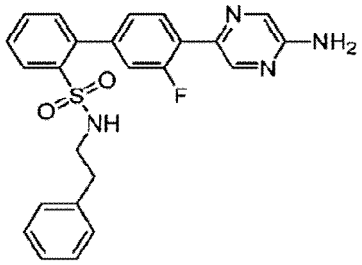


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-etil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0586] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 6 utilizando 2-bromo-N-etilbencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}FN_4O_2S$, 372,11; *m/z* encontrado, 373,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 - 8,01 (dd, *J* = 8,0, 1,5, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (dd, *J* = 7,6, 1,5, 1H), 7,35- 7,25 (m, 2H), 2,91 - 2,74 (q, *J* = 7,2, 2H), 1,08 - 0,93 (t, *J* = 7,2, 3H).

Ejemplo 17

[0587]

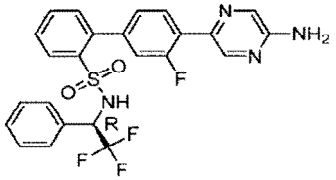


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-feniletil)bifenil-2-sulfonamida

[0588] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 6 utilizando 2-bromo-N-(2-feniletil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{21}FN_4O_2S$, 448,14; *m/z* encontrado, 449,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 - 8,05 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,31 - 7,26 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 3H), 7,05- 6,98 (m, 2H), 4,82 - 4,67 (m, 1H), 3,15- 3,00 (m, 2H), 2,75 - 2,65 (t, *J* = 7,1, 2H).

Ejemplo 18

[0589]

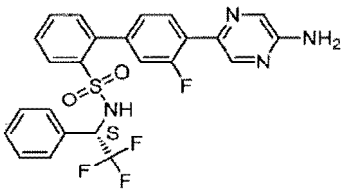


(*R*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida

[0590] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-bromo-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{18}F_4N_4O_2S$, 502,08; *m/z* encontrado, 503,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 - 8,31 (s, 1H), 8,23 - 8,18 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 7,99 - 7,93 (d, *J* = 1,6, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,55- 7,49 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (d, *J* = 7,4, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,23 - 7,18 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 7,11 - 7,02 (m, 2H), 5,04 - 4,93 (s, 2H), 4,84 - 4,72 (m, 1H).

Ejemplo 19

[0591]



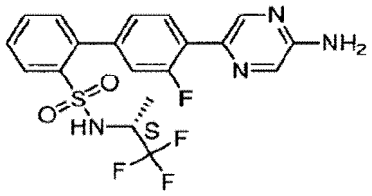
(*S*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida

[0592] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-

bromo-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bencenosulfonamida.

Ejemplo 20

[0593]

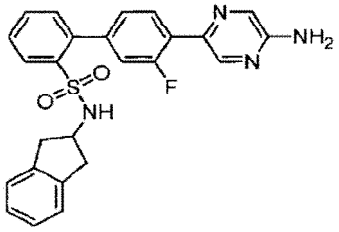


(*S*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida

[0594] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-bromo-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}F_4N_4O_2S$, 440,09; *m/z* encontrado, 441,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 - 8,12 (m, 2H), 7,92 - 7,85 (s, 1H), 7,85- 7,79 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H). 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,33 - 7,27 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,19 - 7,07 (d, *J* = 12,6, 1H), 5,45- 5,13 (s, 2H), 4,04 - 3,90 (m, 1H), 1,31 - 1,22 (d, *J* = 7,0, 3H).

Ejemplo 21

[0595]

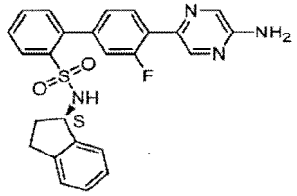


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0596] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-bromo-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{21}FN_4O_2S$, 460,14; *m/z* encontrado, 461,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 - 8,39 (m, 1H), 8,24 - 8,18 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 8,05-8,00 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,65- 7,58 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,15 - 7,04 (m, 5H), 4,89 - 4,74 (s, 2H), 4,74 - 4,61 (d, *J* = 6,6, 1H), 4,00 - 3,89 (m, 1H), 3,06 - 2,92 (dd, *J* = 15,9, 6,9, 2H), 2,70 - 2,58 (dd, *J* = 15,9, 5,6, 2H).

Ejemplo 22

[0597]



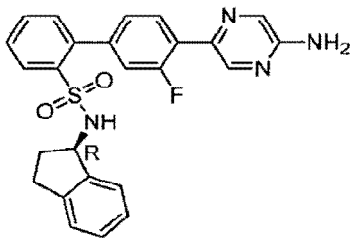
(*S*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0598] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-bromo-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{21}FN_4O_2S$, 460,14; *m/z* encontrado, 461,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 - 8,24 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 8,24 - 8,19 (m, 1H), 8,00 - 7,95 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,85- 7,78 (m, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,23 - 7,18 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,18 - 7,12 (dd, *J* = 4,9, 1,1, 2H), 7,07 - 6,98 (m, 2H), 6,96 - 6,88 (d, *J* = 7,6, 1H), 5,05-4,90 (d, *J* = 8,7, 1H), 4,87 - 4,79 (s, 2H), 4,79 - 4,71 (m, 1H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m,

1H), 1,79 - 1,64 (m, 1H).

Ejemplo 23

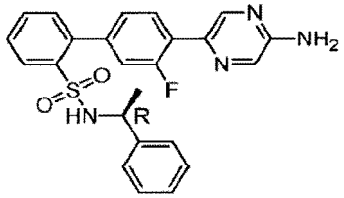
[0599]



(*R*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-[(1*R*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0600] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-bromo-N-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]bencenosulfonamida. 2

Ejemplo 24
[0601]

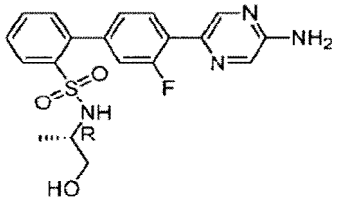


(*R*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*)-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida

[0602] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** usando 2-bromo-N-[(1R)-1-feniletil]bencenosulfonamida. MS (ESI): masa caicd. para $C_{24}H_{21}FN_4O_2S$, 448,14; *m/z* encontrado, 449,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 - 8,37 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,19 - 8,12 (m, 1H), 8,10 - 8,03 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 4H), 7,12 - 7,00 (s, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 2H), 6,89 - 6,78 (s, 1H), 4,68 - 4,51 (d, *J* = 7,0, 1H), 4,39 - 4,25 (m, 1H), 1,45- 1,33 (d, *J* = 6,9, 3H).

Ejemplo 25

[0603]

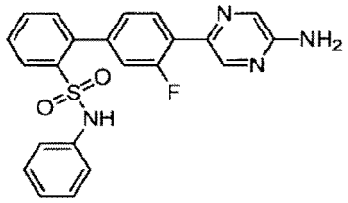


(*R*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida

[0604] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-bromo-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_3S$, 402,12; *m/z* encontrado, 403,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,28 (m, 2H), 8,16 - 8,11 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 3,42 - 3,37 (m, 1H), 3,30 - 3,25 (dd, *J* = 10,9, 6,3, 1H), 3,24 - 3,16 (m, 1H), 1,04 - 0,98 (d, *J* = 6,6, 3H).

Ejemplo 26

[0605]

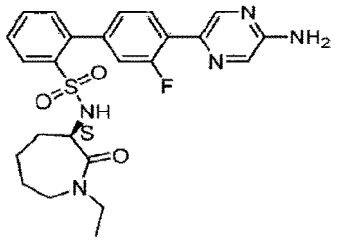


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-fenilbifenil-2-sulfonamida

[0606] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-bromo-N-fenilbencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{17}FN_4O_2S$, 420,11:m/z encontrado, 421,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,45- 8,37 (m, 1H), 8,13 - 8,06 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,06 - 8,00 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 7,92 - 7,84 (t, *J* = 8,3, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,24 - 7,16 (dd, *J* = 8,5, 7,3, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,11 - 7,08 (dd, *J* = 4,1, 1,6, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 6,95- 6,89 (m, 2H).

Ejemplo 27

[0607]

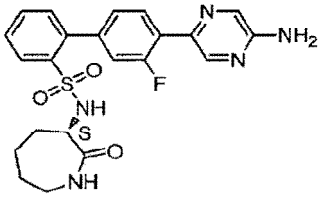


(*S*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-[(3*S*)-1-etil-2-oxoacepan-3-il]-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0608] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-bromo-N-[(3S)-1-etil-2-oxoazepan-3-il]bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{26}FN_5O_3S$, 483,17; *m/z* encontrado, 484,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 - 8,33 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,25 - 8,20 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 1H), 8,05 - 8,00 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (dd, *J* = 8,1, 1,7. 1H), 7,34 - 7,30 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,30 - 7,25 (dd, *J* = 12,3, 1,7, 1H), 6,02 - 5,93 (d, *J* = 5,5, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,45 - 3,20 (m, 3H), 3,18 - 3,10 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,34 - 1,21 (m, 1H), 1,09 - 0,99 (t, *J* = 7,2, 3H).

Ejemplo 28

[0609]

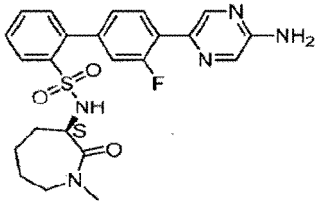


(*S*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(3*S*)-2-oxoacepan-3-il]bifenil-2-sulfonamida

[0610] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-bromo-N-[(3S)-2-oxoazepan-3-il]bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_3S$, 455,14; *m/z* encontrado, 456,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 - 8,33 (s, 1H), 8,24 - 8,14 (s, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 2H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,35- 7,29 (dd, *J* = 7,4, 1,4, 1H), 7,29 - 7,25 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,00 - 6,82 (s, 1H), 5,88 - 5,71 (d, *J* = 6,0, 1H), 3,89 - 3,73 (d, *J* = 9,4, 1H), 3,24 - 3,11 (m, 1H), 3,11 - 2,97 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (d, *J* = 12,5, 1H), 1,98 - 1,85 (d, *J* = 13,2, 1H), 1,81 - 1,67 (m, 1H), 1,64 - 1,44 (m, 2H), 1,37 - 1,21 (m, 1H).

Ejemplo 29

[0611]

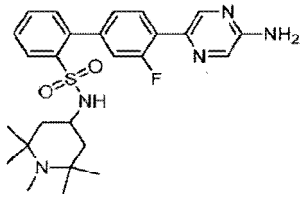


(*S*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(3*S*)-1-metil-2-oxoacepan-3-il]bifenil-2-sulfonamida

[0612] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-brorno-N-[(3S)-1-metil-2-oxoazepan-3-il]bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{24}FN_5O_3S$, 469,16; *m/z* encontrado, 470,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 - 8,38 (d. *J* = 1,3, 1H), 8,22 (s, 1H). 8,10 - 8,05 (m, 1H), 8,05- 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,34 - 7,29 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 6,00 - 5,85 (d, *J* = 5,6, 1H), 3,98 - 3,86 (d, *J* = 11,4, 1H), 3,39 - 3,28 (dd, *J* = 15,2, 11,4, 1H), 3,16 - 3,05 (dd, *J* = 15,3, 5,1, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,04 - 1,93 (dd, *J* = 17,1, 4,1, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,77 - 1,66 (m, 1H), 1,65- 1,53 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,26 (m, 1H).

Ejemplo 30

[0613]

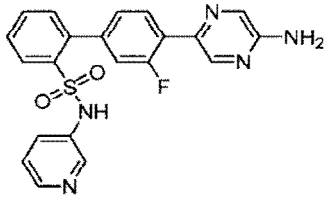


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il]bifenil-2-sulfonamida

[0614] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-bromo-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{32}FN_5O_2S$, 497,23; *m/z* encontrado, 498,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,39 - 8,35 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,35 - 8,30 (m, 1H), 8,18 - 8,13 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,65- 7,59 (m, 1H), 7,45- 7,40 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,32 (dd, *J* = 2,9, 1,5, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,95- 1,87 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 31

[0615]



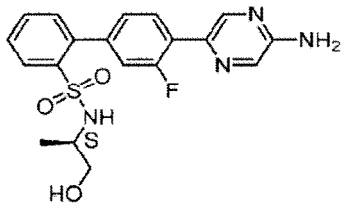
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-piridin-3-ilbifenil-2-sulfonamida

[0616] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-bromo-N-piridin-3-ilbencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{16}FN_5O_2S$, 421,10; *m/z* encontrado, 422,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,34 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,34 - 8,30 (m, 2H), 8,29 - 8,23 (m, 2H), 7,91 -

7,85 (m, 1H), 7,83 - 7,79 (m, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,71 - 7,68 (dd, *J* = 8,6, 5,4, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,20 - 7,15 (dd, *J* = 12,1, 1,7, 1H), 7,15- 7,12 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H).

Ejemplo 32

[0617]

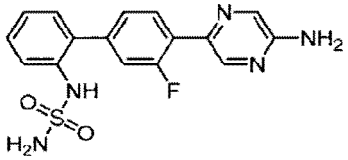


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida

[0618] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-bromo-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida.

Ejemplo 33

[0619]

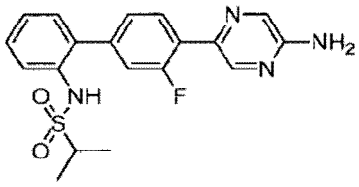


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida

[0620] A una solución de *terc*-butanol (13 mg, 0,18 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió clorosulfonilisocianato (25 mg, 0,18 mmol) a 0 °C. La solución resultante que contiene cloruro de N-(terc-butoxicarbonil)sulfamoilo se añadió a un matraz de reacción que contenía 5-(2'-amino-3-Fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina (50 mg, 0,18 mmol) y trietilamina. (36 mg, 0,36 mmol) en DCM anhidro (10 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas, luego se concentró a sequedad, se volvió a disolver en TFA/DCM (5 mL/5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y $NaHCO_3$ saturado (ac.) (10 mL), se extrajo con DCM (10 mL x 3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (10 mg, 16%). MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{14}FN_5O_2S$, 359,09; *m/z* encontrado, 360,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,3, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,44 - 7,22 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,70 (s, 2H).

Ejemplo 34

[0621]



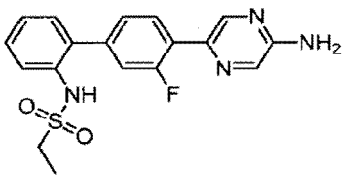
N-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)propan-2-sulfonamida

[0622] A una solución de 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina (309 mg, 1,15 mmol) en DMSO (5 mL) se añadió K_2CO_3 (317 mg, 2,3 mmol). La mezcla se roció con N_2 varias veces. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (66 mg, 0,058 mmol) y 2-(1-(1-metiletilsulfonamido)fenil)ácido borónico (280 mg, 1,15 mmol) y la mezcla resultante se roció con N_2. La

mezcla se calentó a 80 °C durante 14 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente y diluir con agua (70 mL). El precipitado se recogió, se enjuagó con agua, se secó al aire y luego se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (40 mg, 9%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_2S$, 386,12; *m/z* encontrado, 387,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,2, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 5H), 3,15-3,03 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,8, 6H).

Ejemplo 35

[0623]

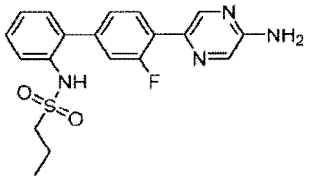


N-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil]-2-il]etansulfonamida

[0624] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 34** utilizando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y N-(2-bromofenil)etanosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}FN_4O_2S$, 372,11; *m/z* encontrado, 372,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,43 - 8,36 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,0, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,46 - 7,28 (m, 6H), 6,72 (s, 2H), 2,91 (q, *J* = 7,4, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,3, 3H).

Ejemplo 36

[0625]

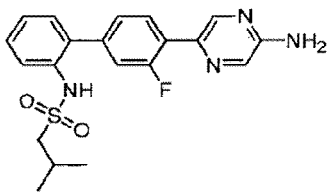


N-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]propan-1-sulfonamida

[0626] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 34** utilizando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-pirazin-2-amina y 1-bromo-2-(propilsulfonil)benceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_2S$, 386,12; *m/z* encontrado, 387,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,3, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 6H)), 6,71 (s, 2H), 2,87 - 2,74 (m, 2H), 1,59 - 1,44 (m, 2H), 0,81 (t, *J* = 7,4, 3H).

Ejemplo 37

[0627]

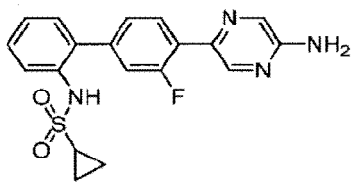


N-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-2-metilpropan-1-sulfonamida

[0628] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 34** utilizando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y N-(2-bromofenil)isobutilsulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_2S$, 400,14; *m/z* encontrado, 401,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 5H), 2,77 (d, *J* = 6,5, 2H), 2,15- 2,02 (m, 1H), 0,97 (d, *J* = 6,7, 6H).

Ejemplo 38

[0629]



N-(4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)ciclopropansulfonamida

Paso A: 2-(di-*terc*-butilxicarbonil)amino-5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin.

[0630] Se disolvió 2-amino-5-(4-bromo-2-fiuorofenil)pirazin (3,0 g, 11 mmol) en piridin (40 mL) y luego se trata lentamente con $(Boc)_2O$ (6,8 g, 34 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se concentró a sequedad y se purificó mediante FCC para dar 2-(di-*terc*-butilxicarbonil)amino-5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin (3,6 g, 68%) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{23}FBrN_3O_4S$, 467,09; *m/z* encontrado, 468,0 $[M+H]^+$.

Paso B: 2-(di-*terc*-butilxicarbonil)amino-5-(2'-amino-3-fluorobifenil-4-il)pirazin.

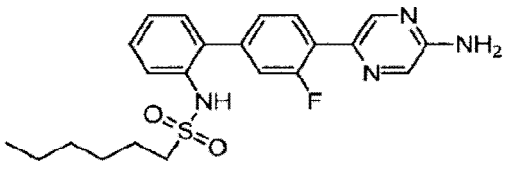
[0631] A una solución de 2-(di-*terc*-butilxicarbonil)amino-5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin (232 mg, 0,5 mmol) y clorhidrato de ácido 2-aminofenilborónico (174 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (10 ml/0,5 mL) se añadió Na_2CO_3 (232 mg, 2,0 mmol). La mezcla se roció con N_2 varias veces. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (29 mg, 0,025 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 14 horas bajo N_2. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (15 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar 2-(di-*terc*-butilxicarbonil)amino-5-(2'-amino-3-fluorobifenil-4-il)pirazin, que se usó directamente en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{29}FN_4O_4S$, 480,22; *m/z* encontrado, 481,0 $[M+H]^+$.

Paso C:

[0632] A una solución de 2-(di-*terc*-butilxicarbonil)amino-5-(2'-amino-3-fluorobifenil-4-il)pirazin (280 mg en bruto, 0,5 mmol) en piridin (5 mL) se añadió lentamente cloruro de ciclopropan-sulfonil (105 mg, 0,75 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró a sequedad, el residuo se diluyó con 40 mL de agua y se extrajo con DCM (10 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC para dar 230 mg de producto impuro. El sólido se disolvió en HCl (4 N) en EtOH (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (55 mg, rendimiento del 37%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}FN_4O_4S$, 384,11; *m/z* encontrado, 385,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,3, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 5H), 6,81 (s, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 0,89 - 0,75 (m, 4H).

Ejemplo 39

[0633]



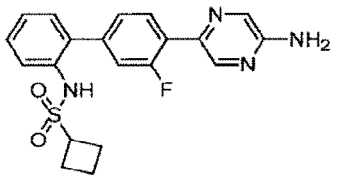
N-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil]-2-il]hexan-1-sulfonamida

[0634] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 38 utilizando cloruro de hexano-1-sulfonil. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{25}FN_4O_2S$, 428,17; *m/z* encontrado, 429,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,1, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 6H)), 6,73

(s, 2H), 2,77 - 2,63 (m, 2H), 1,41 - 1,33 (m, 2H), 1,16 - 0,95 (m, 6H), 0,72 (t, *J* = 6,9, 3H).

Ejemplo 40

[0635]

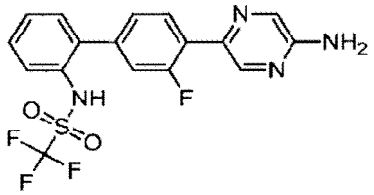


N-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)ciclobutansulfonamida

[0636] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 38 utilizando cloruro de ciclobutanosulfonil. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_2S$, 398,12; *m/z* encontrado, 399,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 6H), 6,71 (s, 2H), 3,66 (p, *J* = 7,7, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,86 - 1,70 (m, 2H).

Ejemplo 41

[0637]

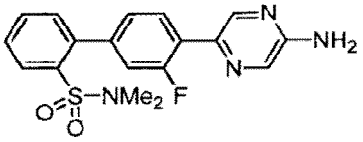


[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil]-2-il]-1,1,1-trifluorometansulfonamida

[0638] Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (263 mg, 0,95 mmol) a una solución que consiste en 2-(di-*terc*-butilxicarbonil)amino-5-(2'-amino-3-fluorobifenil-4-il)pirazin (300 mg, 0,62 mmol) y Et_3N (190 mg, 1,86 mmol) y DCM (10 mL), a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se inactivó con una solución sat. $NaHCO_3$ (20 mL), se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con DCM (15 mL x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El sólido se disolvió en 4 N HCl en EtOH (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró a sequedad y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{12}F_4N_4O_2S$, 412,06; *m/z* encontrado, 413,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,44 - 7,32 (m, 3H), 6,77 (s, 2H).

Ejemplo 42

[0639]

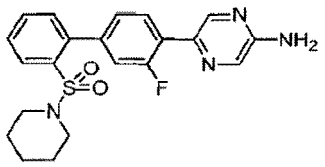


[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N,N*-dimetilbifenil-2-sulfonamida

[0640] A un vial de 20 mL se añadieron 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina (50 mg, 0,19 mmol), (2-(*N,N*-dimetilsulfamoíl)fenil)ácido borónico, K_2CO_3 (43 mg, 0,19 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (8 mg, 0,009 mmol) y una barra de agitación. El vial se selló con un tapón revestido de teflón y se roció con N_2. Luego, el vial se cargó con DMSO recién salpicado (2 mL) y luego se agitó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta, se filtró y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (36 mg, 40%). MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}FN_4O_2S$, 372,11; *m/z* encontrado, 373,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 2H), 8,06 - 7,96 (m, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H)), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 2,49 (s, 6H).

Ejemplo 43

[0641]

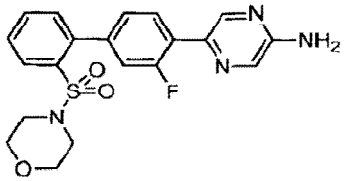


5-[3-Fluoro-2'-(piperidin-2-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0642] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 42** utilizando 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina y (2-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)ácido borónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_2S$, 412,14; *m/z* encontrado, 413,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 - 8,30 (m, 2H), 8,10 - 8,06 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H)), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 2,86 (d, *J* = 5,3, 4H), 1,50 - 1,38 (m, 6H).

Ejemplo 44

[0643]

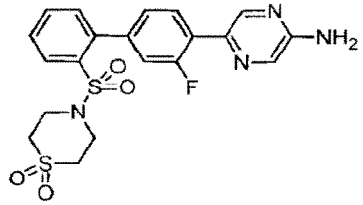


5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0644] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 42** utilizando 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina y (2-(morfolinosulfonil)fenil)ácido borónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_3S$, 414,12; *m/z* encontrado, 415,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 3,54 - 3,46 (m, 4H), 2,91 - 2,84 (m, 4H).

Ejemplo 45

[0645]

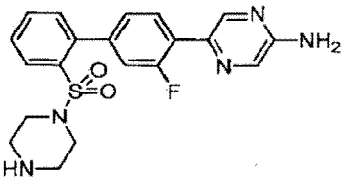


5-[2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0646] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-pirazin-2-amina y 4-((2-bromofenil)sulfonil)tiomorfolina 1,1-dióxido. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_4S_2$, 462,08; *m/z* encontrado, 463,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 - 8,60 (m, 1H), 8,16 - 8,14 (m, 1H), 8,13 - 8,12 (m, 1H), 8,05 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 7,25- 7,21 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,36 - 3,30 (m, 4H), 3,02 - 2,98 (m, 4H).

Ejemplo 46

[0647]

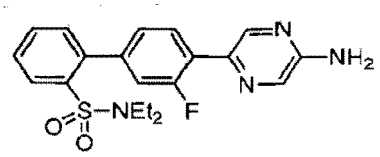


5-[3-Fluoro-2'-(piperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0648] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)piperazin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O_2S$, 413,13; *m/z* encontrado, 414,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (m, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 2H), 8,01 - 7,95 (m, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H)), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 4H), 3,06 - 2,99 (m, 4H).

Ejemplo 47

[0649]

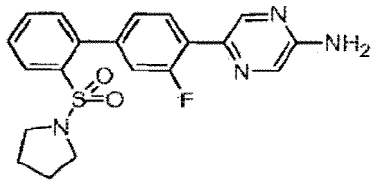


4'-[5-Aminopirazin-2-il)-*N,N*-dietil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0650] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-bromo-*N,N*-dietilbencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_2S$, 400,14; *m/z* encontrado, 401,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 1H), 8,0 - 7,94 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 2,96 (q, *J* = 7,1, 4H), 1,00 (t, *J* = 7,1, 6H).

Ejemplo 48

[0651]

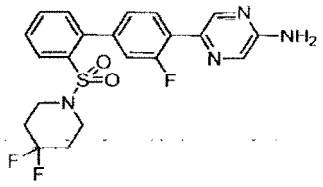


5-[3-Fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0652] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)pirrolidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_2S$, 398,12; *m/z* encontrado, 399,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 1H), 8,0 - 7,94 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 1H). 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 6,7, 4H), 1,81 - 1,69 (m, 4H).

Ejemplo 49

[0653]

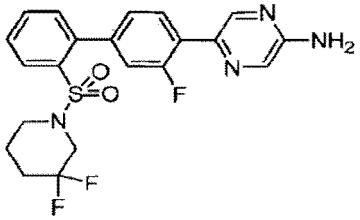


5-{2'-[(4,4-Difluoropiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-amina

[0654] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-4,4-difluoropipididina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}F_3N_4O_2S$, 448,12; *m/z* encontrado, 449,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,32 (d, *J* = 10,6, 2H), 3,02 - 2,93 (m, 4H), 1,90 - 1,73 (m, 4H).

Ejemplo 50

[0655]

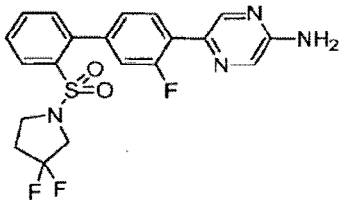


5-{2'-[(3,3-Difluoropiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina

[0656] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-3,3-difluoropipididina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}F_3N_4O_2S$, 448,12; *m/z* encontrado, 449,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 - 8,27 (m, 2H), 8,12 - 8,05 (m, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 3,04 - 2,96 (m, 2H), 2,95- 2,88 (m, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 2H), 1,69 - 1,61 (m, 2H).

Ejemplo 51

[0657]

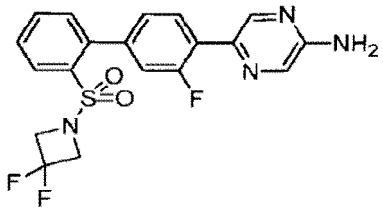


5-{2'-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina

[0658] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-3,3-difluoropirrolidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{17}F_3N_4O_2S$, 434,10; *m/z* encontrado, 435,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (d, *J* = 1,3, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 1H). 7,67 - 7,59 (m, 1H), 7,47 - 7,40 (m. 1H). 7,34 - 7,25 (m, 2H), 3,23 (t, *J* = 12,9, 2H), 3,14 (t, *J* = 7,3, 2H), 2,28 - 2,14 (m, 2H).

Ejemplo 52

[0659]

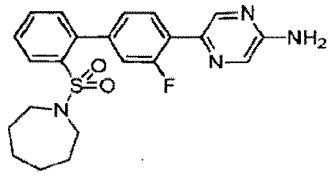


5-{2'-[(3,3-Difluoroacetidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina

[0660] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofen))sulfonil)-3,3-difluoro-acetidina. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{15}F_3N_4O_2S$, 420,09; *m/z* encontrado, 421,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 - 8,26 (m, 2H), 8,14 - 8,07 (m, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,35- 7,24 (m, 2H), 4,02 - 3,92 (m, 4H).

Ejemplo 53

[0661]

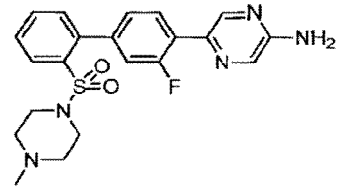


5-{2'-(Azepan-1-ilsulfonil}-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0662] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)azepan. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_4O_2S$, 426,15; *m/z* encontrado, 427,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,96 (t, *J* = 8,2, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,38 (d, J) = 6,5, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 12H).

Ejemplo 54

[0663]

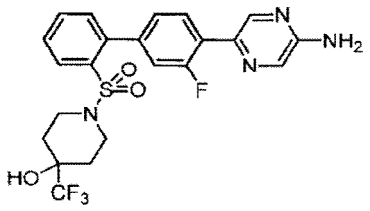


5-{3-Fluoro-2'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina

[0664] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-4-metilpiperazin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_2S$, 427,15; *m/z* encontrado, 428,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (m, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,16 - 8,12 (m, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 - 7,30 (m, 1H), 3,61 - 3,33 (m, 4H), 3,01 - 2,70 (m, 7H).

Ejemplo 55

[0665]

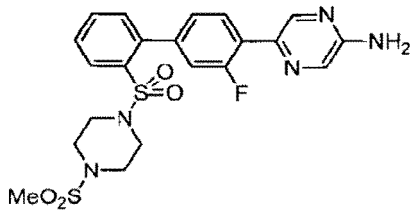


1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil]-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol

[0666] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{20}F_4N_4O_3S$, 496,12; *m/z* encontrado, 497,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,1, 1H), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H)), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,45- 7,41 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 2,79 - 2,64 (m, 2H), 1,65- 1,48 (m, 4H).

Ejemplo 56

[0667]

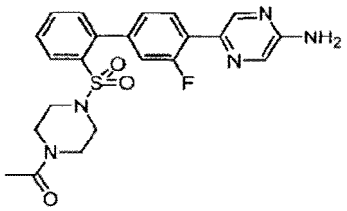


5-{3-Fluoro-2'-[(4-metilsulfonil)piperazin-1-il)sulfonil}bifenil-4-il}pirazin-2-amina

[0668] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-4-(metilsulfuro) fonilo)piperazin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_4S_2$, 491,11; *m/z* encontrado, 492,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 6,4, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 3,03 - 2,94 (m, 8H), 2,78 (s, 3H).

Ejemplo 57

[0669]

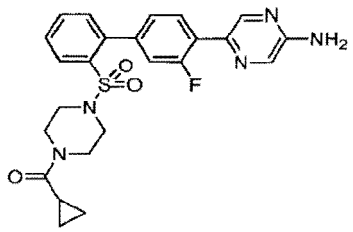


5-{2'-[(4-Acetilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina

[0670] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-(4-((2-bromofenil)sulfonil)piperazin-1-il)etanona. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_3S$, 455,14; *m/z* encontrado, 456,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (d, *J* = 6,0, 2H), 8,11 - 8,08 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,75- 7,70 (m, 1H), 7,65- 7,60 (m, 1H), 7,45- 7,41 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 4H), 2,96 - 2,81 (m, 4H), 2,02 (s, 3H).

Ejemplo 58

[0671]

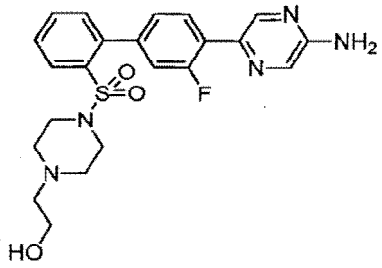


5-{2'-[(4-Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina

[0672] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y (4-((2-bromofenil)sulfonil)piperazin-1-il)(ciclopropil)metanona. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{24}FN_5O_3S$, 481,16; *m/z* encontrado, 482,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 - 8,59 (m, 1H), 8,16 - 8,10 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H)), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 7,32 - 7,30 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,48 (s, 4H), 2,94 - 2,82 (m, 4H), 1,63-1,54 (m, 1H), 0,97-0,89 (m, 2H), 0,79-0,70 (m, 2H).

Ejemplo 59

[0673]

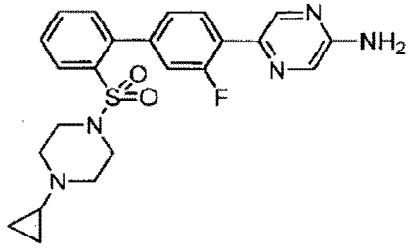


2-{4-{[4'-(5-Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina

[0674] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-(4-((2-bromofenil)sulfonil)piperazin-1-il)etanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{24}FN_5O_3S$, 457,16; *m/z* encontrado, 458,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (m, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,16 - 8,13 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H)), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 3,86 - 3,78 (m, 2H), 3,66 - 3,32 (m, 4H), 3,24 - 3,20 (m, 2H), 3,15- 2,72 (m, 4H).

Ejemplo 60

[0675]



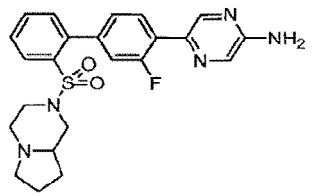
5-{2'-[(4'-Ciclopropilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina

[0676] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-4-ciclopropil-piperazin. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{24}FN_5O_2S$, 453,16; *m/z* encontrado, 454,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 2H), 7,97 (m, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,49 - 7,46 (m,

1H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 3,28 - 2,98 (d, *J* = 1,6, 8H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 0,96 - 0,85 (m, 4H).

Ejemplo 61

[0677]

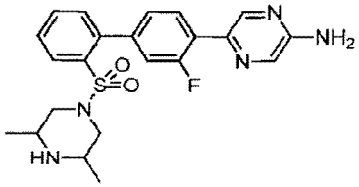


5-[3-Fluoro-2'-(hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1H)-ilsulfonil)bifenil-4-il}pirazin-2-amina racémica

[0678] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-((2-bromofenil)sulfonil)octahidropirrolo[1,2-a]pirazin racémica. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{24}FN_5O_2S$, 453,16; *m/z* encontrado, 454,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,17 - 8,13 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 3,89 - 3,35 (m, 4H), 3,26 - 2,53 (m, 6H), 2,18 - 1,97 (m, 3H).

Ejemplo 62

[0679]

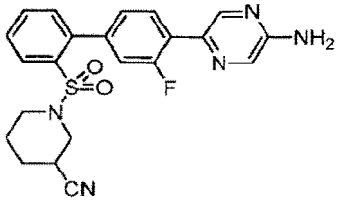


5-{2'-[(3,5-Dimetilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina racémica

[0680] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-3,5-dimetilpiperazin racémica. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{24}FN_5O_2S$, 441,16; *m/z* encontrado, 442,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H)), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 3,14 - 3,01 (m, 2H), 2,47 - 2,39 (m, 2H), 1,17 (d, *J* = 6,6, 6H).

Ejemplo 63

[0681]

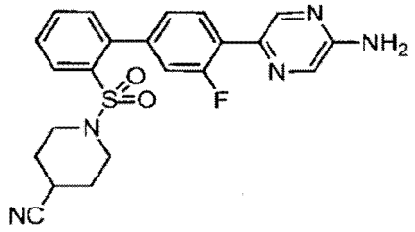


1-{[4'-(5-Aminopiperazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-carbonitril racémico

[0682] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-3-carbonitril racémico. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{20}FN_5O_2S$, 437,13; *m/z* encontrado, 438,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 1,1, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H)), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 3,06 - 3,02 (m, 2H), 2,90 - 2,86 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,77 - 1,61 (m, 2H), 1,53 - 1,42 (m, 1H).

Ejemplo 64

[0683]

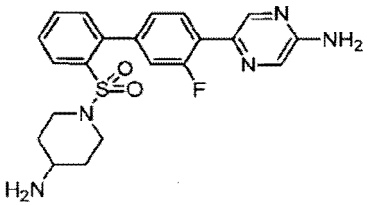


1-{[4'-(5-Aminopiperazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-carbonitril

[0684] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-4-carbonitril. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{20}FN_5O_2S$, 437,13; *m/z* encontrado, 438,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 1,1, 1H), 8,12 - 8,09 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H)), 7,65- 7,60 (m, 1H), 7,45- 7,42 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 - 7,30 (m, 1H), 3,10 - 3,02 (m, 2H), 2,86 - 2,73 (m, 3H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,64 - 1,53 (m, 2H).

Ejemplo 65

[0685]

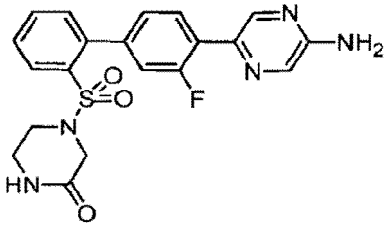


5-{2'-[(4-Aminopiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina

[0686] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-4-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_2S$, 427,15; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,25 - 8,23 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,11 - 8,08 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,65- 7,60 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,47 - 3,40 (m, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 2,57 - 2,43 (m, 2H), 1,91 - 1,84 (m, 2H), 1,51 - 1,39 (m, 2H).

Ejemplo 66

[0687]



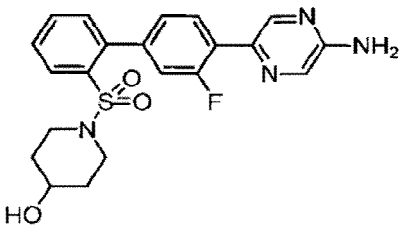
4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-ona

[0688] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 4-((2-bromofenil)sulfonil)piperazin-2-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}FN_5O_3S$, 427,11; *m/z* encontrado, 428,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37

(s, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,17 - 8,13 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,14 (s, 4H).

Ejemplo 67

[0689]

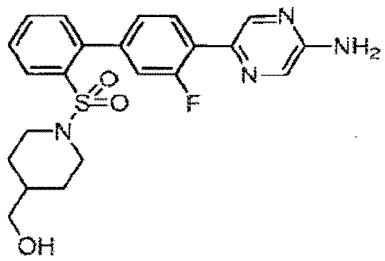


1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-ol

[0690] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-4-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_3S$, 428,13; *m/z* encontrado, 429,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 - 8,31 (m, 2H), 8,10 - 8,06 (m. 1H), 7,99 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H)), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 3,66 - 3,55 (m, 1H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 2,71 - 2,61 (m, 2H), 1,72 - 1,63 (m, 2H), 1,39 - 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 68

[0691]

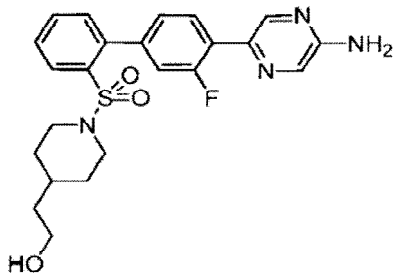


1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)metanol

[0692] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y (1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-4-il)metanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_4O_3S$, 442,15; *m/z* encontrado, 443,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 - 8,29 (m, 2H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H)), 7,44 - 7,41 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 3,40 - 3,32 (m, 4H), 2,46 - 2,36 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 10,5, 2H), 1,48 - 1,36 (m, 1H), 1,01 - 0,89 (m, 2H).

Ejemplo 69

[0693]

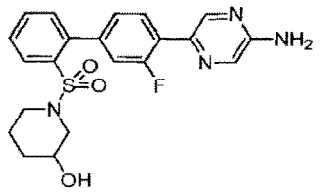


2-(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)etanol

[0694] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-(1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-4-il)etanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{25}FN_4O_3S$, 456,16; *m/z* encontrado, 457,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,2, 1H), 8,10 - 8,07 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H)), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 - 7,30 (m, 1H), 3,56 - 3,48 (m, 2H), 3,32 (d, J) = 4,5, 2H), 2,45- 2,36 (m, 2H), 1,61 - 1,54 (m, 2H), 1,46 - 1,34 (m, 3H), 1,01 - 0,87 (m, 2H).

Ejemplo 70

[0695]

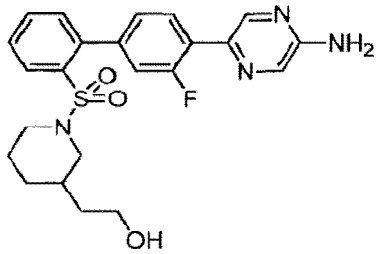


1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-ol *racémico*

[0696] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-3-ol racémico. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_3S$, 428,13; *m/z* encontrado, 429,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 8,01 - 7,96 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,27 - 3,21 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,27 - 2,21 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 1H), 1,41 - 1,28 (m, 1H), 1,26 - 1,15 (m, 1H).

Ejemplo 71

[0697]

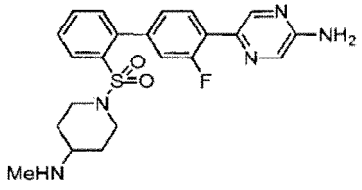


2-(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-il)etanol *racémico*

[0698] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-(1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-3-il)etanol racémico. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{25}FN_4O_3S$, 456,16; *m/z* encontrado, 457,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 - 8,31 (m, 2H), 8,10 - 8,05 (m, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 2H), 3,26 - 3,16 (m, 2H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,14 - 2,08 (m, 1H), 1,77 - 1,67 (m, 1H), 1,62 - 1,53 (m, 1H), 1,49 - 1,37 (m, 1H), 1,36 - 1,25 (m, 3H), 1,02 - 0,89 (m, 1H).

Ejemplo 72

[0699]

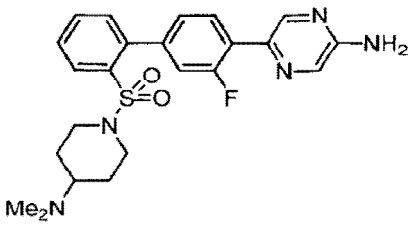


5-(3-Fluoro-2'-{[4-(metilamino)piperidin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina

[0700] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-N-metilpiperidin-4-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{24}FN_5O_2S$, 441,16; *m/z* encontrado, 442,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,12 - 8,09 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,75- 7,70 (m, 1H)), 7,65- 7,60 (m, 1H), 7,45- 7,41 (m, 1H), 7,32 - 7,30 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 3,10 - 3,01 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,54 - 2,42 (m, 2H), 2,00 - 1,92 (m, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 2H).

Ejemplo 73

[0701]

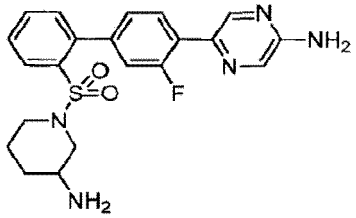


5-(2'-{[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina

[0702] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrarnetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-N,N-dimetil-piperidin-4-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{26}FN_5O_2S$, 455,18; *m/z* encontrado, 456,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (m, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,14 - 8,10 (m, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,55-2,44 (m, 2H), 1,93 (d, *J* = 11,6, 2H), 1,48 - 1,36 (m, 2H).

Ejemplo 74

[0703]

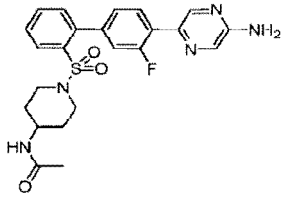


5-{2'-{[3-Aminopiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina *racémica*

[0704] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-3-amina *racémica*. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{30}FN_5O_4S$, 427,15; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 3,40 - 3,41 (m, 1H), 3,13 - 3,02 (m, 2H), 2,66 - 2,60 (m, 2H)), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 1H), 1,55- 1,42 (m, 2H).

Ejemplo 75

[0705]

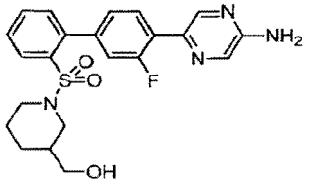


N-(1-{[4'-5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)acetamida

[0706] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y N-(1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-4-il)acetamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{24}FN_5O_3S$, 469,16; *m/z* encontrado, 470,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 - 8,38 (m, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 3,61 - 3,50 (m, 1H), 3,26 - 3,18 (m, 2H), 2,59 - 2,52 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,67 - 1,59 (m, 2H), 1,27 - 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 76

[0707]

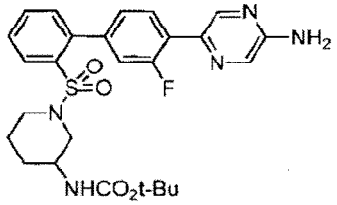


(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-il)metanol *racémico*

[0708] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y (1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-3-il)metanol racémico. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_4O_3S$, 442,15; *m/z* encontrado, 443,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (d, *J* = 8,7, 2H), 8,10 - 8,06 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 3,43 - 3,32 (m, 2H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 1,68 - 1,54 (m, 2H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 1,35- 1,21 (m, 1H), 1,03 - 0,91 (m, 1H).

Ejemplo 77

[0709]

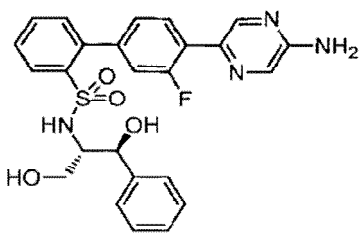


(1-{[4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-il)carbamato *racémico* de *terc*-Butil

[0710] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y (1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-3-il)carbamato racémico de *terc*-butil. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{30}FN_5O_4S$, 527.20; *m/z* encontrado, 528,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (d, *J* = 9,1, 2H), 8,10 - 8,07 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,35- 7,29 (m, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 3,15- 3,06 (m, 1H), 2,51 - 2,40 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,65- 1,56 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 10H), 1,26 - 1,14 (m, 1H).

Ejemplo 78

[0711]

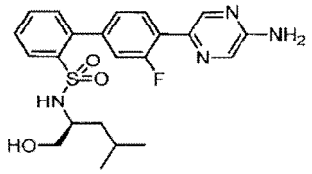


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1S,2*S*)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil]bifenil-2-sulfonamida

[0712] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-bromo-N-((1*S*,2*S*)-1,3-dihidroxi-1-fenilpropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{23}FN_4O_4S$, 494,14; *m/z* encontrado, 495,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,55 (t, *J* = 7,5, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,30 - 7,14 (m, 8H), 4,89 (d, *J* = 4,0, 1H), 3,65- 3,57 (m, 1H), 3,36 (d, *J* = 1,4, 2H).

Ejemplo 79

[0713]

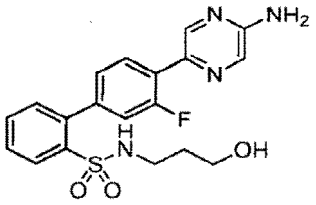


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]bifenil-2-sulfonamida

[0714] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y (S)-2-bromo-N-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{25}FN_4O_3S$, 444,16; *m/z* encontrado, 445,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,16 - 8,12 (m, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 3H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 1H), 1,35- 1,17 (m, 2H), 0,81 (d, *J* = 6,7, 3H), 0,73 (d, *J* = 6,5, 3H).

Ejemplo 80

[0715]

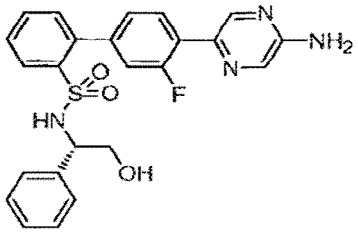


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(3-hidroxipropil)bifenil-2-sulfonamida

[0716] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-bromo-N-(3-hidroxipropil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_3S$, 402,12; *m/z* encontrado, 403,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, *J* = 1,2, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 8,01 - 7,96 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 3,51 (t, *J* = 6,2, 2H), 2,88 (t, *J* = 7,0, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H).

Ejemplo 81

[0717]

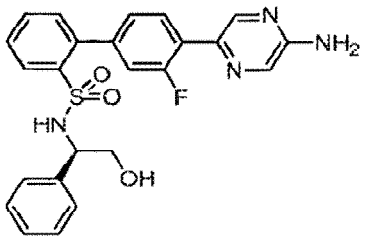


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida

[0718] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y (S)-2-bromo-N-(2-hidroxi-1-fenil-tilo)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{21}FN_4O_3S$, 464,13; *m/z* encontrado, 465,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (m, 2H), 8,05- 8,01 (m, 1H), 7,85 (t, *J* = 8,2, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 4H), 7,10 - 6,97 (m, 4H), 4,20 (t, *J* = 6,6, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 2H).

Ejemplo 82

[0719]

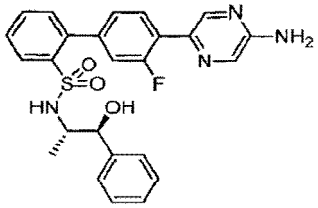


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida

[0720] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y (R)-2-bromo-N-(2-hidroxi-1-fenil-tilo)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{21}FN_4O_3S$, 464,13; *m/z* encontrado, 465,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 - 8,32 (m, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 2H), 7,75 (t, *J* = 8,2, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,25- 7,18 (m, 4H), 7,07 - 7,00 (m, 3H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 4,19 (t, *J* = 6,6, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 2H).

Ejemplo 83

[0721]

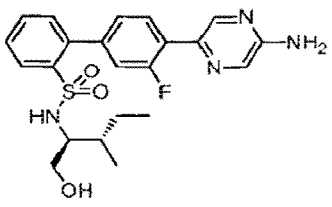


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]bifenil-2-sulfonamida

[0722] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-bromo-N-((1*S*,2*S*)-1-hidroxi-1-fenil-propan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{23}FN_4O_3S$, 478,15; *m/z* encontrado, 479,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 2H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H)), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 7,27 - 7,12 (m, 7H), 4,60 (t, *J* = 4,4, 1H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 0,91 - 0,84 (m, 3H).

Ejemplo 84

[0723]

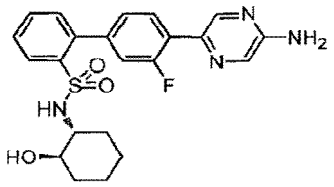


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*S*,2*S*)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bifenil-2-sulfonamida

[0724] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,6,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-bromo-N-((2S, 3S)-1-hidroxi-3-metil-pentan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{25}FN_4O_3S$, 444,16; *m/z* encontrado, 445,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,16 - 8,13 (m, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H)), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 3,46 - 3,35 (m, 2H), 3,13 (q, *J* = 5,4, 1H), 1,60 - 1,49 (m, 1H), 1,48 - 1,36 (m, 1H), 1,07 - 0,93 (m, 1H), 0,84 - 0,74 (m, 6H).

Ejemplo 85

[0725]

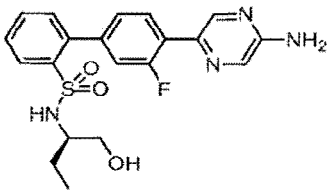


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil]bifenil-2-sulfonamida

[0726] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-brorno-N-((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_4O_3S$, 442,15; *m/z* encontrado, 443,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 - 8,30 (m, 2H), 8,21 - 8,16 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H)), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 1,94 - 1,77 (m, 2H), 1,67 - 1,50 (m, 2H), 1,26 - 1,09 (m, 4H).

Ejemplo 86

[0727]

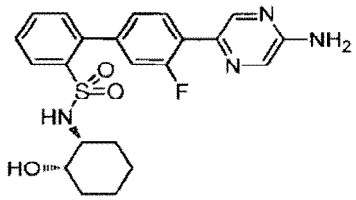


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)propil]bifenil-2-sulfonamida

[0728] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y (R)-2-bromo-N-(1-hidroxibutan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_3S$, 416,13; *m/z* encontrado, 417,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (m, 2H), 8,16 - 8,12 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,33 (d, *J* = 5,9, 1H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,42 - 1,28 (m, 1H), 0,79 (t, *J* = 7,4, 3H).

Ejemplo 87

[0729]

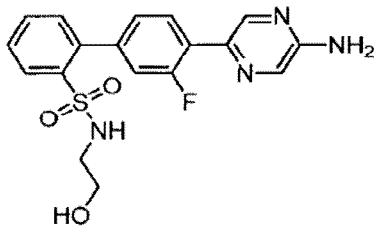


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil]bifenil-2-sulfonamida

[0730] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 448** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-bromo-N-((1R, 2S)-2-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_4O_3S$, 442,15; *m/z* encontrado, 443,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 2H), 8,15- 8,11 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 3,09 - 3,03 (m, 1H), 1,70 - 1,61 (m, 1H), 1,60 - 1,44 (m, 3H), 1,42 - 1,24 (m, 3H), 1,22 - 1,10 (m, 1H).

Ejemplo 88

[0731]

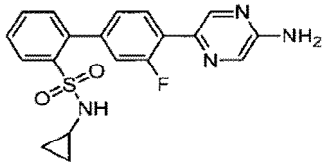


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida

[0732] 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina (40 mg, 0,13 mmol) y se añadió 2-bromo-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida (53 mg, 0,19 mmol) a un vial sellable de 5 mL equipado con una barra agitadora. Se añadieron 1,4-dioxano (0,7 mL) y Na_2CO_3 (0,3 mL, 2 M). Se burbujeó argón a través del disolvente mientras que se agitaba rápidamente durante 10 minutos antes de agregar $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (5 mg, 0,006 mmol) y se calentó la mezcla durante 15 horas a 80 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 2 mL de acetato de etil, 2 mL de agua y se extrajo con acetato de etil (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron luego con Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}FN_4O_3S$, 388,10; *m/z* encontrado, 389,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 - 8,37 (dd, *J* = 2,2, 1,5, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 2H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,35- 7,27 (m, 2H), 3,49 - 3,44 (t, *J* = 5,9, 2H), 2,90 - 2,84 (t, *J* = 5,9, 2H).

Ejemplo 89

[0733]

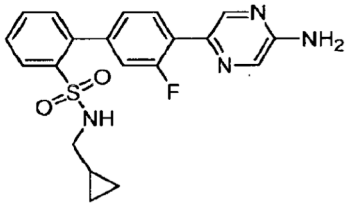


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-ciclopropil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0734] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 88 utilizando 2-bromo-N-ciclopropilbencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}FN_4O_2S$, 384,11; *m/z* encontrado, 385,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,39 - 8,31 (d, *J* = 1,6, 1H), 8,26 - 8,18 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,14 - 8,08 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,65- 7,57 (m, 1H), 7,46 - 7,37 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 0,50 - 0,43 (m, 2H), 0,41 - 0,34 (m, 2H).

Ejemplo 90

[0735]

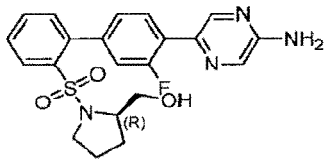


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-(ciclopropilmetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0736] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 88 usando 2-bromo-N-(ciclopropilmetil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_2S$, 398,12; *m/z* encontrado, 399,2 $[M+H]$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,33 (m, 1H), 8,15- 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,09 - 8,06 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 1,21 (m, 3H), 0,50 - 0,46 (m, 2H), 0,39 - 0,28 (m, 2H).

Ejemplo 91

[0737]

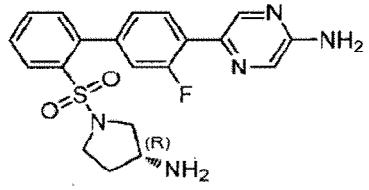


(*R*)-(1-((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'bifenil]-2-il)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol

[0738] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (R)-(1-((2-bromofenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_3S$, 428,13; *m/z* encontrado. 429,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,39 - 8,34 (m, 1H), 8,24 -8,19 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,14 - 8,08 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,65- 7,57 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,33 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (dd, *J* = 6,0, 1,6, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 1H). 3,41 - 3,34 (dd, *J* = 11,0, 3,9, 1H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 3,02 - 2,89 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 3H), 1,71 - 1,62 (dd, *J* = 6,9, 4,6, 1H).

Ejemplo 92

[0739]

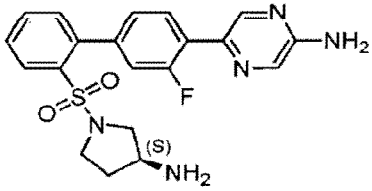


(*R*)-5-(2'-((3-Aminopirrolidin-1-il)sulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina

[0740] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (R)-1-((2-bromofenil)sulfonil)pirrolidin-3-amina, seguido de la eliminación del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O_2S$, 413,13; *m/z* encontrado, 414,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,44 - 8,29 (m, 1H), 8,17 - 8,13 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,13 - 8,09 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,99 - 7,88 (m, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,31 - 7,29 (dd, *J* = 2,9, 1,5, 1H), 3,77 - 3,60 (m, 1H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 3,21 - 3,12 (dd, *J* = 10,9, 6,7, 1H), 3,12 - 3,01 (dd, J) = 10,9, 5,0, 1H), 2,98 - 2,86 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 1H).

Ejemplo 93

[0741]

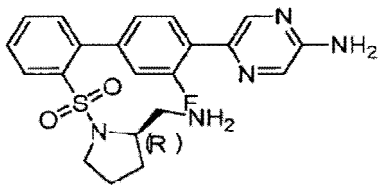


(*S*)-5-(2'-((3-Aminopirrolidin-1-il)sulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina

[0742] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (S)-1-((2-bromofenil)sulfonil)pirrolidin-3-amina, seguido de la eliminación del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O_2S$, 413,13; *m/z* encontrado, 414,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 - 8,35 (m, 1H), 8,16 - 8,13 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,13 - 8,09 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,47 - 7,43 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,29 (q, *J* = 1,5, 1H), 3,73 - 3,63 (p, *J* = 6,1, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 3,19 - 3,13 (dd, *J* = 10,8, 6,7, 1H), 3,10 - 3,03 (dd, *J* = 10,9, 5,0, 1H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,25- 2,11 (m, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 1H).

Ejemplo 94

[0743]

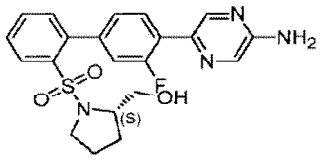


(R) 5-(2'-([2-Aminometil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-3-fluorobifenil]-4-il)pirazin-2-amina

[0744] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (R)-(1-((2-bromofenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)-metanamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_2S$, 427,15; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,38 (m, 1H), 8,16 - 8,13 (dd, *J* = 8,1, 1,3, 1H), 8,13 - 8,12 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,48 - 7,45 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 3,15- 3,08 (m, 1H), 3,05- 2,98 (m, 1H), 2,86 - 2,74 (m, 2H), 1,92 - 1,76 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 2H).

Ejemplo 95

[0745]

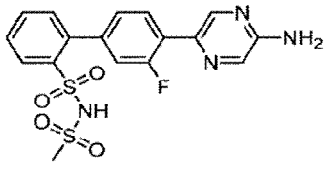


(*S*)-(1-((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol

[0746] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (S)-(1-((2-bromofenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_3S$, 428,13; *m/z* encontrado, 429,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,37 - 8,34 (m, 1H), 8,24 - 8,22 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,13 - 8,09 (dd, *J* = 8,0, 1,3. 1H), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,44 - 7,40 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,30 (dd, *J* = 5,9, 1,6, 1H), 3,52 - 3,45 (dd, *J* = 7,6, 4,0, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,22 - 3,11 (dd, *J* = 10,8, 7,9, 1H), 3,02 - 2,87 (m, 2H), 1,90 - 1,72 (m, 3H), 1,71 - 1,62 (dd, *J* = 6,7, 4,5, 1H).

Ejemplo 96

[0747]

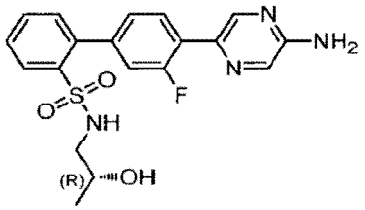


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(metilsulfonil)bifenil-2-sulfonamida

[0748] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(metilsulfonil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{15}FN_4O_4S_2$, 422,05; *m/z* encontrado, 423,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,25- 8,18 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (dd, *J* = 8,2, 1,6, 1H), 7,38 - 7,31 (d, *J* = 13,3, 1H), 7,31 - 7.26 (dd, *J* = 7,4, 1,4, 1H), 2,96 (s, 3H).

Ejemplo 97

[0749]

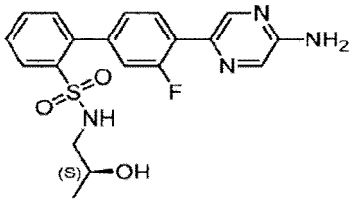


(*S*)-4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxipropil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0750] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (R)-2-bromo-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_3S$, 402,12; *m/z* encontrado, 403,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,27 - 8,19 (m, 1H), 8,11 - 8,03 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,45- 7,38 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 3,74 - 3,61 (m, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 1,10 - 0,99 (d, *J* = 6,2, 3H).

Ejemplo 98

[0751]

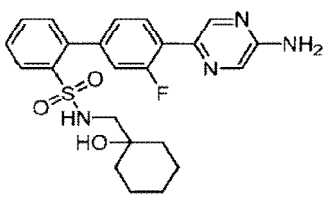


(*S*)-4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxipropil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0752] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (S)-2-bromo-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_3S$, 402,12; *m/z* encontrado, 403,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,35 (m, 1H), 8,21 - 8,17 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,10 - 8,04 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 3,73 - 3,60 (m, 1H), 2,77 - 2,72 (m, 1H), 2,71 - 2,65 (m, 1H), 1,08 - 1,03 (d, *J* = 6,3, 3H).

Ejemplo 99

[0753]

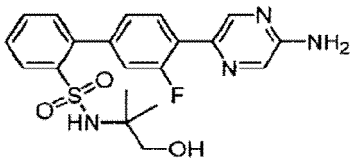


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1-hidroxiciclohexil)metil]bifenil]-2-sulfonamida

[0754] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-((1-hidroxiciclohexil)metil)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{25}FN_4O_3S$, 456,16; *m/z* encontrado, 457,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 - 8,37 (dd, *J* = 2,2, 1,5, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 2H), 7,96 - 7,87 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 2,67 (s, 2H), 1,61 - 1,22 (m, 10H).

Ejemplo 100

[0755]

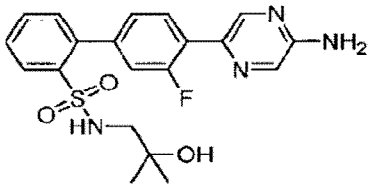


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_3S$, 416,13; *m/z* encontrado, 417,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,35 (m, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 2H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,41 - 7,38 (dd, *J* = 7,7, 1,4, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 1,01 (s, 6H).

Ejemplo 101

[0756]

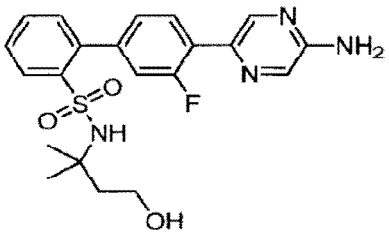


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)bifenil-2-sulfonamida

[0757] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benceno-sulfonamida MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_3S$, 416,13; *m/z* encontrado, 417,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,38 (dd, *J* = 2,2, 1,4, 1H), 8,10 - 8,07 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,07 - 8,03 (dd, *J* = 7,9, 1,0, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,44 - 7,40 (dd, *J* = 7,5, 1,2, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 2,67 (s, 2H), 1,09 (s, 6H).

Ejemplo 102

[0758]



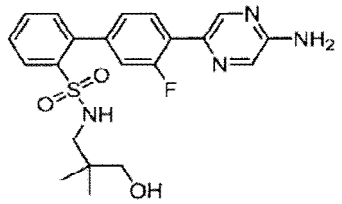
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)bifenil-2-sulfonamida

[0759] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_3S$, 430,15; *m/z* encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40 - 8,36 (m, 1H), 8,18 - 8,16 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,16 - 8,12 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H),

7,37 - 7,35 (m, 1H), 7,35- 7,32 (dd, *J* = 3,9, 1,6, 1H), 3,61 - 3,53 (t, *J* = 6,7, 2H), 1,67 - 1,62 (t, *J* = 6,7, 2H), 1,08 (s, 6H).

Ejemplo 103

[0760]

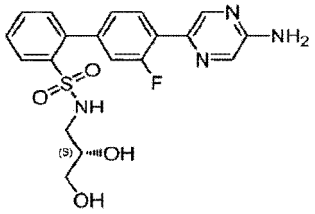


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-2-sulfonamida

[0761] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_3S$, 430,15; *m/z* encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 - 8,35 (m, 1H), 8,10 - 8,06 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,05- 8,02 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,95- 7,85 (m, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,45- 7,39 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 0,77 (s, 6H).

Ejemplo 104

[0762]

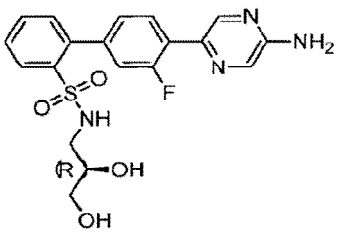


(*S*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-(2,3-dihidroxipropil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0763] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (S)-2-bromo-N-(2,3-dihidroxipropil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_4S$, 418,11; *m/z* encontrado, 419,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,33 (m, 1H), 8,27 - 8,23 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,11 - 8,05 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,43 - 3,39 (m, 2H), 2,97 - 2,90 (dd, *J* = 13,2, 4,8, 1H), 2,79 - 2,71 (dd, *J* = 13,2, 7,0, 1H).

Ejemplo 105

[0764]



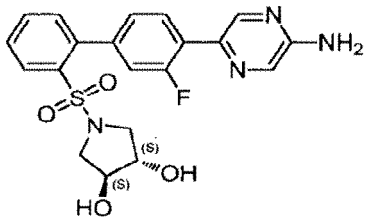
(*R*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-(2,3-dihidroxipropil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0765] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (R)-2-bromo-N-(2,3-dihidroxipropil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_4S$, 418,11; *m/z* encontrado, 419,0

$[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,29 - 8,22 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,11 - 8,05 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,00 - 7,91 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,44 - 7,40 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,43 - 3,39 (m, 2H). 2,97 - 2,90 (dd, *J* = 13,1, 4,8, 1H), 2,80 - 2,72 (dd, *J* = 13,1, 7,0, 1H).

Ejemplo 106

[0766]

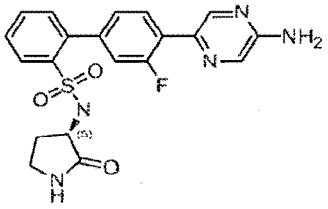


(*trans*)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-3,4-diol

[0767] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (*trans*)-1-((2-bromofenil)sulfonil)pirrolidin-3,4-diol. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_4S$, 430,11; *m/z* encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,39 - 8,34 (m, 1H), 8,24 - 8,20 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,15- 8,08 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (td, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,31 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (dd, *J* = 12,3, 1,7 Hz, 1H), 4,00 - 3,97 (m, 2H), 3,29 - 3,27 (m, 2H), 3,07 - 3,03 (m, 2H).

Ejemplo 107

[0768]

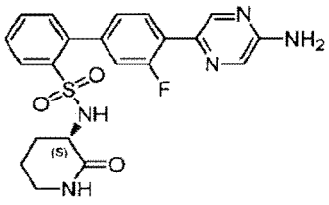


(*S*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-oxopirrolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0769] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (S)-2-bromo-N-(2-oxopirrolidin-3-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}FN_5O_3S$, 427,11; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,38 (dd, *J* = 2,2, 1,4, 1H), 8,26 - 8,22 (dd, *J* = 8,2, 1,3, 1H), 8,08 - 8,06 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,41 - 7,38 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 3,88 - 3,81 (dd, *J* = 10,3, 8,3, 1H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 3,22 - 3,15 (m, 1H), 2,38 - 2,30 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H).

Ejemplo 108

[0770]

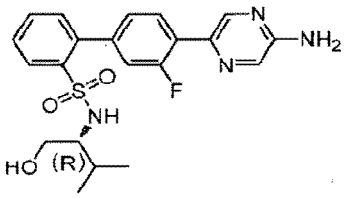


(*S*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-oxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0771] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (S)-2-bromo-N-(2-oxopiperidin-3-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_5O_3S$, 441,13; *m/z* encontrado, 442,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,25- 8,15 (m, 2H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H)), 7,42 - 7,30 (m, 3H), 3,67 - 3,57 (dd, *J* = 10,4, 5,8, 1H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 2,19-2,07 (d, *J* = 10,6, 1H), 1,90- 1,79 (m, 1H), 1,78 - 1,64 (m, 2H).

Ejemplo 109

[0772]

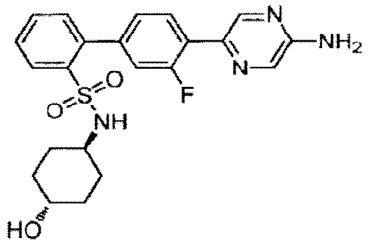


(*R*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bifenil-2-sulfonamida

[0773] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (R)-2-bromo-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_3S$, 430,15; *m/z* encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,37 (dd, *J* = 2,2, 1,4, 1H), 8,16 - 8,11 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,10 - 8,06 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,91 -7.84 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,39 - 7,35 (dd, *J* = 7,7, 1,4, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 3,45- 3,39 (m, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 3,10 - 3,03 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 1H), 0,86 - 0,75 (dd, *J* = 6,9, 4,4, 6H).

Ejemplo 110

[0774]

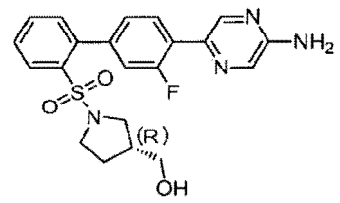


trans 4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[4-(hidroxiciclohexil)bifenil-2-sulfonamida

[0775] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando *trans*-2-bromo-N-(4-hidroxiciclohexil)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_4O_3S$, 442,15; *m/z* encontrado, 443,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40 - 8,34 (m, 1H), 8,22 - 8,17 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,14 - 8,08 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (dd, *J* = 7,7, 1,3, 1H), 7,35- 7,28 (m, 2H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 2H), 1,77 - 1,68 (dd, *J* = 8,3, 4,0, 2H), 1,27 - 1,05 (m, 4H).

Ejemplo 111

[0776]

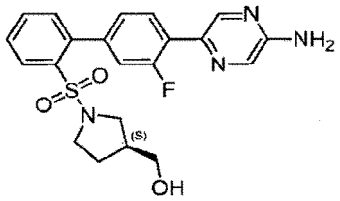


(*R*)-(1-((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)metanol

[0777] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (*R*)-(1-((2-bromofenil)sulfonil)pirrolidin)-3-il)metanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_3S$, 428,13; *m/z* encontrado, 429,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,22 - 8,19 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,14 - 8,08 (dd, *J* = 8,1, 1,3, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 1H), 7,75- 7,66 (m, 1H), 7,65- 7,57 (m, 1H), 7,45- 7,39 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 3,09 - 3,03 (dd, *J* = 9,5, 7,5, 1H), 3,03 - 2,97 (m, 1H), 2,95- 2,85 (m, 1H), 2,75- 2,64 (dd, *J* = 9,6, 7,2, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,54 - 1,41 (m, 1H).

Ejemplo 112

[0778]

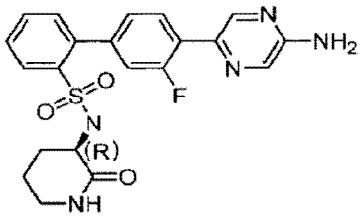


(*S*)-(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-3-il)metanol

[0779] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (S)-(1-((2-bromofenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)metanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_3S$, 428,13; *m/z* encontrado, 429,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40 -8,32 (m, 1H), 8,24 - 8,17 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,12 - 8,07 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,44 - 7,40 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,35- 7,26 (m, 2H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,33 - 3,28 (m, 1H), 3,08 - 3,03 (dd, *J* = 9,6, 7,6, 1H), 3,03 - 2,98 (m, 1H), 2,94 - 2,86 (m, 1H), 2,74 - 2,65 (dd, *J* = 9,6, 7,1, 1H), 2,30 - 2,13 (m, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 1H), 1,56 - 1,41 (m, 1H).

Ejemplo 113

[0780]

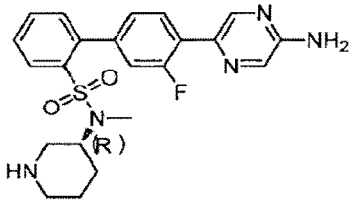


(*R*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-oxopiperidin-3-il)bifenil-2-sulfonamida

[0781] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (R)-2-bromo-N-(2-oxopiperidin-3-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_5O_3S$, 441,13; *m/z* encontrado, 442,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,37 - 8,34 (m, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 2H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 3H), 3,67 - 3,58 (dd, *J* = 10,4, 5,9, 1H), 3,22 - 3,16 (m, 2H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,78 - 1,64 (m, 2H).

Ejemplo 114

[0782]

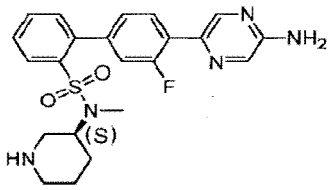


(*R*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-metil-*N*-piperidin-3-ilbifenil-2-sulfonamida

[0783] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (R)-2-bromo-N-metil-N-(piperidin-3-il)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{24}FN_5O_2S$, 441,16; *m/z* encontrado, 442,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,20 - 8,16 (dd, *J* = 8,1, 1,3, 1H), 8,16 - 8,14 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,37 - 7,35 (m, 1H), 7,35- 7,32 (dd, *J* = 7,0, 1,7, 1H), 3,64 - 3,53 (m, 1H), 3,23 - 3,17 (d, *J* = 12,8, 1H), 3,06 - 3,00 (t, *J* = 5,9, 1H), 3,00 - 2,93 (m, 1H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,92 - 1,81 (dd, *J* = 16,5, 3,2, 1H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,57 - 1,44 (m, 1H), 1,44 - 1,33 (d, *J* = 12,3, 1H).

Ejemplo 115

[0784]

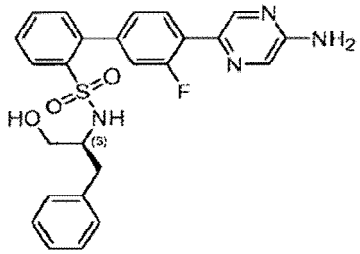


(*S*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-metil-*N*-piperidin-3-ilbifenil-2-sulfonamida

[0785] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (S)-2-bromo-N-metil-N-(piperidin-3-il)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{24}FN_5O_2S$, 441,16; *m/z* encontrado, 442,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 - 8,36 (m, 1H), 8,21 - 8,15 (dd, *J* = 8,1, 1,3, 1H), 8,14 - 8,09 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (dd, *J* = 7,6, 1,3. 1H), 7,36 - 7,35 (m, 1H), 7,35- 7,32 (dd, *J* = 7,1, 1,7, 1H), 3,64 - 3,52 (m, 1H), 3,22 - 3,17 (d, *J* = 13,2, 1H), 3,05- 3,00 (m, 1H), 3,00 - 2,93 (m, 1H)), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,67 - 1,56 (m, 1H), 1,56 - 1,45 (m, 1H), 1,43 - 1,34 (m, 1H).

Ejemplo 116

[0786]

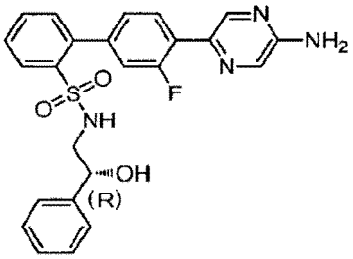


(*S*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-[1,1'bifenil]-2-sulfonamida

[0787] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (S)-2-bromo-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{23}FN_4O_3S$, 478,15; *m/z* encontrado, 479,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40 - 8,35 (m, 1H), 8,10 - 8,05 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,99 - 7,95 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,86 - 7,79 (t, *J* = 8,1, 1H). 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,31 - 7,26 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 5H), 7,08 - 7,02 (dd, *J* = 8,0, 1,5, 2H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 2,92 - 2,82 (dd, *J* = 13,9, 6,3, 1H), 2,68 - 2,59 (dd, *J* = 13,9, 6,8, 1H).

Ejemplo 117

[0788]

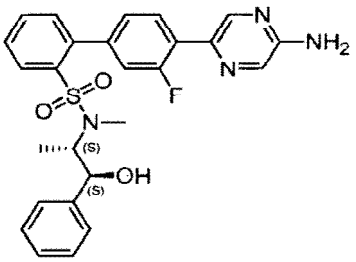


(*R*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-feniletil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0789] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (R)-2-bromo-N-(2-hidroxi-2-feniletil)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{21}FN_4O_3S$, 464,13; *m/z* encontrado, 465,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,33 (m, 1H), 8,11 - 8,03 (m, 2H), 7,90 - 7,82 (t, *J* = 8,2, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 7H), 4,60 - 4,53 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 2,98 - 2,92 (m, 1H), 2,92 - 2,86 (m, 1H).

Ejemplo 118

[0790]

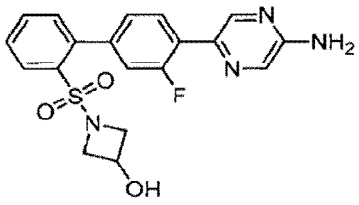


4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-((1*S*,2*S*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-*N*-metil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0791] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-((1*S*,2*S*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-N-metilbencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{25}FN_4O_3S$, 492,16; *m/z* encontrado, 493,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,35 (m, 1H), 8,16 - 8,11 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,10 - 8,07 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,92 - 7,84 (t, *J* = 8,0, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 7H), 4,57 - 4,43 (d, *J* = 8,4, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 0,75- 0,62 (d, *J* = 6,8, 3H).

Ejemplo 119

[0792]

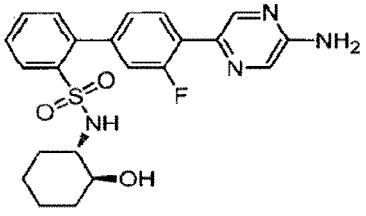


1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetidin-3-ol

[0793] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 1-((2-bromofenil)sulfonil)acetidin-3-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{17}FN_4O_3S$, 400,10; *m/z* encontrado, 401,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40 - 8,29 (m, 1H), 8,22 - 8,17 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,10 - 8,05 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,75- 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 4,37 - 4,25 (m, 1H), 3,70 - 3,60 (m, 2H), 3,60 - 3,53 (m, 2H).

Ejemplo 120

[0794]

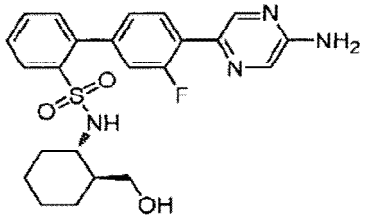


(*trans*)-4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxiciclohexil)bifenil-2-sulfonamida *racémica*

[0795] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (*trans*)-2-bromo-*N*-(2-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida racémica. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_4O_3S$, 442,15; *m/z* encontrado, 443,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 2H), 7,95- 7,90 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H)), 7,40 - 7,36 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,36 - 7,35 (m, 1H), 7,35- 7,32 (dd, *J* = 6,2, 1,6, 1H), 3,25- 3,19 (m, 1H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,85- 1,77 (m, 1H), 1,66 - 1,58 (m, 1H), 1,58 - 1,51 (m, 1H), 1,26 - 1,09 (m, 4H).

Ejemplo 121

[0796]

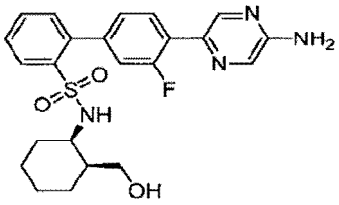


(*trans*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroximetil)ciclohexil]bifenil-2-sulfonamida *racémica*

[0797] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando racémica (trans)-2-bromo-N-(2-(hidroximetil)ciclohexil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{25}FN_4O_3S$, 456,16; *m/z* encontrado, 457,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40 - 8,34 (m, 1H), 8,20 - 8,14 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,14 - 8,08 (dd, *J* = 8,1, 1,3, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (dd, *J* = 7,7, 1,4, 1H), 7,35- 7,25 (m, 2H), 3,61 - 3,52 (dd, *J* = 11,1, 3,7, 1H), 3,43 - 3,36 (dd, *J* = 11,0, 6,4, 1H), 2,92 - 2,79 (m, 1H), 1,86 - 1,80 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 3H), 1,34 - 1,26 (m, 1H), 1,18 - 1,03 (m, 4H).

Ejemplo 122

[0798]

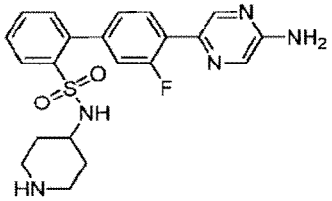


(*cis*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroximetil)ciclohexil]bifenil-2-sulfonamida *racémica*

[0799] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando *cis*-2-bromo-N-(2-(hidroximetil)ciclohexil)bencenosulfonamida *racémica*. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{25}FN_4O_3S$, 456,16; *m/z* encontrado, 457,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 - 8,37 (m, 1H), 8,16 - 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,09 - 8,07 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 3,58 - 3,51 (dd, *J* = 11,1, 7,1, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 1,69 - 1,59 (m, 1H), 1,58 - 1,50 (m, 1H), 1,47 - 1,16 (m, 7H).

Ejemplo 123

[0800]

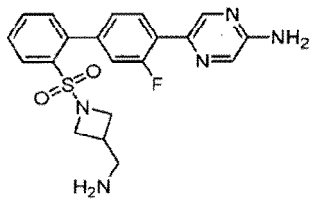


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroximetil)ciclohexil]bifenil-2-sulfonamida

[0801] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(piperidin-4-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_2S$, 427,15; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,16 - 8,10 (m, 2H), 7,95- 7,89 (m, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (dd, *J* = 7,7, 1,3, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 3,21 - 3,14 (m, 1H), 2,98 - 2,89 (m, 2H), 1,98 - 1,85 (dd, *J* = 14,6, 3,9, 2H), 1,65- 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 124

[0802]

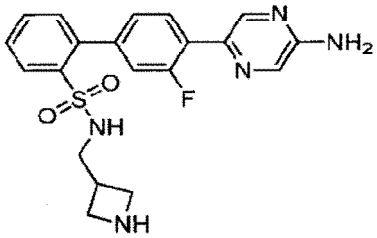


5-(2'-{[3-Aminopirazin)acetidin-1-il]sulfonil-3-fluorofenil-4-il)pirazin-2-amina

[0803] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (1-((2-bromofenil)sulfonil)acetidin-3-il)metanamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O_2S$, 413,13; *m/z* encontrado, 414,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,37 (m, 1H), 8,14 - 8,11 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,11 - 8,07 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,65- 7,57 (m, 1H), 7,52 - 7,42 (dd, *J* = 7,7, 1,3, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 2H), 3,81 - 3,67 (t, *J* = 8,1, 2H), 3,42 - 3,36 (dd, *J* = 8,1, 5,5, 2H), 3,07 - 3,00 (d, *J* = 7,5, 2H), 2,72 - 2,59 (m, 1H).

Ejemplo 125

[0804]

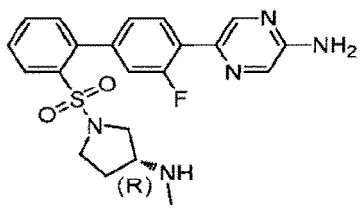


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-(acetidin-3-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0805] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando N-(acetidin-3-ilmetil)-2-bromobencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O_2S$, 413,13; *m/z* encontrado, 414,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,17 - 8,12 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,09 - 8,05 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,65- 7,58 (m, 1H), 7,47 - 7,41 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 4,02 - 3,95 (dd, *J* = 11,2, 7,7, 2H), 3,91 - 3,78 (dd, *J* = 11,3, 6,1, 2H), 3,04 - 2,91 (m, 3H).

Ejemplo 126

[0806]

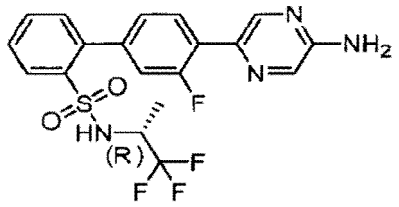


(*R*)-5-(3-Fluoro-2'-{[3-metilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina

[0807] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (R)-1-((2-bromofenil)sulfonil)-N-metilpirrolidin-3-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_2S$, 427,15; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,44 - 8,35 (m, 1H), 8,15- 8,08 (m, 2H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (dd, *J* = 7,7, 1,3, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 3,69 - 3,57 (m, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 3,22 - 3,16 (m, 1H), 3,16 - 3,11 (m, 1H), 2,99 - 2,85 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 1H).

Ejemplo 127

[0808]

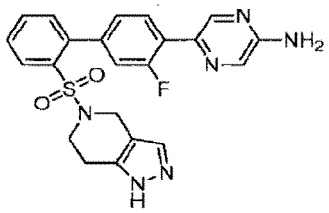


(*R*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida

[0809] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (R)-2-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}F_4N_4O_2S$, 440,09; *m/z* encontrado, 441,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) y 8,42 - 8,38 (dd, *J* = 2,1, 1,5, 1H), 8,13 - 8,09 (dd, *J* = 8,1, 1,3, 1H), 8,09 - 8,07 (d, *J* = 1,5, 1H)), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (dd, *J* = 7,7, 1,4, 1H), 7,30 - 7,27 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,27 - 7,22 (dd, *J* = 12,3, 1,7, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 1H), 1,24 - 1,16 (d, *J* = 7,0, 3H).

Ejemplo 128

[0810]

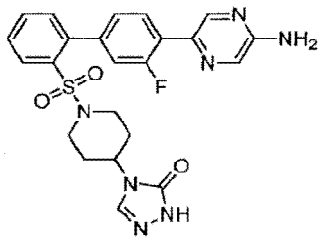


5-(3-Fluoro-2'-(1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-c]piradin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il)pirazin-2-amina

[0811] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 5-((2-bromofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{19}FN_6O_2S$, 450,13; *m/z* encontrado, 451,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40 - 8,35 (m, 1H), 8,21 - 8,14 (dd, *J* = 8,1, 1,3, 1H), 8,11 - 8,07 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,85- 7,79 (m, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,65- 7,59 (m, 1H), 7,45- 7,37 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,31 - 7,14 (m, 3H), 4,02 - 3,88 (m, 2H), 3,28 - 3,22 (t, *J* = 5,9, 2H), 2,59 - 2,48 (t, *J* = 5,9, 2H).

Ejemplo 129

[0812]

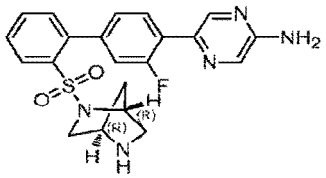


4-(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)-4-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona

[0813] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4H)-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{22}FN_7O_3S$, 495,15; *m/z* encontrado, 496,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,35 (m, 1H), 8,24 - 8,22 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,15 - 8,11 (dd, *J* = 8,1, 1,3, 1H), 8,01 - 7,96 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 3,88 - 3,76 (m, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 1,88 - 1,79 (d, *J* = 12,3, 2H), 1,68 - 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 130

[0814]

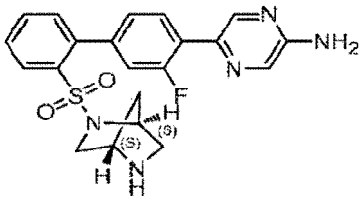


5-(2'-((1*R*,4*R*)-2,5-Diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina

[0815] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (1*R*,4*R*)-2-((2-bromofenil)sulfonil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_5O_2S$, 425,13; *m/z* encontrado, 426,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,38 (m, 1H), 8,19 - 8,14 (dd, *J* = 8,1, 1,3, 1H), 8,14 - 8,10 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,21 - 3,14 (dd, *J* = 11,6, 2,2, 1H), 3,04 - 2,98 (dd, *J* = 11,0, 2,6, 1H), 1,85- 1,72 (m, 2H).

Ejemplo 131

[0816]

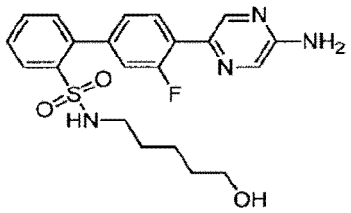


5-(2'-((1S,4*S*)-2,5-Diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina

[0817] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (1S, 4S)-2-((2-bromofenil)sulfonil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_5O_2S$, 425,13; *m/z* encontrado, 426,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,36 (m, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 2H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,38 - 4,28 (m1H), 4,05 (s, 1H), 3,38 - 3,32 (dd, *J* = 11,6, 1,7, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 3,23 - 3,12 (dd, *J* = 11,6, 2,2, 1H), 3,08 - 2,95 (dd, *J* = 11,0, 2,6, 1H), 1,85- 1,74 (m, 2H).

Ejemplo 132

[0818]

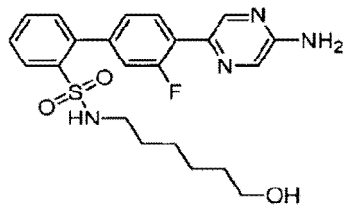


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(5-hidroxipentil)bifenil-2-sulfonamida

[0819] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(5-hidroxipentil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_3S$, 430,15; *m/z* encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,44 - 8,38 (m, 1H), 8,10 - 8,07 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,07 - 8,04 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 3,49 - 3,45 (t, *J* = 6,6, 2H), 2,78 - 2,73 (t, *J* = 7,1, 2H), 1,48 - 1,41 (m, 2H), 1,41 - 1,34 (m, 2H), 1,31 - 1,21 (m, 2H).

Ejemplo 133

[0820]

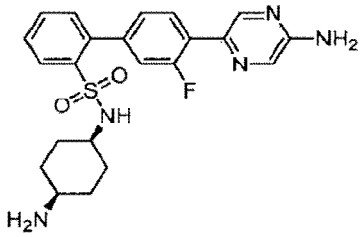


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(6-hidroxihexil)bifenil-2-sulfonamida

[0821] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando 2-bromo-*N*-(6-hidroxihexil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{25}FN_4O_3S$, 444,16; *m/z* encontrado, 445,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 - 8,38 (m, 1H), 8,09 - 8,08 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,08 - 8,04 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (dd, *J* = 7,7, 1,4, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 3,51 - 3,46 (t, *J* = 6,6, 2H), 2,78 - 2,72 (t, *J* = 7,1, 2H), 1,51 - 1,41 (m, 2H), 1,42 - 1,33 (p, *J* = 7,2, 2H), 1,33 - 1,16 (m, 4H).

Ejemplo 134

[0822]

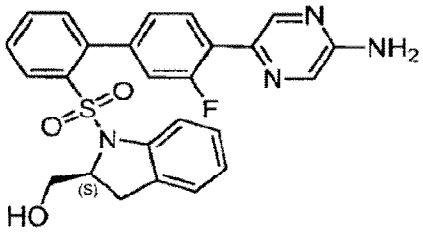


cis-*N*-(4-Aminociclohexil)-4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0823] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (cis)-N-(4-amino-ciclohexil)-2-bromobencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{24}FN_5O_2S$, 441,16; *m/z* encontrado, 442,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,36 (m, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 1H), 8,13 - 8,07 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,65- 7,58 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,35- 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,31 (dd, *J* = 6,2, 1,6, 1H), 3,15- 3,00 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 4H), 1,68 - 1,57 (m, 2H). 1,58 - 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 135

[0824]

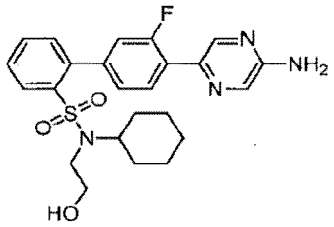


(*S*)-(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)-metanol

[0825] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (S)-(1-((2-bromofenil)sulfonil)indolin-2-il)metanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{21}FN_4O_3S$, 476,13; *m/z* encontrado, 477,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 - 8,33 (m, 1H), 8,22 - 8,20 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,19 - 8,14 (dd, *J* = 8,0, 1,3. 1H), 7,85- 7,79 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 7,01 - 6,95 (dd, *J* = 12,2, 1,7, 1H), 6,91 - 6,80 (m, 3H), 3,85- 3,74 (m, 1H), 3,67 - 3,58 (dd, *J* = 10,9, 4,2, 1H), 3,40 - 3,33 (dd, *J* = 11,0, 7,8, 1H), 2,89 - 2,72 (m, 2H).

Ejemplo 136

[0826]

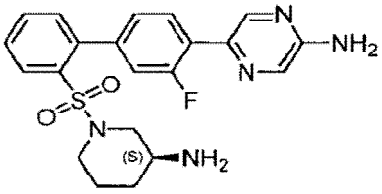


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-ciclohexil-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida

[0827] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-ciclohexil-N-(2-hidroxietil)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{27}FN_4O_3S$, 470,18; *m/z* encontrado, 471,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 - 8,34 (m, 1H), 8,21 - 8,18 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,16 - 8,12 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,42 - 7,38 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,35- 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (dd, *J* = 5,5, 1,6, 1H), 3,43 - 3,34 (dd, *J* = 8,0, 6,9, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 2,95- 2,87 (dd, *J* = 8,0, 6,9, 2H), 1,73 - 1,58 (d, *J* = 12,6, 2H), 1,58 - 1,40 (m, 3H), 1,38 - 1,23 (m, 2H), 1,17 - 0,93 (m, 3H).

Ejemplo 137

[0828]

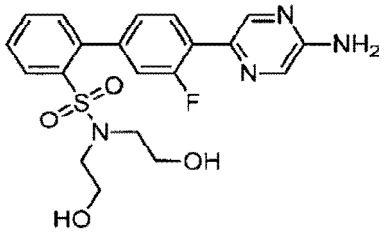


(*S*)-5-(2'-{[3-Aminopiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina

[0829] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (S)-1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-3-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_2S$, 427,15; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,18 - 8,14 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,14 - 8,08 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,33 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,28 (dd, *J* = 5,2, 1,6, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 3,10 - 2,98 (m, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,62 - 2,50 (dd, *J* = 12,7, 8,9, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,81 - 1,66 (m, 1H). 1,59 - 1,33 (m, 2H).

Ejemplo 138

[0830]

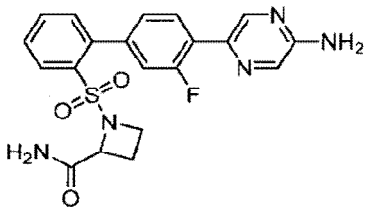


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N,N*-bis(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida

[0831] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N,N-bis(2-hidroxietil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_4S$, 432,13; *m/z* encontrado, 433,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 - 8,33 (m, 1H), 8,30 - 8,25 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,10 - 8,05 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,65- 7,56 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,34 - 7,33 (m, 1H), 7,32 - 7,29 (dd, *J* = 5,2, 1,6, 1H), 3,57 - 3,49 (t, *J* = 6,0, 4H), 3,09 - 3,01 (t, *J* = 6,0, 4H).

Ejemplo 139

[0832][

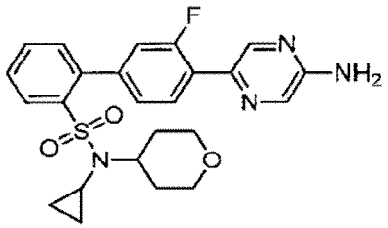


1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetidin-2-carboxamida *racémica*

[0833] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 1-((2-bromofenil)sulfonil)acetidina-2-carboxamida racémica. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}FN_5O_3S$, 427,11; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,38 (m, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 8,09 - 8,07 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 4,57 - 4,49 (dd, *J* = *9*,5), 7,8, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H). (un protón oculto bajo la señal de metanol)

Ejemplo 140

[0834]

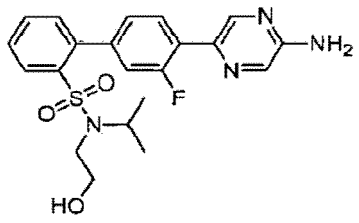


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-ciclopropil-3'-fluoro-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bifenil-2-sulfonamida

[0835] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-*N*-ciclopropil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{25}FN_4O_3S$, 468,16; *m/z* encontrado, 469,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,33 (m, 1H), 8,20 - 8,17 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,16-8,15 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,95- 7,90 (m, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,35- 7,27 (m, 2H), 3,83 - 3,75 (dd, *J* = 11,4, 4,3, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 2H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,26 - 1,19 (d, *J* = 12,0, 2H), 0,54 - 0,47 (m, 2H), 0,31 - 0,26 (dd, *J* = 4,0, 2,3, 2H).

Ejemplo 141

[0836]

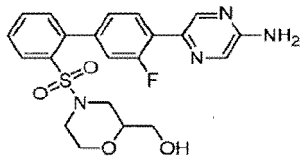


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-(1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida

[0837] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(2-hidroxietil)-N-isopropilbenceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_3S$, 430,15; *m/z* encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40 - 8,36 (m, 1H), 8,21 - 8,17 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,14 - 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,00 - 7,91 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 3,69 - 3,55 (m, 1H), 3,43 - 3,37 (dd, *J* = 7,8, 6,9, 2H), 2,92 - 2,84 (t, *J* = 7,3, 2H), 1,01 - 0,97 (d, *J* = 6,7, 6H).

Ejemplo 142

[0838]

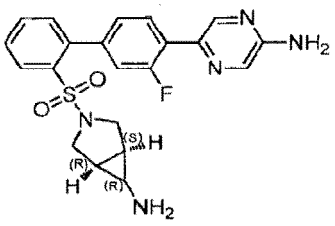


(4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil]morfolin-2-il)metanol

[0839] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (4-((2-bromofenil)sulfonil)morfolin-2-il)metanol racémico. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_4S$, 444,13; *m/z* encontrado, 445,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,34 (m, 1H), 8,24 - 8,18 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,14 - 8,07 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,34 - 7,31 (dd, *J* = 3,6, 1,5, 1H), 3,78 - 3,70 (dd, *J* = 11,3, 3,0, 1H), 3,45- 3,39 (m, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 3,29 - 3,25 (m, 1H)), 3,22 - 3,16 (m, 2H), 3,12 - 3,04 (d, *J* = 12,3, 1H), 2,62 - 2,49 (m, 1H), 2,45- 2,31 (m, 1H).

Ejemplo 143

[0840]

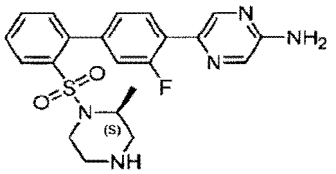


endo-3-((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'bifenil]-2-il)sulfonil)-3-azabicilo[3.1.0]hexan-6-amina

[0841] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando *endo*-3-((2-bromofenil)sulfonil)-3-azabiciclo[3,1.0]hexan-6-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_5O_2S$, 425,13; *m/z* encontrado, 426,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,38 (m, 1H), 8,16 - 8,14 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,11 - 8,06 (dd, *J* = 8,1, 1,3, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,75- 7,69 (m, 1H), 7,65- 7,59 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (dd, *J* = 7,7, 1,3, 1H), 7,35- 7,28 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 2,99 - 2,90 (m, 2H), 2,25- 2,16 (t, *J* = 2,3, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 2H).

Ejemplo 144

[0842]



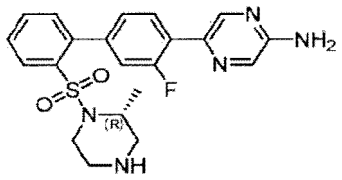
(*S*)-5-(3-Fluoro-2'-((2-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina

[0843] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (S)-1-((2-bromofenil)sulfonil)-2-metilpiperazin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_2S$, 427,15; *m/z* encontrado, 428,1

$[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 - 8,37 (m, 1H), 8,23 - 8,17 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,15 - 8,10 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,01 - 7,91 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,53 - 7,46 (dd, *J* = 7,7, 1,3, 1H), 7,44 - 7,35 (d, *J* = 9,9, 2H), 3,93 - 3,80 (m 1H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 3,15 - 3,03 (m, 3H), 2,79 - 2,63 (m, 2H), 1,21 - 1,14 (d, *J* = 7,1, 3H).

Ejemplo 145

[0844]

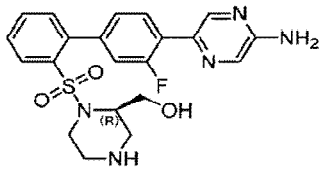


(*R*)-5-(3-Fluoro-2'-((2-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina

[0845] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (R)-1-((2-bromofenil)sulfonil)-2-metilpiperazin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_2S$, 427,15; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 - 8,38 (m, 1H), 8,23 - 8,16 (dd, *J* = 8,1, 1,3, 1H), 8,16 - 8,12 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,52 - 7,45 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 3,95- 3,79 (dd, *J* = 7,1, 4,4, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 3,15- 3,03 (m, 3H), 2,79 - 2,64 (m, 2H), 1,19 - 1,15 (d, *J* = 7,1, 3H).

Ejemplo 146

[0846]

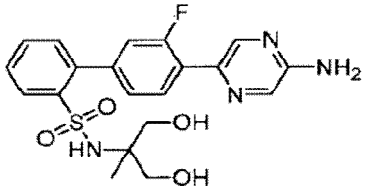


(*R*)-(1-((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperazin-2-il)metanol

[0847] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (R)-(1-((2-bromofenil)sulfonil)piperazin-2-il)metanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_3S$, 443,14; *m/z* encontrado, 444,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 - 8,37 (m, 1H), 8,24 - 8,17 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,16 - 8,11 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,53 - 7,46 (dd, *J* = 7,7, 1,3, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,40 - 7,36 (dd, *J* = 4,3, 1,6, 1H), 3,79 - 3,64 (m, 3H), 3,49 - 3,43 (m, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,29 - 3,25 (d, *J* = 3,7, 1H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 2,81 - 2,70 (m, 1H), 2,70 - 2,62 (dd, *J* = 13,1, 4,7, 1H).

Ejemplo 147

[0848]



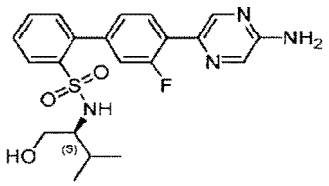
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida

[0849] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_4S$, 432,13; *m/z* encontrado, 433,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 - 8,37 (dd, *J* = 2,2, 1,5, 1H), 8,20 - 8,14 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,10 - 8,06 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,42 - 7,38 (dd, *J* =

7,5, 1,3, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 3,45- 3,39 (m, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 0,97 (s, 3H).

Ejemplo 148

[0850]

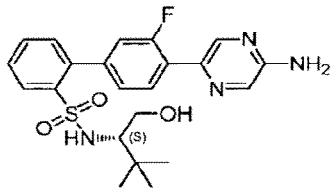


(*S*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0851] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (S)-2-bromo-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_3S$, 430,15; *m/z* encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,38 (d, *J* = 1,7, 1H), 8,15- 8,12 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,09 - 8,06 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,39 - 7,35 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,35- 7,29 (m, 2H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 3,09 - 3,02 (q, *J* = 5,5, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 1H), 0,83 - 0,76 (dd, *J* = 6,9, 4,4, 6H).

Ejemplo 149

[0852]

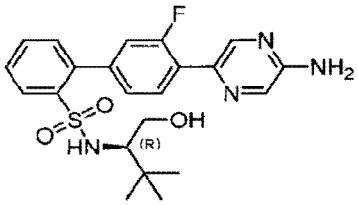


(*S*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0853] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (S)-2-bromo-N-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{25}FN_4O_3S$, 444,16; *m/z* encontrado, 445,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 - 8,35 (dd, *J* = 2,2, 1,5, 1H), 8,16 - 8,11 (dd, *J* = 8,1, 1,3, 1H), 8,10 - 8,06 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 1H), 7,65- 7,59 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,37 - 7,35 (dd, *J* = 3,3, 1,6, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 3,55- 3,49 (m, 1H), 3,49 - 3,43 (m, 1H), 3,11 - 3,04 (dd, *J* = 5,9, 4,2, 1H), 0,82 (s, 9H).

Ejemplo 150

[0854]

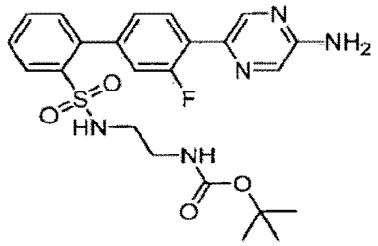


(*R*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0855] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (R)-2-bromo-N-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{25}FN_4O_3S$, 444,16; *m/z* encontrado, 445,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,37 (m, 1H), 8,15- 8,11 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,09 - 8,05 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,65- 7,59 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,38 - 7,35 (dd, *J* = 3,3, 1,5, 1H), 7,35- 7,31 (m, 2H), 3,55- 3,49 (m, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 3,10 - 3,04 (dd, *J* = 5,9, 4,2, 1H), 0,82 (s, 9H).

Ejemplo 151

[0856]

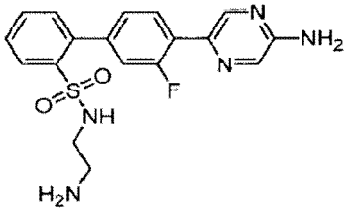


terc-Butil [2-({[4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}amino)etil]carbamato

[0857] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando *terc*-butil-(2-(2-bromofenilsulfonamido)etil)carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{26}FN_5O_4S$, 487,17; *m/z* encontrado, 488,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 - 8,54 (m, 1H), 8,18 - 8,13 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 8,11 - 8,08 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,05- 7,98 (m, 1H), 7,65- 7,59 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,29 (dd, *J* = 11,8, 1,7, 1H), 4,78 (s, 3H), 4,46 (s, 1H), 3,17 - 3,04 (d, *J* = 5,9, 2H), 2,97 - 2,77 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 152

[0858]

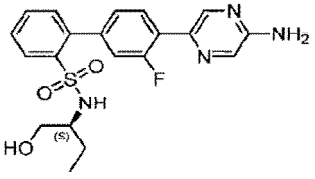


N-(2-Aminoetil)-4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil]-2-sulfonamida

[0859] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando N-(2-aminoetil)-2-bromobencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{18}FN_5O_2S$, 387,12; *m/z* encontrado, 388,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,38 (d, *J* = 1,7, 1H), 8,15- 8,11 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,10 - 8,06 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,65- 7,59 (m, 1H), 7,47 - 7,43 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,33 - 7,32 (dd, *J* = 4,1, 1,8, 1H), 7,31 - 7,29 (dd, *J* = 8,2, 1,6, 1H), 3,05- 2,98 (t, *J* = 5,9, 2H), 2,97 - 2,92 (m, 2H).

Ejemplo 153

[0860]

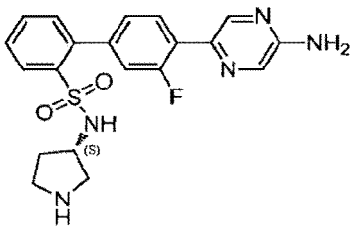


(*S*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(1-hidroxibutan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0861] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (S)-2-bromo-N-(1-hidroxibutan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_3S$, 416,13; *m/z* encontrado, 417,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40 - 8,35 (d, *J* = 1,6, 1H), 8,23 - 8,17 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,17 - 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,34 - 3,31 (m, 1H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 1,60 - 1,46 (m, 1H), 1,42 - 1,28 (m, 1H), 0,85- 0,72 (t, *J* = 7,4, 3H).

Ejemplo 154

[0862]

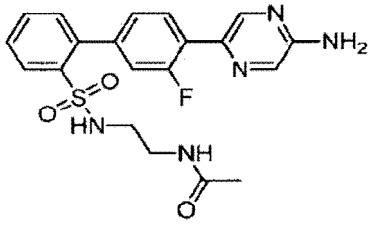


(*S*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(pirrolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0863] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (S)-2-bromo-N-(pirrolidin-3-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O_2S$, 413,13; *m/z* encontrado, 414,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,37 (m, 1H), 8,15- 8,10 (m, 2H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,75- 7,69 (m, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,45 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 3,7, 1,6 Hz, 1H), 3,74 - 3,60 (m, 1H), 3,33 - 3,32 (m, 1H), 3,28 - 3,26 (m, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 3,11 (dd, *J* = 12,3, 5,4 Hz, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 1H).

Ejemplo 155

[0864]

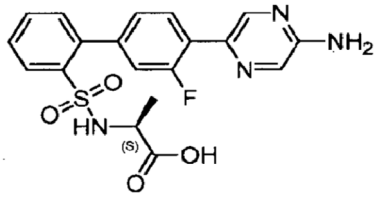


N-[2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil]-2-il]sulfonil}amino)etil]acetamida

[0865] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando N-(2-(2-bromofenilsulfonamido)etil)acetamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O_3S$, 429,13; *m/z* encontrado, 430,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,39 - 8,33 (m, 1H), 8,28 - 8,25 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,09 - 8,03 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 3,19 - 3,12 (t, *J* = 6,3, 2H), 2,89 - 2,83 (t, *J* = 6,3, 2H), 1,86 (s, 3H).

Ejemplo 156

[0866]



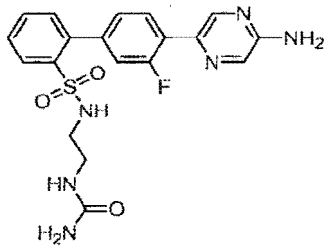
(*S*)-2-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ilsulfonamido)ácido propanoico

[0867] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (S)-2-(2-bromofenilsulfonamido)ácido propanico. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}FN_4O_4S$, 416,10; *m/z* encontrado, 417,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,39 - 8,34 (m, 1H), 8,23 - 8,20 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,13 - 8,08 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,39 - 7,36 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,36 - 7,34 (dd, *J*

= 8,0, 1,7, 1H), 7,34 - 7,30 (dd, *J* = 12,3, 1,7, 1H), 3,77 - 3,66 (q, *J* = 7,2, 1H), 1,33 - 1,25 (d, *J* = 7,2, 3H).

Ejemplo 157

[0868]

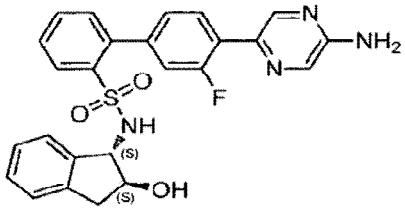


4'-(5-Aminopirazin-2-il)*N*--*N*-[2-(carbomoilamino)etil]-3'-fluorobifenil]-2-sulfonamida

[0869] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(2-ureidoetil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_6O_3S$, 430,12; *m/z* encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 - 8,03 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,45- 7,38 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 3,15- 3,04 (t, *J* = 6,2, 2H), 2,87 - 2,78 (t, *J* = 6,2, 2H).

Ejemplo 158

[0870]

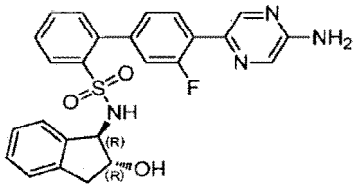


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-((1S,2*S*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0871] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-((1*S*,2*S*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{21}FN_4O_3S$, 476,13; *m/z* encontrado, 477,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,34 (m, 1H), 8,29 - 8,24 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,07 - 8,05 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 4,49 - 4,45 (d, *J* = 5,3, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 3,19 - 3,11 (dd, *J* = 15,8, 6,7, 1H), 2,70 - 2,64 (dd, *J* = 15,8, 5,9, 1H).

Ejemplo 159

[0872]



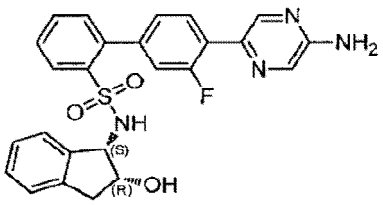
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0873] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{21}FN_4O_3S$, 476,13; *m/z* encontrado, 477,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,34 (m, 1H), 8,29 - 8,25 (dd, *J* = 8,1,

1,3, 1H), 8,07 - 8,04 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 7,44 - 7,36 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 7,02 - 6,95 (d, *J* = 7,6, 1H), 4,51 - 4,43 (d, *J* = 5,4, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 3,20 - 3,10 (dd, *J* = 15,9, 6,7, 1H), 2,72 - 2,58 (dd, *J* = 15,8, 6,0, 1H).

Ejemplo 160

[0874]

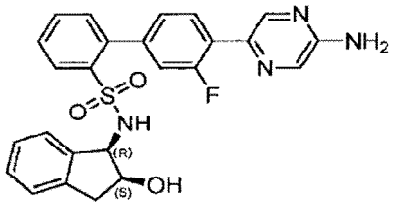


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-((1S,2*R*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0875] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-((1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{21}FN_4O_3S$, 476,13; *m/z* encontrado, 477,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,39 - 8,33 (m, 1H), 8,27 - 8,22 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,08 - 8,04 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,65- 7,58 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (dd, *J* = 7,7, 1,4, 1H), 7,31 - 7,26 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,26 - 7,21 (dd, *J* = 12,2, 1,7, 1H), 7,20 - 7,16 (dd, *J* = 4,7, 1,2, 2H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 4,64 - 4,56 (dd, *J* = 5,1, 1,0, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 1H), 3,01 - 2,93 (dd, *J* = 16,2, 5,2, 1H), 2,80 - 2,72 (dd, *J* = 16,2, 2,6, 1H).

Ejemplo 161

[0876]

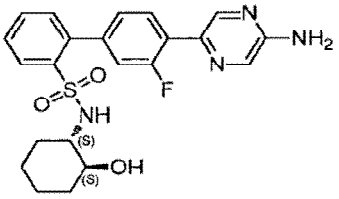


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0877] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-((1R, 2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{21}FN_4O_3S$, 476,13; *m/z* encontrado, 477,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,28 - 8,21 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,09 - 8,02 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,65- 7,57 (m, 1H), 7,42 - 7,38 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,30 - 7,26 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,26 - 7,21 (dd, *J* = 12,2, 1,7, 1H), 7,20 - 7,16 (dd, *J* = 4,7, 1,2, 2H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 4,62 - 4,55 (d, *J* = 5,3, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 3,04 - 2,92 (dd, *J* = 16,2, 5,2, 1H), 2,81 - 2,72 (dd, *J* = 16,1, 2,6, 1H).

Ejemplo 162

[0878]



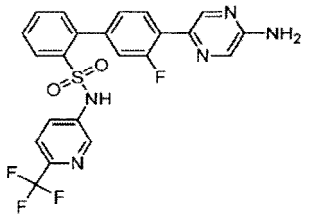
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0879] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_4O_3S$, 442,15; *m/z*

encontrado, 443,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,26 - 8,22 (d, *J* = 1,5, 2H), 8,22 - 8,15 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 2H), 7,97 - 7,90 (m, 2H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,41 - 7,32 (m, 5H), 3,25- 3,18 (m, 1H), 2,88 - 2,77 (m, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,85- 1,77 (m, 2H), 1,68 - 1,59 (m, 2H), 1,59 - 1,49 (m, 2H), 1,25- 1,18 (m, 4H), 1,18 - 1,11 (m, 3H).

Ejemplo 163

[0880]

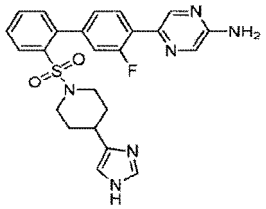


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]bifenil-2-sulfonamida

[0881] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{15}F_4N_5O_2S$, 489,09; *m/z* encontrado, 490,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 - 8,38 (m, 1H), 8,29 - 8,24 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 8,11 - 8,08 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,08 - 8,06 (d, *J* = 2,6, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,46 - 7,42 (dd, *J* = 8,7, 2,5, 1H), 7,38 - 7,33 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,16 - 7,10 (dd, *J* = 12,1, 1,7, 1H), 7,10 - 7,05 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H).

Ejemplo 164

[0882]

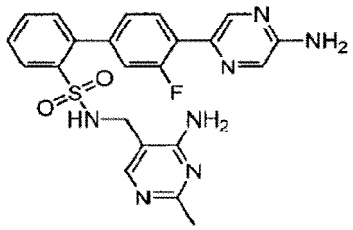


5-(3-Fluoro-2'-{[4-(1*H*-imidazol-4-il)piperidin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina

[0883] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 1-((2-bromofenil)sulfonil)-4-(1H-imidazol-4-il)piperidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{23}FN_6O_2S$, 478,16; *m/z* encontrado, 479,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,83 - 8,76 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,39 - 8,33 (m, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 2H), 7,98 - 7,85 (m, 1H), 7,75- 7,68 (m, 1H), 7,65- 7,60 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (d, *J* = 1,2, 1H), 3,48 - 3,39 (d, *J* = 13,3, 2H), 2,84 - 2,69 (m, 1H), 2,64 - 2,48 (m, 2H), 1,93 - 1,80 (d, *J* = 12,9, 2H), 1,52 - 1,33 (m, 2H).

Ejemplo 165

[0884]



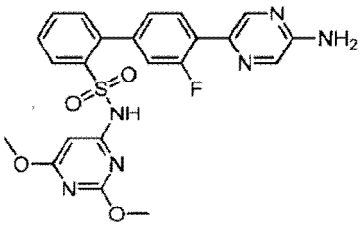
N-[(4-Amino-2-metilpirimidin-5-il)metil]-4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0885] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando N-((4-amino-2-metilpirimidin-6-il)metil)-2-bromobencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{20}FN_7O_2S$, 465,14; *m/z* encontrado, 466,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,26 - 8,18 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,12 - 8,06 (d,

J = 7,9, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 166

[0886]

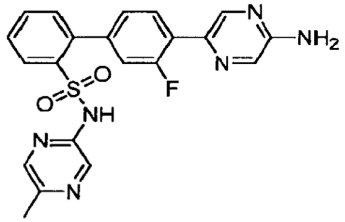


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0887] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{2z}H_{19}FN_aO_4S$, 482,12; *m/z* encontrado, 483,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 -8,36 (m, 1H), 8,28 - 8,20 (d, *J* = 8,0, 1H), 8,10 - 8,06 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 3H), 7,34 - 7,29 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (s, 3H).

Ejemplo 167

[0888]

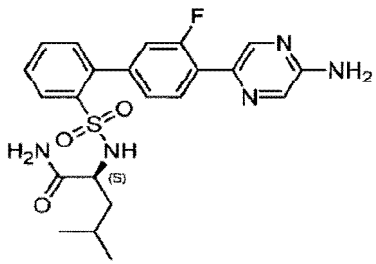


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(5-metoxipirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida

[0889] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(5-metilpirazin-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para C_{21} $H_{17}FN_6O_2S$, 436,11; *m/z* encontrado, 437,1 $[M+-H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,25- 8,21 (dd, *J* = 8,1, 1,0, 1H), 8,10 - 8,07 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 2H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H). 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,15- 7,05 (m, 2H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 168

[0890]



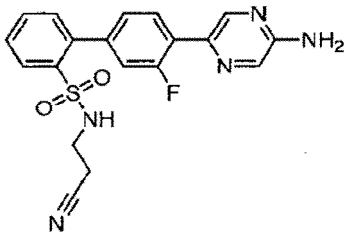
(*S*)-2-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ilsulfonamido)-4-metilpentanamida

[0891] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (S)-2-(2-bromofenilsulfonamido)-4-metilpentanamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{24}FN_5O_3S$, 457,16; *m/z* encontrado, 458,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,37 (m, 1H), 8,13 - 8,09 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,09 - 8,06 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,40 - 7,36 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,36 - 7,29

(m, 2H), 3,79 - 3,73 (dd, *J* = 9,1, 5,7, 1H), 1,72 - 1,54 (m, 1H), 1,51 - 1,34 (m, 2H), 0,88 - 0,84 (d, *J* = 6,6, 3H), 0,81 - 0,78 (d, J) = 6,6, 3H).

Ejemplo 169

[0892]

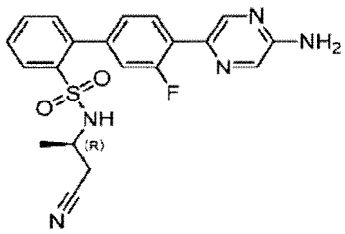


(*R*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-(1-cianopropan-2-il)-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0893] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(2-cianoetil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}FN_5O_2S$, 397,10; *m/z* encontrado, 398,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,39 - 8,34 (m, 1H), 8,21 - 8,17 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,09 - 8,06 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 1H). 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (dd, *J* = 7,7, 1,4, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 3,09 - 3,02 (t, *J* = 6,6, 2H), 2,56 - 2,50 (t, *J* = 6,6, 2H).

Ejemplo 170

[0894]

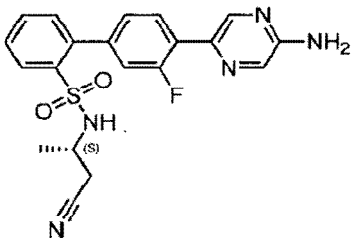


(*R*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-(1-cianopropan-2-il)-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0895] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (R)-2-bromo-N-(1-cianopropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}FN_5O_2S$, 411,12; *m/z* encontrado, 412,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,36 (m, 1H), 8,17 - 8,14 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,14 - 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (dd, *J* = 7,7, 1,4, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 3,47 - 3,39 (dd, *J* = 12,3, 6,1, 1H), 2,61 - 2,46 (m, 2H), 1,18 - 1,11 (d, *J* = 6,7, 3H).

Ejemplo 171

[0896]



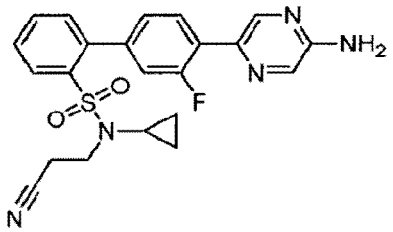
(*S*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-(1-cianopropan-2-il)-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[0897] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (S)-2-bromo-N-(1-cianopropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}FN_5O_2S$, 411,12; *m/z*

encontrado, 412,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,38 (dd, *J* = 2,2, 1,5, 1H), 8,16 - 8,09 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H). 8,09 - 8,07 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,45- 7,38 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 3,51 - 3,37 (m, 1H), 2,64 - 2,45 (m, 2H), 1,18 - 1,11 (d, *J* = 6,7, 3H).

Ejemplo 172

[0898]

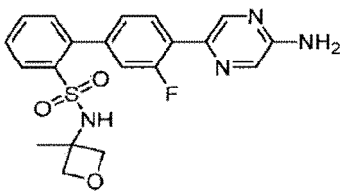


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-(1-cianoetil)-*N*-ciclopropil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0899] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(2-cianoetil)-N-ciclopropilbenceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{20}FN_5O_2S$, 437,13; *m/z* encontrado, 438,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,34 (d, *J* = 1,6, 1H), 8,23 - 8,18 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,18 - 8,13 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,21 - 7,19 (dd, *J* = 4,4, 1,5, 1H), 3,02 - 2,95 (t, *J* = 6,7, 2H), 2,62 - 2,55 (t, *J* = 6,7, 2H), 2,52 - 2,35 (m, 1H), 0,63 - 0,52 (m, 2H), 0,42 - 0,34 (m, 2H).

Ejemplo 173

[0900]

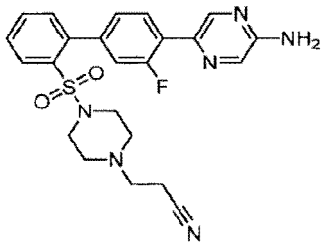


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-(1-cianoetil)-*N*-ciclopropil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[0901] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(3-metilxetan-3-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_3S$, 414,12; *m/z* encontrado, 415,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 - 8,08 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,65- 7,55 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 2H), 4,57 - 4,49 (d, *J* = 6,3, 2H), 4,20 - 4,13 (d, *J* = 6,2, 2H), 1,46 (s, 3H).

Ejemplo 174

[0902]



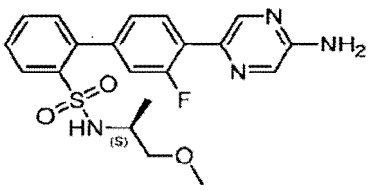
3-(4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-1-il)propanonitril

[0903] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 3-(4-((2-bromofenil)sulfonil)piperazin-1-il)propanonitril. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{23}FN_6O_2S$, 466,16; *m/z* encontrado, 467,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40 - 8,38 (m, 1H), 8,15- 8,11 (m, 2H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,78 - 7,70

(m, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,34 - 7,32 (d, *J* = 0,9. 1H), 7,32 - 7,30 (dd, *J* = 3,7, 1,6, 1H), 3,13 - 3,07 (t, *J* = 7,1, 2H), 3,07 - 3,02 (t, *J* = 4,7, 4H), 2,87 - 2,81 (d, *J* = 4,8, 4H), 2,81 - 2,76 (t, *J* = 7,0, 2H).

Ejemplo 175

[0904]

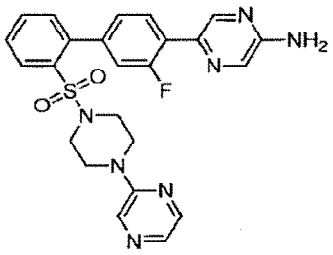


(*S*)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(1-metoxipropan-2-il)-[1,1'-bifenil]sulfonil]-2-sulfonamida

[0905] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (S)-2-bromo-N-(1-metoxipropan-2-l)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_3S$, 416,13; *m/z* encontrado, 417,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,37 (m, 1H), 8,16 - 8,11 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,10 - 8,06 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,35- 7,26 (m, 2H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 3,22 - 3,18 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,15- 3,10 (m, 1H), 1,06 - 1,00 (d, *J* = 6,7, 3H).

Ejemplo 176

[0906]

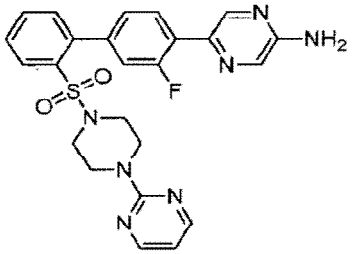


5-(3-Fluoro-2'-[(4-pirazin-2-ilpiperazin-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina

[0907] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(4-((2-bromofenil)sulfonil)piperazin-1-il)pirazin. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{22}FN_7O_2S$, 491,15; *m/z* encontrado, 492,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,23 - 8,17 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,16 - 8,10 (m, 2H), 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,80 - 7,76 (d, *J* = 2,7, 1H), 7,75- 7,70 (m, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,36 - 7,33 (dd, *J* = 5,1, 1,6, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,53-3,39 (t, *J* = 5,1, 4H), 3,02 - 2,95 (t, *J* = 5,1, 4H).

Ejemplo 177

[0908]

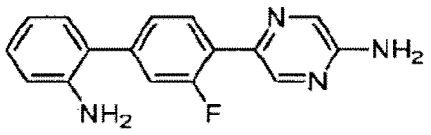


5-(3-Fluoro-2'-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina

[0909] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(4-((2-bromofenil)sulfonil)piperazin-1-il)pirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{22}FN_7O_2S$, 491,15; *m/z* encontrado, 492,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,29 - 8,23 (d, *J* = 4,7, 2H), 8,16 - 8,10 (d, *J* = 8,0, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95- 7,87 (m, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,34 - 7,32 (d, *J* = 3,6, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,68 - 6,51 (t, *J* = 4,8, 1H), 3,73 - 3,56 (t, *J* = 5,0, 4H), 2,97 - 2,85 (t, *J* = 4,9, 4H).

Ejemplo 178

[0910]

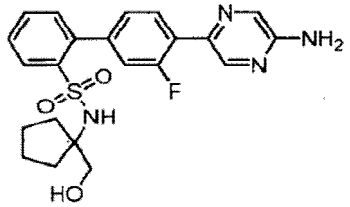


5-(2'-Amino-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina

[0911] El compuesto del título se preparó utilizando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-pirazin-2-amina y 2-bromoanilíne. MS (ESI): cálculo de masa. para $C_{16}H_{13}FN_4$, 280,11; *m/z* encontrado, 281,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 12,7, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,3, 2H), 6,82 - 6,58 (m, 4H), 4,94 (s, 2H).

Ejemplo 179

[0912]

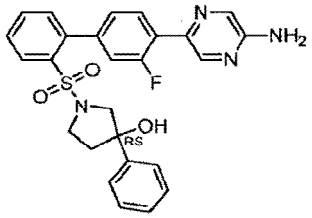


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[1-hidroximetil)ciclopentil]bifenil-2-sulfonamida

[0913] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 584** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-bromo-N-(1-(hidroximetil)-ciclopentil)bencenosulfonamida en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_4O_3S$, 442,15; *m/z* encontrado, 443,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 1H). 8,39 (s, 1H). 8,18 (d, *J* = 7,3, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,1, 1,8, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 1,64 - 1,39 (m, 8H).

Ejemplo 180

[0914]



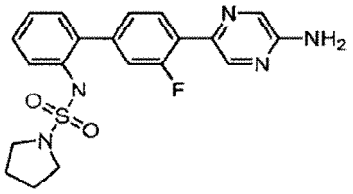
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-3-fenilpirrolidin-3-ol racémico

[0915] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 584** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-3-fenilpirrolidin-3-ol racémico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{23}FN_4O_3S$, 490,15; *m/z* encontrado, 491,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN

(500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 9,2, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,00 (t, *J* = 8,1, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,5, 6,2, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 3H), 7,34 - 7,28 (m, 5H), 4,68 (s, 2H), 3,41 - 3,23 (m, 4H), 3,18 (d, *J* = 10,8, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H).

Ejemplo 181

[0916]

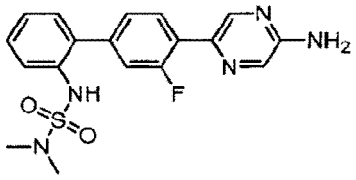


N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirrolidin-1-sulfonamida

[0917] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 571** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y N-(2-bromofenil)pirrolidin-1-sulfonamida en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O_2S$, 413,13; *m/z* encontrado, 414,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (dd, *J* = 5,4, 1,4, 2H), 8,14 (m, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,3, 1,1, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,23 (dd, *J* = 3,6, 1,6, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,33 - 3,25 (m, 4H), 1,87 (dd, *J* = 7,0, 0,9, 4H).

Ejemplo 182

[0918]

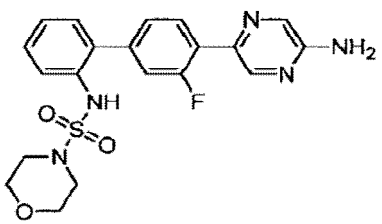


N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-*N,N*-dimetilsulfamida

[0919] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 571** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y N-(2-bromofenil)-N,N-dinietilsulfonamida en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{18}FN_5O_2S$, 387,12; *m/z* encontrado, 388,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (dd, *J* = 2,3, 1,4, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,3, 1,1, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,25- 7,24 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 2,79 (s, 6H).

Ejemplo 183

[0920]

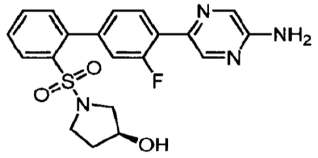


N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]morfolin-4-sulfonamida

[0921] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 571** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y N-(2-bromofenil)morfolina-4-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O_3S$, 429,13; *m/z* encontrado, 430,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,67 (dd, *J* = 5,8, 3,7, 4H), 3,23 - 3,14 (m, 4H).

Ejemplo 184

[0922]

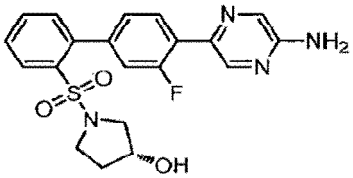


(3*S*)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-3-ol sal de ácido trifluoroacético

[0923] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 571** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5.5-tetrametil-1,3.2-dioxaborolan-2-il)fenil) pirazin-2-amina y (S)-1-((2-bromofenil)sulfonil) pirrolidin-3-ol en Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_3S$, 414,12; *m/z* encontrado, 415,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (d, *J* = 1,3, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,13 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 3H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 3H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H).

Ejemplo 185

[0924]

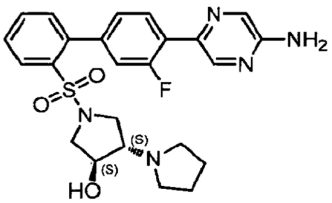


(3*R*)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-3-ol sal de ácido trifluoroacético

[0925] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 571** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diaxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y (R)-1-((2-bromofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_3S$, 414,12; *m/z* encontrado, 415,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,13 (dd, *J* = 7,7, 1,3, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 3H), 3,24 - 3,15 (m, 3H), 3,04 (t, *J* = 1,5, 1H), 1,86 (s, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H).

Ejemplo 186

[0926]

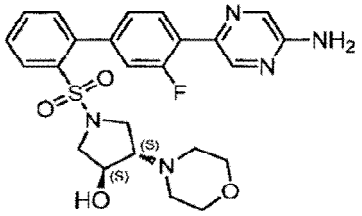


1'-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-1,3'-bipirrolidin-4'-ol *racémica*

[0927] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 571** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4.4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil.)pirazin-2-amina y 1'-((2-bromofenil)sulfonil)-[1,3'-bipirrolidin]-4'-ol racémico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{26}FN_5O_3S$, 483,17; *m/z* encontrado, 484,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 - 8,57 (m, 1H), 8,15 (d, *J* = 6,8, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,5, 6,1, 1H), 7,55- 7,49 (m, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 3H), 4,68 (s, 2H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 3,30 (dd, *J* = 10,5, 6,2, 1H), 3,23 (dd, *J* = 10,1, 6,8, 1H), 2,95 (dd, *J* = 10,0, 6,4, 1H), 2,88 (dd, *J* = 10,4, 4,4, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,52 - 2,38 (m, 5H), 1,74 - 1,67 (m, 4H).

Ejemplo 187

[0928]

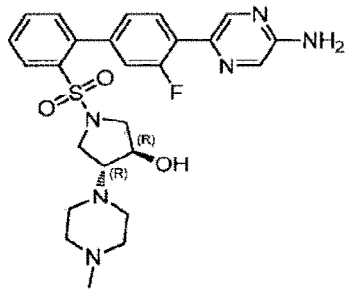


1'-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-4-morfolin-4-ilpirrolidin-3-ol sal de ácido trifluoroacético

[0929] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 571** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-4-morfolino-pirrolidin-3-ol racémico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{26}FN_5O_4S$, 499,17; *m/z* encontrado, 500,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,35- 7,30 (m, 2H), 4,72 - 4,63 (m, 2H), 3,94 - 3,85 (m, 3H), 3,40 - 3,25 (m, 3H), 3,22 - 3,10 (m, 3H), 3,05- 2,94 (m, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,08 - 2,02 (m, 2H).

Ejemplo 188

[0930]

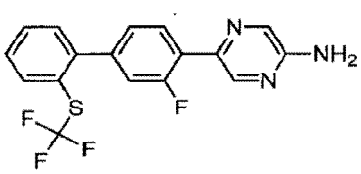


1'-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-4-(4-metilpiperazin-1-il)-pirrolidin-3-ol racémico sal de ácido trifluoroacético

[0931] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 571** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)pirrolidin-3-ol racémico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{29}FN_6O_3S$, 512,20; *m/z* encontrado, 513,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,90 - 6,87 (m, 1H), 6,63 - 6,57 (m, 2H), 6,45- 6,40 (m, 1H), 6,23 - 6,17 (m, 1H), 6,12 - 6,07 (m, 1H), 5,95- 5,89 (m, 1H), 5,83 - 5,76 (m, 2H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,46 (s, 2H), 1,84 - 1,81 (m, 2H), 1,77 - 1,72 (m, 2H), 1,63 - 1,58 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,31 - 1,26 (m, 1H), 1,23 - 1,13 (m, 3H),

Ejemplo 189

[0932]



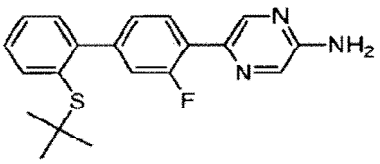
5-{3-Fluoro-2'-[(trifluorometil)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina

[0933] El compuesto del título se preparó utilizando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-trifluorotiometilbromobenceno. MS

(ESI): masa calc. para $C_{17}H_{11}F_4N_3S$, 365,06; *m/z* encontrado, 366,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 - 8,37 (m, 1H), 8,09 (d, *J* = 1,3, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,55- 7,50 (m, 2H), 7,28 - 7,17 (m, 2H).

Ejemplo 190

[0934]

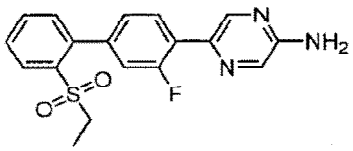


5-[2'-(*terc*-Butilsulfanil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0935] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando (2-bromofenil)(terc-butil)sulfano. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_3S$, 353,14; *m/z* encontrado, 354,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 - 8,36 (m, 1H), 8,10 - 8,03 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (dd, *J* = 7,8, 1,4, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,49 ~ 7,41 (m, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo 191

[0936]

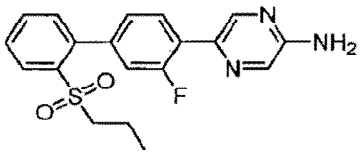


5-[2'-(Etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0937] El compuesto del título se preparó utilizando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y N-(2-bromofenil)etano-1-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}FN_3O_2S$, 357,09; *m/z* encontrado, 358,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 - 8,36 (m, 1H), 8,16 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 8,09 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,4, 1H), 2,84 (q, *J* = 7,4, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,4, 3H).

Ejemplo 192

[0938]

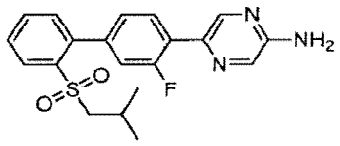


5-[3-Fluoro-2'-(propilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0939] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-bromo-2-(propilsulfonil)benceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{18}FN_3O_2S$, 371,11; *m/z* encontrado, 372,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,2, 1H), 8,08 (dd, *J* = 7,8, 1,1, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,4, 1,1, 1H), 7,38 (dd, *J* = 12,4, 1,4, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 2,94 - 2,81 (m, 2H), 1,49 - 1,32 (m, 2H), 0,79 (t, *J* = 7,4, 3H).

Ejemplo 193

[0940]

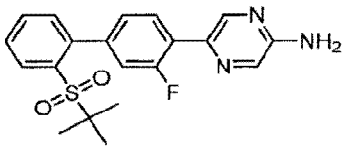


5-[3-Fluoro-2'-[(2-metilpropil)sulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0941] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4.4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-bromo-2-(isobutilsulfonil)benceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_3O_2S$, 385,13; *m/z* encontrado, 386,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,12 (dd, *J* = 7,9, 1,1, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,4. 1H), 7,96 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,5, 1,0, 1H), 7,37 (dd, *J* = 12,4, 1,5, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 6,76 (s, 2H), 2,81 (d, *J* = 6,4, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 0,82 (d, *J* = 6,7, 6H).

Ejemplo 194

[0942]

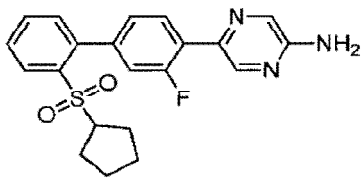


5-[2'-(*terc*-Butilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0943] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 1-bromo-2-(*terc*-butilsulfonil)benceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_3O_2S$, 385,13; *m/z* encontrado, 386,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 - 8,44 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,27 - 8,20 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,10 - 8,04 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,29 - 7,25 (dd, *J* = 8,1, 1,7, 1H), 7,22 - 7,17 (dd, *J* = 12,3, 1,7, 1H), 1,23-1,11 (s, 9H).

Ejemplo 195

[0944]

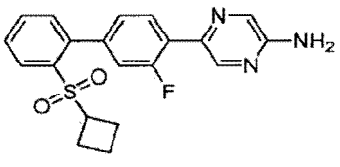


5-[2'-(Ciclopentilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0945] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-bromo-2-(ciclopentilsulfonil)benceno MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_3O_2S$, 397,13; *m/z* encontrado, 398,0 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (d, *J* = 1,3, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,3, 1H), 8,19 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,5, 1,2, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,41 - 7,38 (m, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 2H), 1,77 - 1,63 (m, 4H), 1,60 - 1,51 (m, 2H).

Ejemplo 196

[0946]

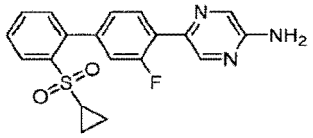


5-[2'-(Ciclobutilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0947] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-bromo-2-(ciclobutilsulfonil)benceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}FN_3O_2S$, 383,11; *m/z* encontrado, 384,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,9, 1,1, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,6, 1,1, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 6,4, 1,5, 1H), 3,65- 3,53 (m, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,98 - 1,87 (m, 2H).

Ejemplo 197

[0948]

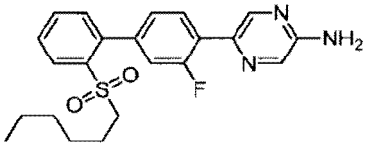


5-[2'-(Ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0949] El compuesto del título se preparó utilizando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-bromo-2-(ciclopropilsulfonil)benceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}FN_3O_2S$, 369,09; *m/z* encontrado, 370,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55-8.49 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,6, 1,1, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 2,35- 2,26 (m, 1H), 1,04 - 0,91 (m, 4H).

Ejemplo 198

[0950]

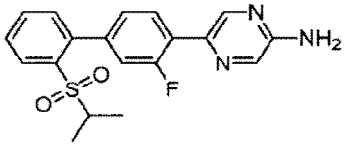


5-[3-Fluoro-2'-(hexilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0951] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-bromo-2-(hexilsulfonil)benceno MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{24}FN_3O_2S$, 413,16; *m/z* encontrado, 414,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21-8,13 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 7,43 (dd, *J* = 3,6, 1,4, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,31 - 1,11 (m, 6H), 0,85 (t, *J* = 7,1, 3H).

Ejemplo 199

[0952]

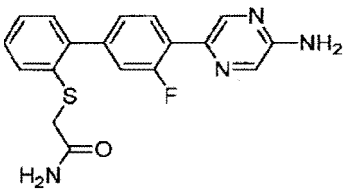


5-[3-Fluoro-2'-[(1-metiletil)sulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0953] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-bromo-2-(isopropilsulfonil)benceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{18}FN_3O_2S$, 371,11; *m/z* encontrado, 372,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,0, 1,1, 1H), 8,09 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,78 (m 1H), 7,68 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 2,90 - 2,77 (m, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,8, 6H).

Ejemplo 200

[0954]

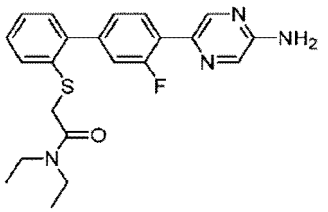


2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetamida

[0955] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-((2-bromofenil)tio)acetamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{15}FN_4OS$, 354,10; *m/z* encontrado, 355,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,36 (dd, *J* = 2,2, 1,4, 1H), 8,10 - 8,06 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 4H), 3,52 (s, 2H).

Ejemplo 201

[0956]

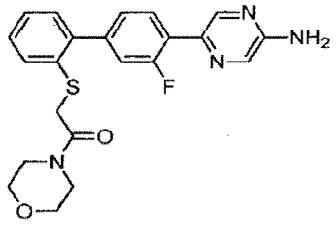


2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-*N,N*-dietilacetamida

[0957] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-((2-bromofenil)tio)-N,N-dietilacetamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_4OS$, 410,16; *m/z* encontrado, 411,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,35 (d, *J* = 1,9, 1H), 8,12 - 8,06 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,63 - 7,55 (dd, *J* = 7,1, 2,1, 1H), 7,41 - 7,23 (m, 5H), 3,62 (s, 2H), 3,31 - 3,26 (m, 4H), 1,13 - 1,08 (t, *J* = 7,1, 3H), 1,07 - 1,03 (t, *J* = 7,1, 3H).

Ejemplo 202

[0958]

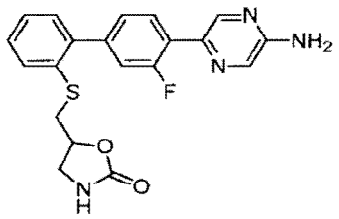


5-[3-Fluoro-2'-[(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina

[0959] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-((2-bromofenil)tio)-1-morfolinoetanona. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2S$, 424,14; *m/z* encontrado, 425,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,39 (m, 1H), 8,10 - 8,08 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,95- 7,89 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,25 (dd, *J* = 12,2, 1,7, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,58 - 3,53 (t, *J* = 4,9, 2H)), 3,54 - 3,49 (t, *J* = 4,8, 2H), 3,49 - 3,44 (m, 2H), 3,40 - 3,35 (t, *J* = 4,8, 2H).

Ejemplo 203

[0960]

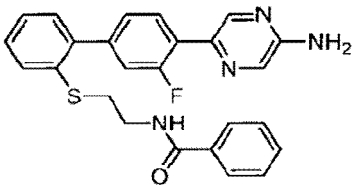


5-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}metil)-1,3-oxazolidin-2-ona racémica

[0961] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 5-(((2-bromofenil)tio)metil)oxazolidin-2-ona racémica. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{17}FN_4O_2S$, 396,11; *m/z* encontrado, 397,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,09 - 8,07 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,65- 7,59 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 3H), 7,28 - 7,23 (dd, *J* = 12,2, 1,7, 1H), 4,68 - 4,54 (m, 1H), 3,56 - 3,48 (t, *J* = 8,8, 1H), 3,29 - 3,22 (dd, *J* = 9,2, 6,4, 1H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 3,07 - 3,01 (m, 1H).

Ejemplo 204

[0962]

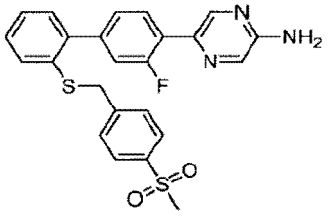


N-(2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}etil)benzamida

[0963] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando N-(2-((2-bromofenil)tio)etil)benzamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{21}FN_4OS$, 444,14; *m/z* encontrado, 445,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,09 - 8,03 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,89 - 7,83 (t, *J* = 8,1, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,67 - 7,63 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 7,30 - 7,26 (m, 3H), 7,26 - 7,21 (dd, *J* = 12,4, 1,7, 1H), 3,53 - 3,46 (t, *J* = 7,0, 2H), 3,11 - 3,03 (t, *J* = 7,0, 2H).

Ejemplo 205

[0964]

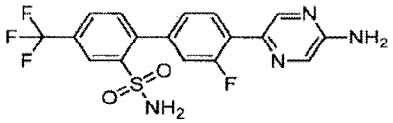


5-[3-Fluoro-2'-{[4-metilsulfonil)bencil]sulfonil}bifenil-4-il}pirazin-2-amina

[0965] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (2-bromofenil)(4-(metilsulfonil)bencilo)sulfan. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{23}FN_3O_2S_2$, 465,10; *m/z* encontrado, 466,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,35 (m, 1H), 8,12 - 8,04 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,59 - 7,48 (m, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 4H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,11 - 7,03 (dd, *J* = 12,3, 1,7, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,08 (s, 3H).

Ejemplo 206

[0966]

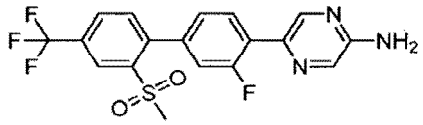


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida

[0967] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{12}F_4N_4O_2S$, 412,06; *m/z* encontrado, 413,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 2H), 7,63 - 7,58 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H).

Ejemplo 207

[0968]

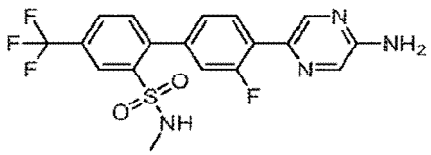


5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0969] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando 1-bromo-2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)benceno y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{13}F_4N_3O_2S$, 411,07; *m/z* encontrado, 412,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,45- 8,44 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 - 8,09 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,09 - 8,06 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,71 - 7,68 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 2,88 (s, 3H).

Ejemplo 208

[0970]

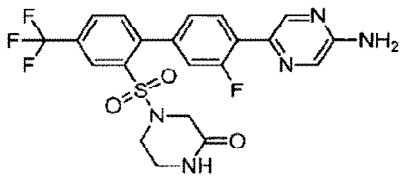


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-metil-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida

[0971] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-metil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{14}F_4N_4O_2S$, 426,08; *m/z* encontrado, 427,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 - 8,36 (m, 1H), 8,34 - 8,27 (d, *J* = 1,9, 1H), 8,21 - 8,14 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 2H), 7,66 - 7,61 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,34 - 7,32 (dd, *J* = 4,3, 1,6, 1H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 209

[0972]

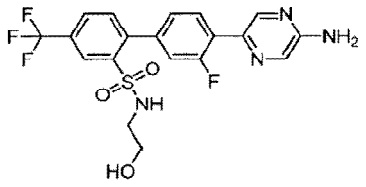


4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-ona

[0973] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-((2-bromo-5-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperazin-2-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}F_4N_5O_3S$, 495,10; *m/z* encontrado, 496,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 - 8,37 (m, 2H), 8,24 - 8,21 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,08 - 8,04 (dd, *J* = 8,0, 1,8, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 1H), 7,69 - 7,65 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 7,35- 7,32 (dd, *J* = 5,8, 1,6, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,15 (s, 4H).

Ejemplo 210

[0974]

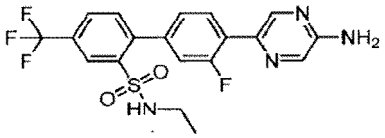


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxietil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida

[0975] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}F_4N_4O_3S$, 456,09; *m/z* encontrado, 457,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,39 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 - 8,13 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 2H), 7,64 - 7,61 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,38 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,33 (dd, *J* = 5,0, 1,6, 1H), 3,49 - 3,45 (t, *J* = 5,9, 2H), 2,93 - 2,86 (t, *J* = 5,8, 2H).

Ejemplo 211

[0976]

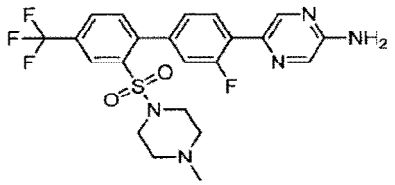


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-etil-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida

[0977] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-etil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}F_4N_4O_2S$, 440,09; *m/z* encontrado, 441,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,34 - 8,31 (m, 1H), 8,20 - 8,16 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,65- 7,59 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,31 (dd, *J* = 2,9, 1,5, 1H), 2,88 - 2,76 (q, *J* = 7,2, 2H), 1,07 - 0,94 (t, *J* = 7,2, 3H).

Ejemplo 212

[0978]

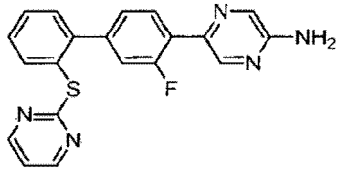


5-{3-Fluoro-2'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0979] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-etil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}F_4N_5O_2S$, 495,14; *m/z* encontrado, 496,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,44 - 8,41 (m, 1H), 8,41 - 8,38 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,13 - 8,10 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,10 - 8,06 (m, 1H), 8,05- 7,97 (m, 1H), 7,73 - 7,60 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,39 - 7,37 (dd, *J* = 6,6, 1,6, 1H), 7,37 - 7,35 (dd, *J* = 2,8, 1,7, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,93 - 2,45 (br m, 8H).

Ejemplo 213

[0980]



hidrocloruro de 5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

Paso A: 3-(2-bromofeniltio)propanato de etil.

[0981] Una mezcla de 2-bromobencenotiol (6 g, 30 mmol), 3-cloropropanato de etil (13 g, 96 mmol), K_2CO_3 (8,8 g, 64 mmol) y acetona (150 mL) se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con acetona (50 mL). El filtrado se concentró a sequedad y se sometió a FCC para dar propanato de 3-(2-bromofeniltio) de etil (7 g, 78%). MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{13}O_2S$, 287,98; *m/z* encontrado, 288,8 $[M+H]^+$.

Paso B: 3-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-iltio)propanato de etil.

[0982] Una mezcla de 3-(2-bromofeniltio)propanato de etil (7 g, 24 mmol), 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan).-2-il)fenil)pirazin-2-amina (7,6 g, 24 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (378 mg, 0,52 mmol) y Na_2CO_3 (5 g, 48 mmol) en dioxano/agua (20 mL/5 mL) se agitó a 80 °C durante 5 horas bajo N_2, luego se vertió en agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante FCC para dar 3-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-iltio)propanato de etil (7,7 g, 80%) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_3O_2S$, 397,13; *m/z* encontrado, 397,9 $[M+H]^+$.

Paso C: 4'-(5-Aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-tiol.

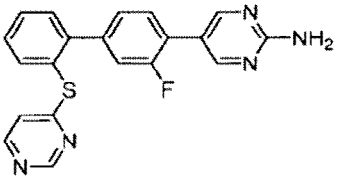
[0983] A una solución que consiste en 3-(4'-(5-aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-iltio)propanato de etil (7,7 g, 19,4 mmol) y THF (60 mL) t-BuOK (4,3 g, 38,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y el sistema se llevó a un pH = 5-6 con 1 M HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc (80 mL x 3) y los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar 4'-(5-Aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-tiol (4,6 g, 80%). MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{12}FN_3S$, 297,07; *m/z* encontrado, 298,0 $[M+H]^+$.

Paso D:

[0984] A una solución de 4'-(5-Aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-tiol (400 mg, 1,34 mmol) y 2-cloropirimidin (167 mg, 1,47 mmol) en DMF (8 mL) se añadieron DIPEA (345 mg, 2,68 mmol) y Ph_3P (351 mg, 1,34 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2 durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad y el residuo se sometió a FCC para dar el compuesto del título (350 mg, 68%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{14}FN_5S \bullet HCl$, 375,10; *m/z* encontrado, 376,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (d, *J* = 4,9, 2H), 8,33 - 8,28 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,21 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,15 (dd, *J* = 12,3. 1,6, 1H), 7,06 (m, 1H).

Ejemplo 214

[0985]

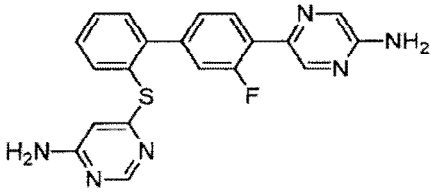


5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de formato

[0986] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 213** utilizando 4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-tiol y 4-cloropirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{14}FN_5S$, 375,10; *m/z* encontrado, 375,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (d, *J* = 1,1, 1H), 8,46 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,44 (d, *J* = 5,6, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 3H), 7,30 (dd, *J* = 11,8, 1,6, 1H), 7,24 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 6,96 (dd, *J* = 5,6, 1,3, 1H), 6,90 (s, 2H).

Ejemplo 215

[0987]

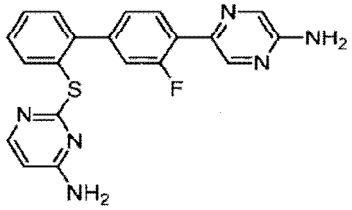


Hidrocloruro de 6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-4-amina

[0988] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 213** utilizando 4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-tiol y 4-amino-6-cloropirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6S$, 390,11; *m/z* encontrado, 391,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 - 8,25 (m, 3H), 7,94 (m 1H), 7,82 (d, *J* = 7,4, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 5,94 (s, 1H).

Ejemplo 216

[0989]

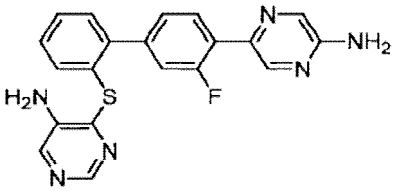


Hidrocloruro de 2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-4-amina

[0990] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 213** utilizando 4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-tiol y 4-amino-2-cloropirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6S$, 390,11; *m/z* encontrado, 390,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 6,37 (d, *J* = 7,2, 1H).

Ejemplo 217

[0991]

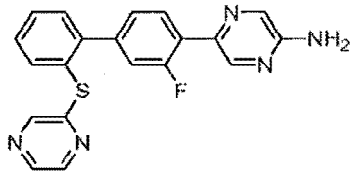


Hidrocloruro de 4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-5-amina

[0992] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 213** utilizando 4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-tiol y 5-amino-4-cloropirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6S$, 390,11; *m/z* encontrado, 391,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) S 8,35- 8,30 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (m, 1H)), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,24 (dd, *J* = 6,5, 1,6, 1H), 7,21 (m, 1H).

Ejemplo 218

[0993]

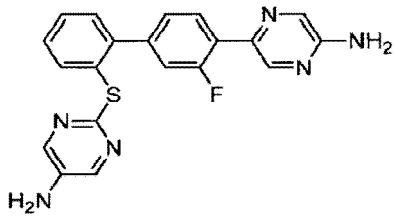


Hidrocloruro de 5-[3-fluoro-2'-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[0994] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 213** utilizando 4-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-tiol y 2-cloropirazin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{14}FN_5S$, 375,10; *m/z* encontrado, 375,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 - 8,24 (m, 3H), 8,18 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,55- 7,46 (m, 2H), 7,27 - 7,14 (m, 2H).
319

Ejemplo 219

[0995]

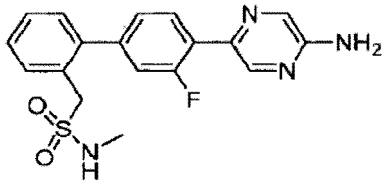


Hidrocloruro de 2-{[4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-5-amina

[0996] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 213** utilizando 4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-tiol y 5-Amino-2-cloropirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6S$, 390,11; *m/z* encontrado, 391,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 3H), 7,27 - 7,16 (m, 2H).

Ejemplo 220

[0997]

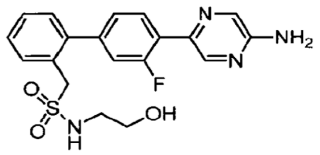


1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-*N*-metilmetanosulfonamida sal de ácido fórmico

[0998] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-(2-bromofenil)-N-metilmetanosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}FN_4O_2S$, 372,11; *m/z* encontrado, 373,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).

Ejemplo 221

[0999]

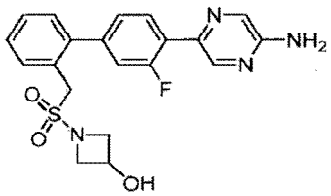


1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-*N*-(2-hidroetil)metanosulfonamida sal de ácido fórmico

[1000] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-(2-bromofenil)-N-(2-hidroximetil)metanosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_3S$, 402,12; *m/z* encontrado, 403,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, *J* = 1,2, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H)), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 4,40 (s, 2H), 3,51 (t, *J* = 5,9, 2H), 2,95 (t, *J* = 5,9, 2H), 2,66 (s, 1H).

Ejemplo 222

[1001]

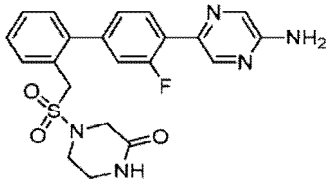


1-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil}sulfonil)acetidin-3-ol sal de ácido fórmico

[1002] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromobencilo)sulfonil)acetidin-3-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_3S$, 414,12; *m/z* encontrado, 414,9 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 - 8,38 (m, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 4,45-4,36 (m, 3H), 3,79 - 3,70 (m, 2H), 3,67 - 3,59 (m, 2H).

Ejemplo 223

[1003]

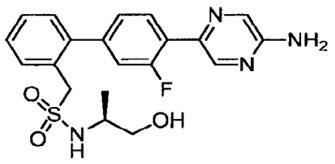


4-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil}sulfonil)piperazin-2-ol sal de ácido fórmico

[1004] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 4-((2-bromobencilo)sulfonil)piperazin-2-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_5O_3S$, 441,13; *m/z* encontrado, 441,9 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,3, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,52 - 7,28 (m, 5H)), 4,48 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,25 (s, 4H).

Ejemplo 224

[1005]

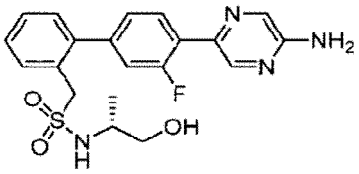


(*S*)-1-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil-2-il)-*N*-(1-hidroxipropan-2-il)-metanosulfonamida

[1006] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y (S)-1-(2-bromofenil)-N-(1-hidroxipropan-2-il)metanosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_3S$, 416,13; *m/z* encontrado, 416,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 - 8,36 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 1H), 7,47 - 7,28 (m, 5H), 7,12 (d, *J* = 6,6, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,75 (t, *J* = 5,4, 1H), 4,35 (q, *J* = 14,1, 2H), 3,31 - 3,11 (m, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,2, 3H).

Ejemplo 225

[1007]

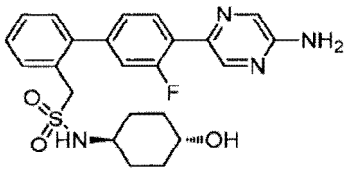


Hidrocloruro de (*R*)-1-(4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-*N*-(1-hidroxipropan-2-il)-metanosulfonamida

[1008] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando-5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3.2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y (R)-1-(2-bromofenil)-N-(1-hidroxi-ilpropan-2-il)metanosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_3S$, 416.48; *m/z* encontrado, 417,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, *J* = 3,7, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 4,41 (q, *J* = 13,9, 2H), 3,49 - 3,33 (m, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,3, 3H).

Ejemplo 226

[1009]

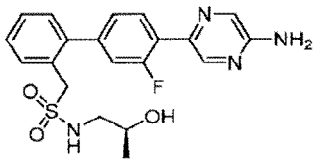


1-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil]-2-il]-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil-metanosulfonamida sal de ácido fórmico

[1010] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y *trans*-1-(2-bromofenil)-N-((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)metano-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{25}FN_4O_3S{\bullet}HCO_2H$, 456,16; *m/z* encontrado, 457,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,3, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 3,42 (s, 1H), 2,97 (s, 1H), 1,84 (d, *J* = 9,0, 4H), 1,38 - 1,10 (m, 4H).

Ejemplo 227

[1011]

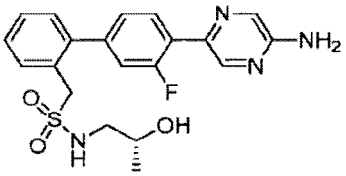


Hidrocloruro de (*S*)-1-(4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil-metanosulfonamida

[1012] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y (S)-1-(2-bromofenil)-N-(2-hidroxipropil)-metano-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_3S$, 416,13; *m/z* encontrado, 417,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,28 - 8,23 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,49 - 7,30 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 3,77 - 3,65 (m, 1H), 2,80 (d, *J* = 5,9, 2H), 1,09 (d, *J* = 6,3, 3H).

Ejemplo 228

[1013]

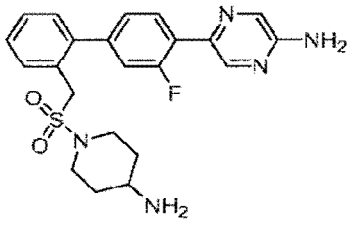


(*R*)-1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-*N*-[(2*R*)-2-hidroxipropil-metanosulfonamida

[1014] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y (R)-1-(2-bromofenil)-N-(2-hidroxi-propil)metano-sulfonamida.

Ejemplo 229

[1015]



Hidrocloruro de 5-[2'-{[(4-Aminopiperidin-1-il)sulfonil]metil}-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina

Paso A: 1-((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-il)metilsulfonil)-piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-Butil.

[1016] Una mezcla de *terc*-butil (1-((2-bromobencilo)sulfonil)piperidin-4-il)carbamato (200 mg, 0,46 mmol), 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina (175 mg, 0,55 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (34 mg, 0,046 mmol) y Na_2CO_3 (150 mg, 1,36 mmol) en DMF seco (15 mL) se agitó a 130 °C bajo N_2. Después de 5 horas, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se sometió a purificación con FCC para dar 1-((4'-(5-aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-il)metilsulfonil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butil (190 mg, 76%). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{32}FN_5O_2S$, 541.22; *m/z* encontrado, 542,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,78 - 7,29 (m, 7H), 6,87 (d, *J* = 5,2, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,45- 3,33 (m, 3H), 2,85-2,75 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 12,4, 2H), 1,45- 1,30 (m, 11H).

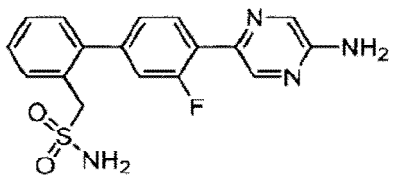
Paso B:

[1017] Una mezcla de *terc*-butil 1-((4'-(5-aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-il)metilsulfonil)piperidin-4-ilcarbamato

(190 mg, 0,35 mmol) en HCl (20 mL, 6 N en metanol) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (80 mg de sal HCl, 61%). MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{24}FN_5O_2S$, 441,16; *m/z* encontrado, 442,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,10 (br, 4H), 7,95 (m, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,52 - 7,32 (m, 4H), 4,80 (br, 4H), 4,37 (s, 2H), 3,50 (d, *J* = 13,0, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,76 (t, *J* = 12,6, 2H), 1,91 (d, *J* = 11,0, 3H), 1,58 - 1,41 (m, 2H).

Ejemplo 230

[1018]

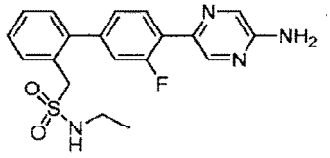


Hidrocloruro de 1-[4'-(5-aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-il)metanosulfonamida

[1019] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y (2-bromofenil)metanosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{15}FN_4O_2S$, 358,09; *m/z* encontrado, 359,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 6,98 (s, 2H), 4,31 (s, 2H).

Ejemplo 231

[1020]

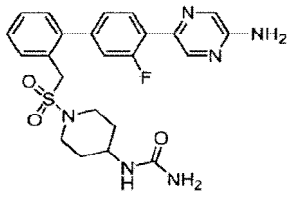


1-[4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-*N*-etilmetanosulfonamida sal de formato

[1021] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-(2-bromofenil)-N-etilmetanosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_2S$, 386,12; *m/z* encontrado, 387,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 1H), 7,49 - 7,27 (m, 5H)), 4,36 (s, 2H), 2,85 (q, *J* = 7,2, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,2, 3H).

Ejemplo 232

[1022]

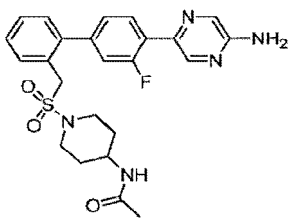


Hidrocloruro de 1-[1-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil}sulfonil)piperidin-4-il]urea

[1023] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-(1-((2-bromobencilo)sulfonil)piperidin-4-il)urea. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{25}FN_6O_3S$, 484,17; *m/z* encontrado, 485,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (t, *J* = 8,2, 1H), 7,66 - 7,28 (m, 6H), 4,35 (s, 2H)), 3,41 - 3,32 (m, 2H), 2,85- 2,70 (m, 2H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 1,33 - 1,19 (m, 2H).

Ejemplo 233

[1024]

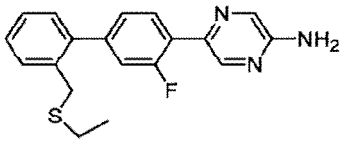


N-[1-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil}sulfonil)piperidin-4-il]-acetamida sal de formato

[1025] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y N-(1-((2-bromobencilo)sulfonil)piperidin-4-il)acetamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{26}FN_5O_3S$, 483,17; *m/z* encontrado, 484,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,3, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,50 - 7,31 (m, 5H), 6,73 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,71 - 3,56 (m, 1H), 3,39 (d, *J* = 11,6, 2H), 2,79 (t, *J* = 10,8, 2H), 1,82 - 1,67 (m, 5H), 1,41 - 1,24 (m, 3H).

Ejemplo 234

[1026]



5-[2'-[(Etilsulfanil)metil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina sal de ácido fórmico

Paso A: (4'-(5-Aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-il)metanol.

[1027] Una mezcla de 2-(hidroximetil)ácido fenilborónico (1 g, 7 mmol), 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina (1,76 g, 6,6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (483 mg, 0,66 mmol) y Na_2CO_3 (2,1 g, 20 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a 110 °C durante la noche bajo N_2. La solución se concentró a sequedad y el residuo se purificó por FCC para dar (4'-(5-Aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-il)metanol (1,2 g, 62%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,4, 1H), 7,49 - 7,26 (m, 5H), 6,69 (s, 2H), 5,20 (t, *J* = 5,3, 1H), 4,44 (d, *J* = 5,3, 2H).

Paso B: 5-(6'-(clorometil)-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina.

[1028] Una mezcla de (4'-(5-aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-il)metanol (1,8 g, 6,1 mmol) y $SOCl_2$ (6 mL) en DCM (20 mL) se agitó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad para dar 5-(6'-(clorometil)-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina (1,86 g, 98%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 6,89 - 6,62 (br s, 2H), 4,73 (s, 2H).

Paso C: S-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-il)metil etanotioato.

[1029] Una mezcla de 5-(6'-(clorometil)-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina (1,86 g, 5,94 mmol) y KSAc (0,81 g, 7,1 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (30 ml/6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por FCC para dar S-(4'-(5-aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-il)metil etanotioato (1,42 g, 68%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{18}FN_3OS$, 353,10; *m/z* encontrado, 353,9 $[M+H]^+$.

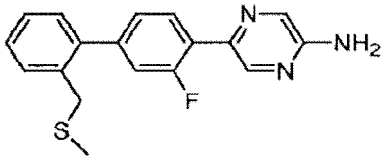
Paso D:

[1030] A una solución de S-(4'-(5-aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-il)metil etanotioato (100 mg, 0,28 mmol) en CH_3OH (30 mL) se añadió PH_3P (147 mg, 0,56 mmol) y K_2CO_3 (78 mg, 0,56 mmol) seguido de una adición gota a gota de bromoetano (60 mg, 0,56 mmol). Después de 16 horas, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por TLC preparativa y se siguió por HPLC para dar el compuesto del título (70 mg de sal HCOOH, 73%). MS

(ESI): masa calc. para $C_{19}H_{18}FN_3S$, 339,12; *m/z* encontrado, 340,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 5H)), 3,71 (s, 2H), 2,42 (q, *J* = 7,4, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,4, 3H).

Ejemplo 235

[1031]



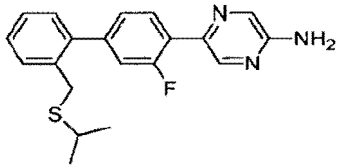
Hidrocloruro de 5-[3-Fluoro-2'-[(metilsulfanil)metil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina

[1032] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 234 utilizando yodometano. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}FN_3S$, 325,10; *m/z* encontrado, 326,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,0, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,49 - 7,24 (m, 6H), 3,68 (s, 2H).

El título

Ejemplo 236

[1033]

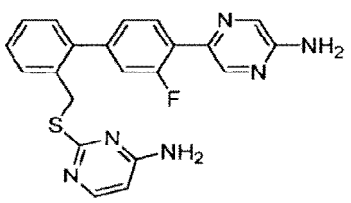


Hidrocloruro de 5-[3-Fluoro-2'-{[(1-metiletil)sulfonil]metil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina

[1034] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 234 utilizando 2-yodopropan. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_3S$, 353,14; *m/z* encontrado, 354,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,2, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,48 - 7,23 (m, 6H), 3,73 (s, 2H), 2,84 - 2,71 (m, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,7, 6H).

Ejemplo 237

[1035]

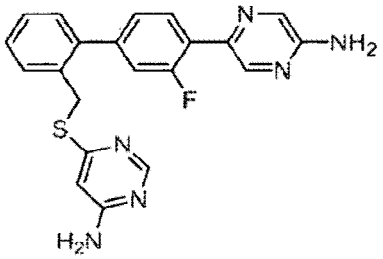


Hidrocloruro de 2-(((4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)tio)pirimidin-4-amina

[1036] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 234 utilizando 4-amino-2-cloropirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}FN_3S$, 404,12; *m/z* encontrado, 404,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,77 - 8,68 (m, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,3, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 6,9, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,45- 7,22 (m, 5H), 6,73 (d, *J* = 6,8, 1H), 4,57 (s, 2H).

Ejemplo 238

[1037]

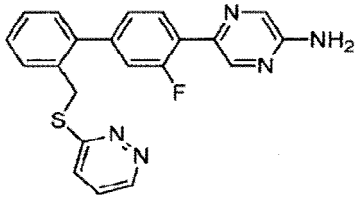


Hidrocloruro de 6-(((4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)tio)pirimidin-4-amina

[1038] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 4-amino-6-cloropirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}FN_6S$, 404,12; *m/z* encontrado, 405,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 - 8,68 (m, 1H), 8,38 (d, *J* = 0,6, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,3, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 3H), 6,58 (d, *J* = 3,4, 1H), 4,51 (s, 2H).

Ejemplo 239

[1039]

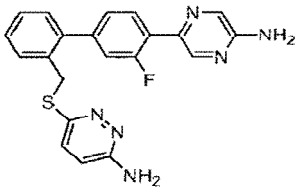


Hidrocloruro de 5-(3-fluoro-2'-((piridazin-3-iltio)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina

[1040] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 3-cloropirazin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{16}FN_5S$, 389,11; *m/z* encontrado, 390,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 - 9,24 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,31 - 8,20 (m, 2H), 8,14 (m, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 5H), 4,63 (s, 2H).

Ejemplo 240

[1041]

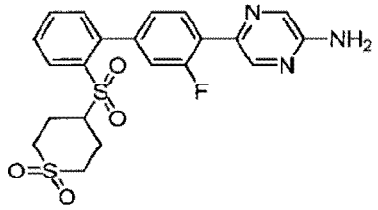


Hidrocloruro de 6-(((4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)tio)piridazin-3-amina

[1042] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 3-cloropirazin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}FN_6S$, 404,12; *m/z* encontrado, 405,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,70 - 8,63 (m, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,1, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,65- 7,57 (m, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,39 (dd, *J* = 8,1, 1,6, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 4,43 (s, 2H).

Ejemplo 241

[1043]

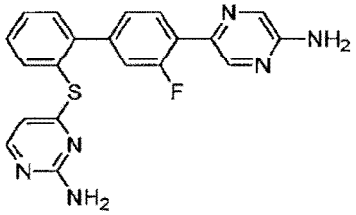


5-{2'-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]-3-fluorofenil-4-il}pirazin-2-amina

[1044] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1,1-dióxido de 4-((2-bromofenil)sulfonil)tetrahidro-2*H*-tiopirano. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_3O_4S_2$, 461,09; *m/z* encontrado, 462,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,5, 1,0, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 6,74 (s, 2H), 3,25- 3,06 (m, 5H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 2,02 - 1,86 (m, 2H).

Ejemplo 242

[1045]

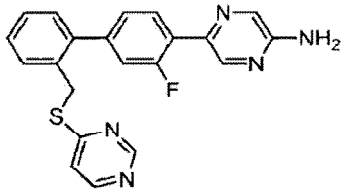


Hidrocloruro de 4-{(4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil]-2-il]sulfonil}pirimidin-2-amina

[1046] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 234 utilizando 2-amino-4-cloropirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6S$, 390,11; *m/z* encontrado, 391,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 - 8,32 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,94 (d, *J* = 6,1, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 6,88 (s, 2H), 6,18 (d, *J* = 6,4, 1H).

Ejemplo 243

[1047]

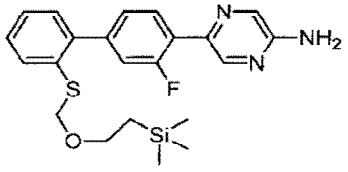


Hidrocloruro de 5-(3-fluoro-2'-((pirimidin-4-iltio)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina

[1048] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 4-cloropirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}FN_3S$, 389,11; *m/z* encontrado, 390,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,53 (d, *J* = 4,9, 2H), 8,20 (d, *J* = 1,3, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,65- 7,55 (m, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 5H), 7,13 (m, 1H), 4,46 (s, 2H).

Ejemplo 244

[1049]

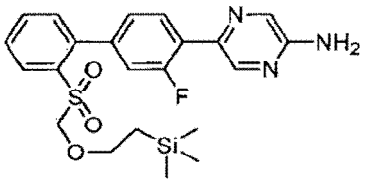


5-(3-Fluoro-2'-({[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}sulfonil)bifenil-4-il)pirazin-2-amina

[1050] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)pirazin-2-amina y (2-(((2-bromofenil)tio)metoxi-etil)trimetilsilano. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{26}FN_3OSSi$, 427,16; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 - 8,36 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,73 (dd, *J* = 6,7, 1,4, 1H), 7,40 - 7,17 (m, 5H), 4,90 (s, 2H), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 0,91 - 0,78 (m, 2H), 0,04 (s, 9H).

Ejemplo 245

[1051]

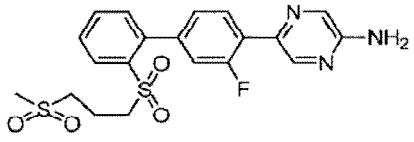


Hidrocloruro de 5-(3-Fluoro-2'-({[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}sulfonil)bifenil-4-il)pirazin-2-amina

[1052] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo de Ejemplo 244 utilizando 5-[3-Fluoro-2'-({[2-(trimetilsililo)etoxi]metil}sulfonil)bifenil-4-il]-pirina-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{26}FN_3O_3SSi$, 459,14; *m/z* encontrado, 459,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 - 8,39 (m, 1H), 8,18 (dd, J = 8,0, 1,3, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,47 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,31 (dd, *J* = 3,6, 1,7, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,7, 1,5, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,77 - 3,68 (m, 2H), 0,85- 0,75 (m, 2H), 0,08 (s, 9H).

Ejemplo 246

[1053]

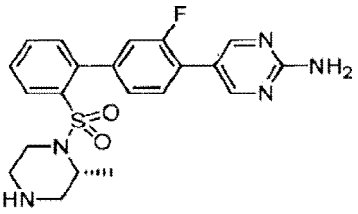


Hidrocloruro de 5-(3-Fluoro-2'-({[3-(metilsulfonil)etoxi)propil]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina

[1054] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-bromo-2-((3-(metilsulfonil)propil)sulfonil)benceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_3O_4S_2$, 449,53; *m/z* encontrado, 450,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (d, *J* = 1,3, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,3, 1H), 8,18 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,4, 1,3, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,12-1,96 (m, 2H).

Ejemplo 247

[1055]



5-(3-Fluoro-2'-{[(2*R*)-2-(metilpiperazin)-1-il]sulfonil]bifenil-4-il)pirimidin-2-amina

Paso A: (R)-*terc*-Butil 4-((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato.

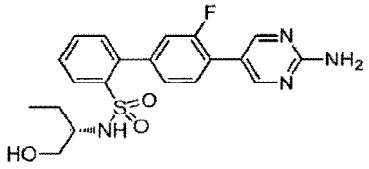
[1056] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 376 usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 4-((2-bromofenil)sulfonil)-3-metipiperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butil. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{30}FN_5O_4S$, 527,20; *m/z* encontrado, 528,2 $[M+H]^+$.

Paso B:

[1057] El compuesto del título se preparó mediante la disolución de (R)-*terc*-butil 4-((4'-(2-aminopirimidin-5-il))-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (42 mg, 0,08 mmol) en una mezcla 50/50 de DCM/TFA (1 mL) y dejar que se agite a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se sometió a purificación por HPLC para dar el compuesto del título (29 mg, 85%). MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_2S$, 427,15; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,16 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 7,65- 7,58 (m, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 5,18 (s, 2H), 3,64 - 3,52 (m, 1H), 2,99 - 2,87 (m, 2H), 2,81 - 2,69 (m, 1H), 2,61 - 2,41 (m, 4H), 1,18 (d, *J* = 6,8, 3H).

Ejemplo 248

[1058]

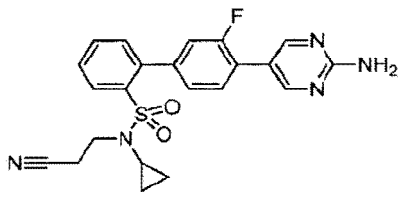


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]bifenil-2-sulfonamida

[1059] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-fenil)pirimidin-2-amina y (*S*)-2-bromo-N-(1-hidroxibutan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_3S$, 416,13; *m/z* encontrado, 417,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, *J* = 1,3, 2H), 8,18 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 4H), 5,39 (s, 2H), 5,07 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,55- 3,38 (m, 2H), 3,25- 3,11 (m, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,54 - 1,29 (m, 2H), 0,80 (t, *J* = 7,4, 3H).

Ejemplo 249

[1060]

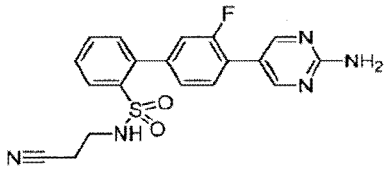


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-*N*-(2-cianoetil)-*N*-ciclopropil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1061] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)fenil)pirimidin-2-amina y 2-bromo-N-(2-cianoetil)-N-ciclopropilbencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{20}FN_5O_2S$, 437,13; *m/z* encontrado, 438,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,17 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,14 (dd, *J* = 11,1, 1,7, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,02 (t, *J* = 7,0, 2H), 2,59 - 2,41 (m, 3H), 0,65- 0,55 (m, 2H), 0,39 - 0,28 (m, 2H).

Ejemplo 250

[1062]

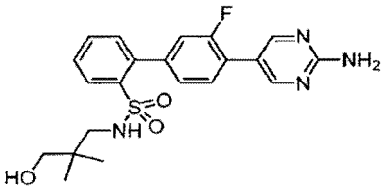


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-*N*-(2-cianoetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1063] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)fenil)pirimidin-2-amina y 2-bromo-N-(2-cianoetil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}FN_5O_2S$, 397,10; *m/z* encontrado, 398,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,18 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 5,24 (t, *J* = 6,5, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,50 (t, *J* = 6,5, 2H).

Ejemplo 251

[1064]

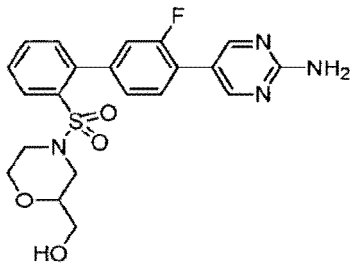


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-2-sulfonamida

[1065] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)fenil)pirimidin-2-amina y 2-bromo-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-bencenosuflonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_3S$, 430,15; *m/z* encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,12 (dd, *J* = 7,8, 1,5, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 4,23 (t, *J* = 6,6, 1H), 3,33 - 3,21 (m, 2H), 2,61 (d, *J* = 6,8, 2H), 1,40 (s, 6H).

Ejemplo 252

[1066]



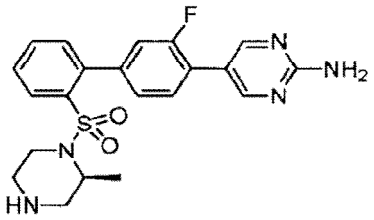
(4-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}morfolin-2-il)metanol racémico

[1067] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-

Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)fenil)pirimidin-2-amina y (4-((2-bromofenil)sulfonil)morfolin-2-il)metanol *racémico*. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_4S$, 444,13; *m/z* encontrado, 445,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,10 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,86 - 3,76 (m, 1H), 3,63 - 3,51 (m, 1H), 3,51 - 3,29 (m, 3H), 3,24 - 3,09 (m, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,45 (dd, *J* = 12,4, 10,5, 1H), 1,95 (s, 1H).

Ejemplo 253

[1068]



5-(3-Fluoro-2'-{[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina

Paso A: (S)-*terc*-Butil 4-((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil-2-il)sulfonil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato.

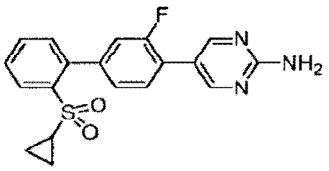
[1069] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 4-((2-bromofenil)sulfonil)-3-metipiperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butil. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{30}FN_5O_4S$, 527,20; *m/z* encontrado, 528,2 $[M+H]^+$.

Paso B:

[1070] El compuesto del título se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 252 utilizando 4-((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro- de (S)-*terc*-Butil [1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_2S$, 427,15; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,16 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,65- 7,58 (m, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 3,64 - 3,51 (m, 1H) 3,02 - 2,86 (m, 2H), 2,81 - 2,70 (m, 1H), 2,63 - 2,41 (m, 4H), 1,18 (d, *J* = 6,8, 3H).

Ejemplo 254

[1071]

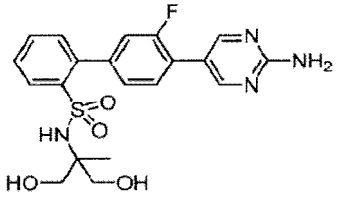


5-[2'-(Ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina

[1072] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 1-bromo-2-(ciclopropilsulfonil)benceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}FN_3O_2S$, 369,10; *m/z* encontrado, 370,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (d, *J* = 1,5, 2H), 8,14 (dd, *J* = 7,9, 1,5, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 1,16 - 1,07 (m, 2H), 0,93 - 0,81 (m, 2H).

Ejemplo 255

[1073]

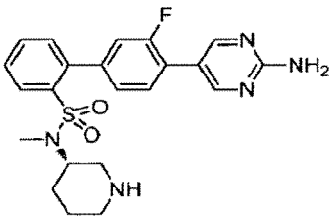


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metileil]bifenil-2-sulfonamida

[1074] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 2-bromo-N-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_4S$, 432,13; *m/z* encontrado, 433,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 256

[1075]



4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-metil-*N*-[(3*S*)-piperidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida

Paso A: (S)-terilo-Butil 3-(4'-2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-ilsulfonamido)piperidin-1-carboxilato.

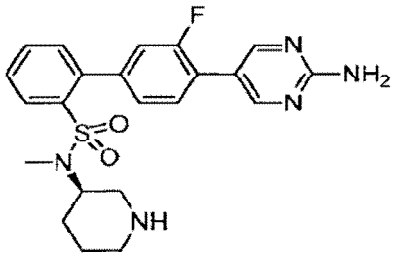
[1076] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y (S)-*terc*-butil 3-(2-bromo-*N*-metil-fenilsulfonamido)-piperidin-1-carboxilato que dan 41 mg (48%) del compuesto del título después de la purificación por HPLC. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{32}FN_5O_4S$, 541,21; *m/z* encontrado, 542,1 $[M+H]^+$.

Paso B:

[1077] El compuesto del título se preparó como se describe en la preparación del **Ejemplo 247** usando (S)-*terc*-Butil 3-(4'-2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-ilsulfonamido)piperidin-1-carboxilato. El producto bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (35 mg, 91%). MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{24}FN_5O_2S$, 441,16; *m/z* encontrado, 442,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,14 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H). 7,48 - 7,38 (m, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 3,43 - 3,24 (m, 1H), 2,96 - 2,74 (m, 2H), 2,51 (t, *J* = 11,3, 1H), 2,42 (s, 4H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 1,78 - 1,21 (m, 4H).

Ejemplo 257

[1078]



4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-metil-*N*-[(3*S*)-piperidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida

Paso A: 3-(4'-2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-ilsulfonamido)piperidin-1-carboxilato *de R)-terc*-Butil.

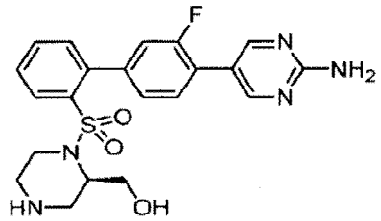
[1079] El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 3-(2-bromo-N-metil-fenilsulfonamido)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butil. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{32}FN_5O_4S$, 541,21; *m/z* encontrado, 542,2 $[M+H]^+$.

Paso B:

[1080] El compuesto del título se preparó como se describe en la preparación del **Ejemplo 247** usando 3-(4'-2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-ilsulfonamido)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-Butil. MS (ESI): cálculo de masa. para $C_{22}H_{24}FN_5O_2S$, 441,16; *m/z* encontrado, 442,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,14 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 7,65- 7,57 (m, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 3H), 5,18 (s, 2H), 3,42 - 3,26 (m, 1H), 2,93 - 2,73 (m, 2H), 2,57 - 2,46 (m, 1H), 2,42 (s. 3H), 2,38 - 2,27 (m, 2H), 1,73 - 1,23 (m, 4H).

Ejemplo 258

[1081]



[(2*R*)-1-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-il]metanol

Paso A: 4-((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-Butil.

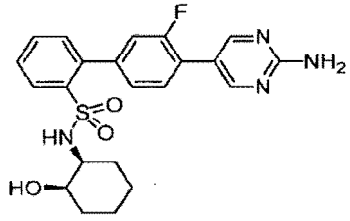
[1082] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 4 ((2-bromofenil)sulfonil)-3-hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butil. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{30}FN_5O_5S$, 543,20; *m/z* encontrado, 544,2 $[M+H]^+$.

Paso B:

[1083] El compuesto del título se preparó como se describe en la preparación del **Ejemplo 247** usando 4-((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-Butil. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_3S$, 443,14; *m/z* encontrado, 444,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,18 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 3,94 - 3,77 (m, 2H), 3,52 - 3,39 (m, 1H), 3,34 - 3,18 (m, 1H), 3,17 - 2,99 (m, 2H), 2,88 - 2,77 (m, 1H), 2,65- 2,46 (m, 2H), 1,65 (br s, 2H).

Ejemplo 259

[1084]

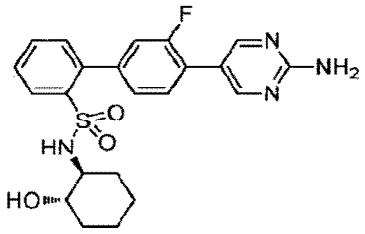


cis 4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(*cis*)-2-hidroxiciclohexil]bifenil-2-sulfonamida *racémica*

[1085] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 2-bromo-N-((cis)-2-hidroxiciclohexil)-benceno-sulfonamida racémica. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_4O_3S$, 442,15; *m/z* encontrado, 443,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (d, *J* = 1,3, 2H), 8,17 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 4,83 (d, *J* = 7,7, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 1,72 - 1,65 (m, 1H), 1,57-1,10 (m, 8H).

Ejemplo 260

[1086]

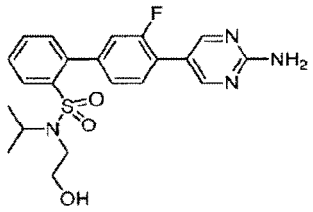


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(*trans*)-2-hidroxiciclohexil]bifenil-2-sulfonamida *racémica*

[1087] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 2-bromo-N-((trans)-2-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_4O_3S$, 442,15; *m/z* encontrado, 443,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (d, *J* = 1,3, 2H), 8,17 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 4,83 (d, *J* = 7,7, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 1,72 - 1,65 (m, 1H), 1,57 - 1,10 (m, 8H).

Ejemplo 261

[1088]

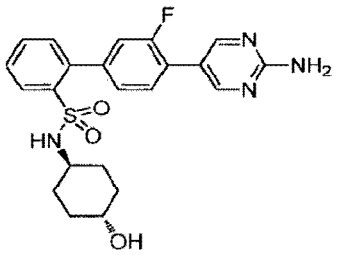


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-(1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida

[1089] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 2-bromo-N-(2-hidroxietil)-N-isopropilbencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_3S$, 430,15; *m/z* encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 3,72 (p, *J* = 6,7, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,19 (d, *J* = 7,0, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,7, 6H).

Ejemplo 262

[1090]



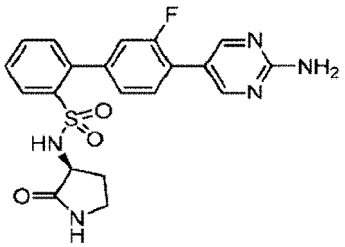
4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-sulfonamida

[1091] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y *trans*-2-bromo-N-4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_4O_3S$, 442,15; *m/z* encontrado, 443,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 8,22 - 8,15 (m, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 4,11 (d, *J* = 7,1, 1H), 3,60 - 3,43 (m, 1H), 3,10 - 2,94 (m, 1H), 1,93 -

1,73 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 4,4, 1H), 1,34 - 1,00 (m, 5H).

Ejemplo 263

[1092]

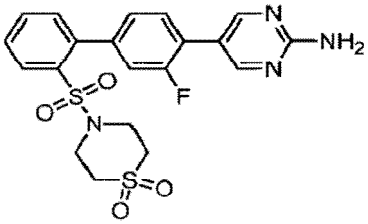


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida

[1093] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y (S)-2-bromo-N-(2-oxopirrolidin-3-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}FN_5O_3S$, 427,11; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (dd, *J* = 2,2, 1,3, 2H), 8,18 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,45- 7,31 (m, 4H), 6,05 (d, *J* = 9,3, 1H), 5,51 (dd, *J* = 9,8, 3,3, 1H), 5,35 (d, *J* = 3,1, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 1H), 3,39 - 3,19 (m, 2H), 2,65- 2,50 (m, 1H), 2,16 - 1,99 (m, 1H).

Ejemplo 264

[1094]

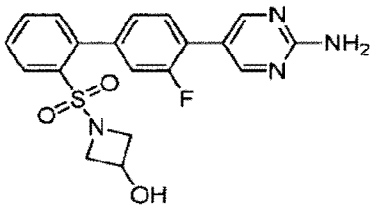


5-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético

[1095] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 4-((2-bromofenil)sulfonil)tio-morfolina 1,1-dióxido. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_4S_2$, 462,08; *m/z* encontrado, 463,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (d, *J* = 0,9, 2H), 8,15 (dd, *J* = 8,0, 1,1, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 7,6, 1,1, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 3,34 (dd, *J* = 7,8, 3,2, 4H), 3,04 - 2,99 (m, 4H).

Ejemplo 265

[1096]



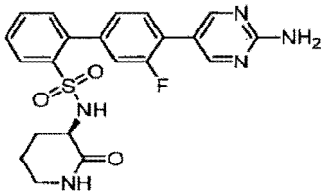
1-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetidin-3-ol sal de ácido trifluoroacético

[1097] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-

(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)acetidin-3-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}FN_4O_3S$, 400,10; *m/z* encontrado, 401,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (d, *J* = 0,7, 2H), 8,08 (dd, *J* = 8,0, 1,1, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,68 - 7,55 (m, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,3, 1,5, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,76 - 3,64 (m, 2H), 3,60 - 3,53 (m, 2H).

Ejemplo 266

[1098]

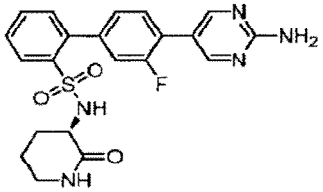


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(3*R*)-2-oxopiperidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1099] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y (R)-2-bromo-N-(2-oxopepepidin-3-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_5O_3S$, 441,13; *m/z* encontrado, 442,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (d, *J* = 0,7, 2H), 8,24 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 3,63 (dd, *J* = 10,5, 5,8, 1H), 3,20 (dd, *J* = 8,9, 5,1, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,78 - 1,64 (m, 2H).

Ejemplo 267

[1100]

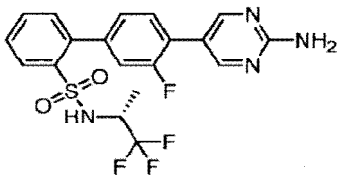


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(3*S*)-2-oxopiperidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1101] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y (S)-2-bromo-N-(2-oxopiperidin-3-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_5O_3S$, 441,13; *m/z* encontrado, 442,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, *J* = 0,8, 2H), 8,24 (dd, *J* = 8,0, 1,1, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,42 - 7,40 (m, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 3,64 (dd, *J* = 10,5, 5,8, 1H), 3,20 (dd, *J* = 8,7, 5,0, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 2H).

Ejemplo 268

[1102]



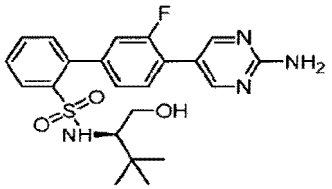
4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1103] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-

(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y (R)-2-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}F_4N_4O_2S$, 440,09; *m/z* encontrado, 441,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (d, *J* = 0,9, 2H), 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,1, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,37 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 1,22 (m, 3H).

Ejemplo 269

[1104]

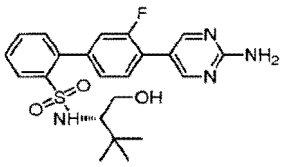


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1105] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y (R)-2-bromo-N-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{25}FN_4O_3S$, 444,16; *m/z* encontrado, 445,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (d, *J* = 1,0, 2H), 8,15 (dd, *J* = 8,0, 1,1, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,35- 7,29 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,06 (dd, *J* = 5,8, 4,3, 1H), 0,84 (s, 9H).

Ejemplo 270

[1106]

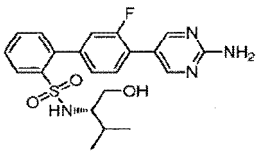


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1107] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y (S)-2-bromo-N-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{25}FN_4O_3S$, 444,16; *m/z* encontrado. 445,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (d, *J* = 1,0, 2H), 8,15 (dd, *J* = 8,0, 1,1, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,06 (dd, *J* = 5,9, 4,2, 1H), 0,84 (s, 9H).

Ejemplo 271

[1108]



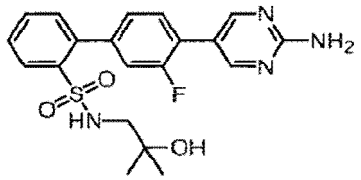
4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1109] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-(2-Fluoro-4-(4-4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y (S)-2-bromo-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_3S$, 430,15; *m/z* encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN

(600 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (d, *J* = 0,9, 2H), 8,15 (dd, *J* = 8,0, 1,1, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,38 - 3,32 (m, 1H), 3,06 (q, *J* = 5,5, 1H), 1,84 (m, 1H), 0,83 - 0,78 (m, 6H).

Ejemplo 272

[1110]

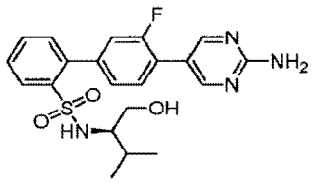


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-(hidroxi-2-metilpropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1111] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y 2 bromo N (2 hidroxi 2 metil propil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_3S$, 416,13; *m/z* encontrado, 417,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 8,04 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,41 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 2,71 (s, 2H), 1,11 (s, 6H).

Ejemplo 273

[1112]

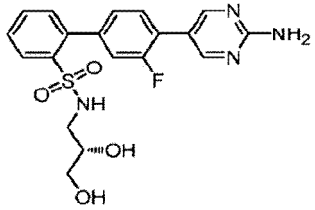


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1113] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y (R)-2-bromo-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_3S$, 430,15; *m/z* encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (d, *J* = 0,9, 2H), 8,15 (dd, *J* = 8,0, 1,1, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,38 - 3,32 (m, 1H), 3,06 (q, *J* = 5,5, 1H), 1,84 (m, 1H), 0,83 - 0,78 (m, 6H).

Ejemplo 274

[1114]



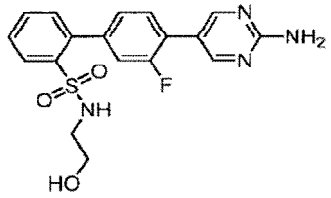
4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-*N*-[(2*S*)-2,3-dimetilpropil]-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1115] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y (S)-2-bromo-N-(2,3-dihidroxipropil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_4S$, 418,11; *m/z* encontrado, 419,1

$[M+H]^+$.

Ejemplo 275

[1116]

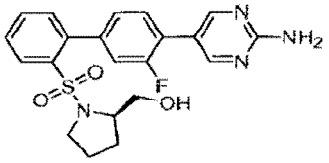


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1117] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y 2 bromo N (2 hidroxietil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}FN_4O_3S$, 388,10; *m/z* encontrado, 389,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (d, *J* = 0,9, 2H), 8,07 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* = 7,6, 1,1, 1H), 7,37 (m, 2H), 3,49 (t, *J* = 5,9, 2H), 2,90 (t, *J* = 5,9, 2H).

Ejemplo 276

[1118]

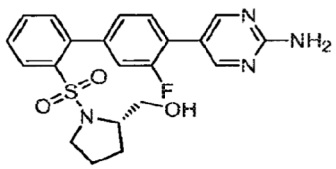


[(2*R*)-1-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-2-il]metanol sal de ácido trifluoroacético

[1119] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-(2-fluoro)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y (R)-(1-((2-bromofenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_3S$, 428,13; *m/z* encontrado, 429,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (d, *J* = 1,0, 2H), 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,59 (dd, *J* = 10,9, 5,4, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,37 (dd, *J* = 10,8, 3,9, 1H), 3,21 - 3,15 (m, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,73 - 1,66 (m, 1H).

Ejemplo 277

[1120]

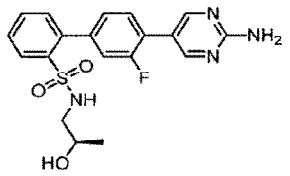


[(2*S*)-1-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-2-il]metanol sal de ácido trifluoroacético

[1121] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y (S)-(1-((2-bromofenil) sulfo-nyl)pirrolidin-2-il)metanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_3S$, 428,13; *m/z* encontrado, 429,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (d, *J* = 1,0, 2H), 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,59 (dd, *J* = 10,9, 5,4, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 7,37 -7,32 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,37 (dd, *J* = 10,8, 3,9, 1H), 3,21 - 3,15 (m, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,73 - 1,66 (m, 1H).

Ejemplo 278

[1122]

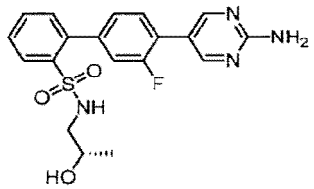


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(2*R*)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1123] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y (R)-2-bromo-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_3S$, 402,12; *m/z* encontrado, 403,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 8,06 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 3,74 - 3,63 (m, 1H), 2,76 (dd, *J* = 13,1, 5,0 Hz, 1H), 2,69 (dd, *J* = 13,0, 6,8 Hz, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,3 Hz. 3H).

Ejemplo 279

[1124]

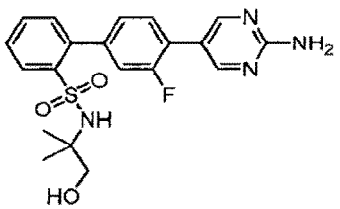


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(2*R*)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1125] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin 2-amina y (S)-2-bromo-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_3S$, 402,12; *m/z* encontrado, 403,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 8,06 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 3,74 - 3,63 (m, 1H), 2,76 (dd, *J* = 13,1, 5,0 Hz, 1H), 2,69 (dd, *J* = 13,0, 6,8 Hz, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H)

Ejemplo 280

[1126]

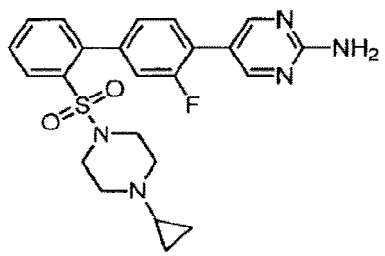


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1127] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 2-bromo-N-(1-hidroxi-2-metil-propan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_3S$, 416,13; *m/z* encontrado, 417,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (s, 2H), 8,16 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 3H), 3,27 (s, 2H), 1,03 (s, 6H).

Ejemplo 281

[1128]

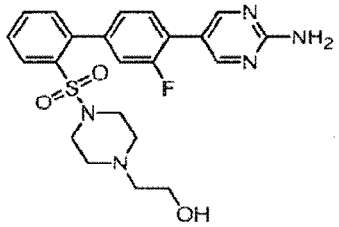


5-(2'-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)sulfonil-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético

[1129] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-4-ciclopropilpiperazin. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{24}FN_5O_2S$, 453,16; *m/z* encontrado, 454,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (d, *J* = 0,6, 2H), 8,13 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 2H), 7,45 (dd, *J* = 76 1,2, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 3,59 - 3,33 (m, 4H), 3,28 - 3,00 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 1,00 - 0,86 (m, 4H).

Ejemplo 282

[1130]

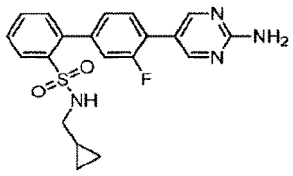


2-(4-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-1-il)etanol sal de ácido trifluoroacético

[1131] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y 2-(4-((2-bromofenil)sulfonil)piperazin-1-il)etanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{24}FN_5O_3S$, 457,16; *m/z* encontrado, 458,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (s, 2H), 8,13 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,71 - 7,59 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 3,85- 3,80 (m, 2H), 3,68 - 3,33 (m, 4H), 3,26 - 3,22 (m, 2H), 3,17 - 2,81 (m, 4H).

Ejemplo 283

[1132]

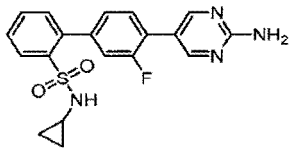


4-(2-Aminopirimidin-5-il)-*N*-(ciclopropilmetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1133] El compuesto del título se preparó utilizando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y 2 bromo N ciclopropilmetil bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_2S$, 398,12; *m/z* encontrado, 399,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 2H), 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,65- 7,53 (m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 0,52 - 0,48 (m, 2H), 0,38 - 0,33 (m, 2H).

Ejemplo 284

[1134]

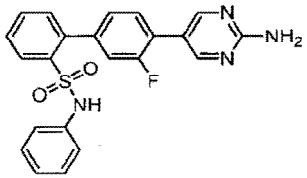


4-(2-Aminopirimidin-5-il)-*N*-(ciclopropil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1135] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y 2 bromo N ciclopropilbenzisulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}FN_4O_2S$, 384,10; *m/z* encontrado, 385,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (d, *J* = 1,0, 2H), 8,11 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 7,35-7,22 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 0,55- 0,34 (m, 4H).

Ejemplo 285

[1136]

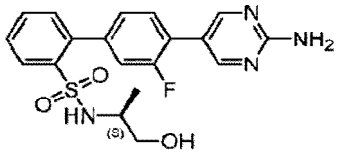


4-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-fenilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1137] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 5-(2-). Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 2-bromo-N-fenilbencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{17}FN_4O_2S$, 420,10; *m/z* encontrado, 421,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,12 (m, 4H), 7,02 - 6,75 (m, 3H).

Ejemplo 286

[1138]

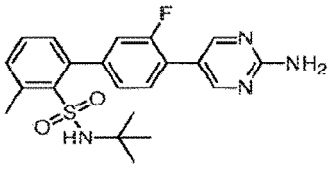


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1139] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y (S)-2 bromo N (1 hidroxipropan 2 il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_3S$, 402,11; *m/z* encontrado, 403,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (d, *J* = 1,3, 2H), 8,07 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,68 (td, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,65- 7,58 (m, 2H), 7,39 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,35 (dd, *J* = 11,8, 1,8, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,9, 1,8, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,5, 1H), 3,30 (dd, *J* = 10,3, 4,9, 1H), 3,14 - 3,09 (m, 1H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 0,96 (d, *J* = 6,5, 3H).

Ejemplo 287

[1140]

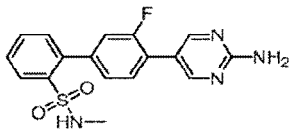


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)--*N*-*terc*-butil-3'-fluoro-3-metilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1141] A un vial de microondas de 6 mL, se añadió lo siguiente 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (60 mg, 0,19 mmol), N-(*terc*-butil)-2-cloro-6-metilbencenosulfonamida (62 mg, 0,24 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1-1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (3 mg, 0,004 mmol). El vial se lavó con nitrógeno y se cargó con THF rociado con N_2 (0,3 mL) y K_3PO_4 rociado con N_2 (0,8 mL, 0,5 M). La mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 45 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró a sequedad y el residuo resultante se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_2S$, 414,15; *m/z* encontrado, 415,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 288

[1142]

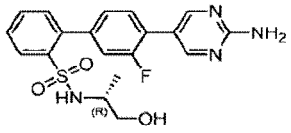


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-metilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1143] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y 2 bromo N metilbencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{15}FN_4O_2S$, 358,09; *m/z* encontrado, 359,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 2H), 7,93 (dd, *J* = 7,8, 1,4, 1H), 7,70 (td, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,42 (dd, *J* = 7,5, 1,5, 1H), 7,34 (dd, *J* = 11,8, 1,8, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 4H), 2,41 (d, *J* = 4,8, 3H).

Ejemplo 289

[1144]



4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida

Método 1:

[1145] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y (R)-2-bromo-N-(1-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida.

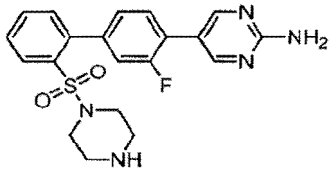
Método 2:

[1146] Una mezcla de 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-pirazin-2-amina (30,0 g, 95,2 mmol), K_3PO_4 (70,7 g, 333 mmol), (R)-2-bromo-N-(1-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida (28,0 g, 95,2 mmol), $PdCl_2$ (dppf)•CH_2Cl_2 (0,70 g, 0,95 mmol), acetonitril (476 mL) y agua (190 mL) se rociaron con N_2 y se agitaron a 75 °C durante 26 horas. Después de la filtración, se añadió agua y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado sólido se recogió por filtración al vacío y se secó en un horno de vacío a 70 °C (24,0 g,

63%). El sólido se recristalizó en EtOH y se trató sucesivamente con carbón activado y tiol sobre sílice para eliminar el Pd residual y proporcionar el compuesto del título (21,6 g, 57%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_3S$, 402,12; *m/z* encontrado, 403,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,12 - 7,99 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,65- 7,53 (m, 2H), 7,39 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,9, 1,8, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,5, 1H), 6,92 (s, 2H)), 4,75- 4,67 (m, 1H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 2H), 0,96 (d, *J* = 6,4, 3H). HPLC quiral: Chiralpak IC, columna de 4,6 x 250 mm, 30% de $EtOH^+$ 0,2% de TEA, 70% de CO_2, 2 mL/min, tiempo de retención 22,4 min, ee >99%.

Ejemplo 290

[1147]

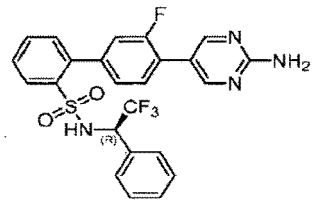


5-[3-Fluoro-2'-(piperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético

[1148] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)piperazin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O_2S$, 413,13; *m/z* encontrado, 414,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 2H), 8,54 (d, *J* = 1,0, 2H), 8,08 - 8,04 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,36 (dd, *J* = 11,6, 1,5, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,05 (s, 2H), 3,04 - 2,86 (m, 8H).

Ejemplo 291

[1149]

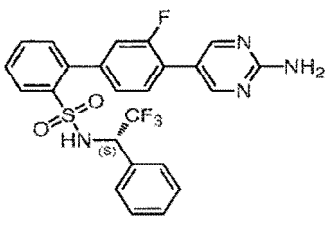


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1150] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y (R)-2 bromo N (2,2,2 trifluoro 1 feniletil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{18}F_4N_4O_2S$, 502,11; *m/z* encontrado, 503,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (d, *J* = 10,1, 1H), 8,54 (d, *J* = 1,2, 2H), 7,88 (dd, *J* = 8,1, 1,1, 1H), 7,59 (, m, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,3, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 3H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 7,27 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 7,12 - 6,97 (m, 4H), 5,14 - 4,96 (m, 1H).

Ejemplo 292

[1151]

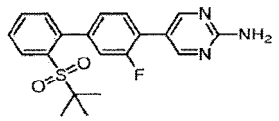


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1152] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y (S)-2 bromo N (2,2,2 trifluoro 1 feniletil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{18}F_4N_4O_2S$, 502,11; *m/z* encontrado, 503,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (d, *J* = 10,1, 1H), 8,59 (s, 2H), 7,88 (dd, *J* = 8,0, 1,0, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,54 (t, *J* = 8,2, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 3H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 7,27 (dd, *J* = 7,6, 1,0, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 5,11 - 5,03 (m, 1H).

Ejemplo 293

[1153]

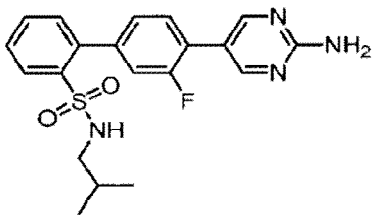


5-[2'-(*terc*-Butilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético

[1154] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y 1 bromO_2 (terc butilsulfonil)benceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_3O_2S$, 385,12; *m/z* encontrado, 386,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 0,8, 2H), 8,03 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 7,32 (dd, *J* = 11,9, 1,6, 1H), 7,25 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,14 (s, 2H), 1,08 (s, 9H).

Ejemplo 294

[1155]

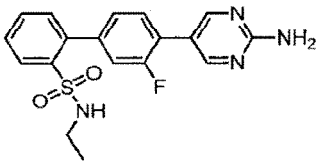


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-(2-metilpropil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1156] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y 2 bromo N isobutilbencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_2S$, 400,14; *m/z* encontrado, 401,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 2H), 7,94 (dd, *J* = 7,9, 1,0, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,65- 7,57 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,5, 1,1, 1H), 7,33 (dd, *J* = 11,8, 1,4, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,03 (s, 2H), 2,53 (t, *J* = 6,4, 2H), 1,60 (m, 1H), 0,79 (d, *J* = 6,7, 6H).

Ejemplo 295

[1157]



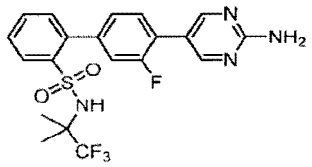
4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-*N*-etil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1158] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y 2 bromo N etilbencenosulfona. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}FN_4O_2S$, 372,11; *m/z* encontrado, 373,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 1,3, 2H), 7,96 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,69 (td, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,66 7,58 (m, 2H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* =

11,8, 1,8, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,18 (s, 2H), 2,77 (qd, *J* = 7,2, 5,6, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,2, 3H).

Ejemplo 296

[1159]

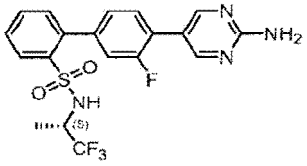


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1160] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 2-bromo-N-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}F_4N_4O_2S$, 454,11; *m/z* encontrado, 455,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 2H), 8,12 (dd, *J* = 8,0, 1,1, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,5, 1,2, 1H), 7,32 (dd, *J* = 6,0, 4,7, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 297

[1161]

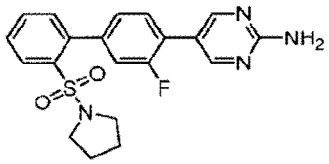


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1162] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y (S)-2-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}F_4N_4O_2S$, 440,09; *m/z* encontrado, 441,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 2H), 8,10 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 7,0, 3H).

Ejemplo 298

[1163]

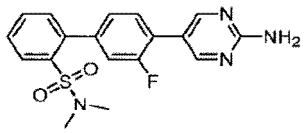


5-[3-Fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético

[1164] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 287** usando ácido 5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina y ácido (2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil) borónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_2S$, 398,12; *m/z* encontrado, 399,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 1,2, 2H), 7,98 (dd, *J* = 7,9, 1,1, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,43 (dd, *J* = 7,5, 1,1, 1H), 7,34 (dd, *J* = 11,8, 1,6, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,05 (s, 2H), 2,88 (t, *J* = 6,7, 4H), 1,76 - 1,60 (m, 4H).

Ejemplo 299

[1165]

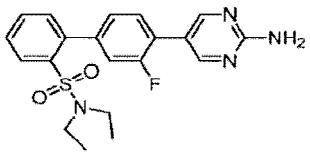


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N,N*-dimetilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1166] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 287** usando 5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina y (2-(N, N-dimetilsulfamoíl)fenil) borónico ácido MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}FN_4O_2S$, 372,10; *m/z* encontrado, 373,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, *J* = 1,1, 2H), 7,95 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,5, 1,2, 1H), 7,32 (dd, *J* = 11,8, 1,6, 1H), 7,26 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 2,50 (s, 6H)).

Ejemplo 300

[1167]

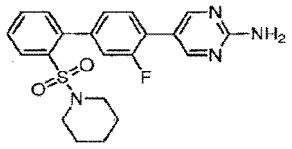


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-*N,N*-dietil-3'-Fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1168] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 287** usando 5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina y (2-(N, N-dietil-sulfamoíl)fenil) borónico ácido. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_2S$, 400,14; *m/z* encontrado, 401,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 1,3, 2H), 7,96 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,41 (dd, *J* = 7,5, 1,2, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,04 (s, 2H), 2,93 (q, *J* = 7,1, 4H), 0,94 (t, *J* = 7,1, 6H).

Ejemplo 301

[1169]

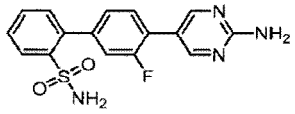


5-[3-Fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético

[1170] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 287** usando ácido 5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina y ácido (2-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil) borónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_2S$, 412,14; *m/z* encontrado, 413,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 1,2, 2H), 7,99 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,05 (s, 2H), 2,84 - 2,74 (m, 4H), 1,43 - 1,25 (m, 6H).

Ejemplo 302

[1171]

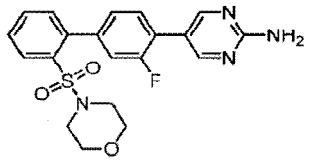


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1172] Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) a 4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]- 2 puro. sulfonamida (52 mg, 0,13 mmol). Después de 4 horas, la solución resultante se concentró a sequedad y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 59%) en forma de un sólido vítreo transparente. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{13}FN_4O_2S$, 344,07; *m/z* encontrado, 345,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 1,3, 2H), 8,05 (dd, *J* = 7,8. 1,4, 1H), 7,70-7,56 (m, 3H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 7,03 (s, 2H).

Ejemplo 303

[1173]

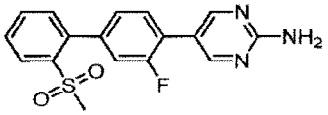


5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético

[1174] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 287** usando ácido 5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina y ácido (2-(morfolino-sulfonia)fenil) borónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_3S$, 414,12; *m/z* encontrado, 415,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, *J* = 1,3, 2H), 8,02 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 7,38 (dd, *J* = 11,8, 1,6, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 4H), 2,83 - 2,73 (m, 4H).

Ejemplo 304

[1175]

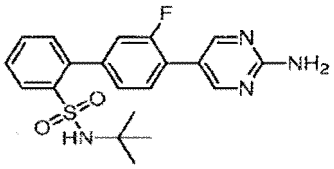


5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético

[1176] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 287** usando ácido 5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina y ácido (2-(metilsulfonil)fenil) borónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{14}FN_3O_2S$, 343,08; *m/z* encontrado, 344,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 1,3, 2H), 8,12 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,5, 1,2, 1H), 7,40 (dd, *J* = 11,7, 1,7, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 2,96 (s, 3H)).

Ejemplo 305

[1177]

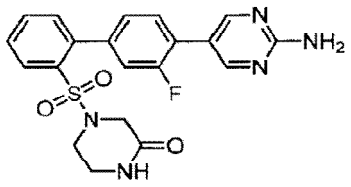


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-*N*-(*terc*-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1178] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 287** usando 5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina y (2-(N-(*terc*-butil)sulfamoíl)fenil) ácido borónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_2S$, 400,14; *m/z* encontrado, 401,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 2H), 8,06 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 7,5, 1,2, 1H), 7,33 (dd, *J* = 11,9, 1,5, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 1H), 1,03 (s, 9H)).

Ejemplo 306

[1179]

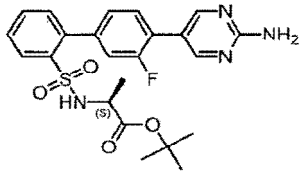


4-{(4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil]-2-il]sulfonil}piperazin-2-ona sal de ácido trifluoroacético

[1180] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-pirimidin-2-amina y 4-((2-bromofenil) sulfon)) piper-azin-2-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}FN_5O_3S$, 427,11; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (d, *J* = 0,7, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 6,07 (dd, *J* = 11,3, 4,9 1H), 5,92 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 5,82 (t, *J* = 1,8, 1H), 5,80 (dd, *J* = 5,4, 1,4, 1H), 1,81 (s, 2H), 1,63 (m, 4H).

Ejemplo 307

[1181]

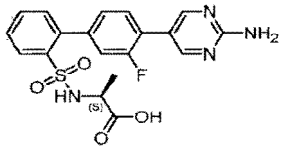


terc-Butil *N*-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-L-alaninato

[1182] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 571** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y propanato de (S)-*terc*-butil2-(2-bromofenilsulfonamido). MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{23}FN_4O_4S$, 472,16; *m/z* encontrado, 473,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (d, *J* = 1,1, 2H), 8,08 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 3,66 (q, *J* = 7,2, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,26 (d, *J* = 7,2, 3H).

Ejemplo 308

[1183]

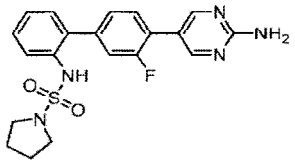


N-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-L-alanina

[1184] Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL) a una solución de *terc*-Butil N-{**[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifen-nilo-2-il]sulfonil**}-L -alaninato (80 mg, 0,17 mmol) en DCM (1 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la solución se concentró a sequedad y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 89%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}FN_4O_4S$, 416,10; *m/z* encontrado, 417,1 $[M+H]^+$ ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (s, 2H), 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 3,73 (q, *J* = 7,2, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,2, 3H).

Ejemplo 309

[1185]

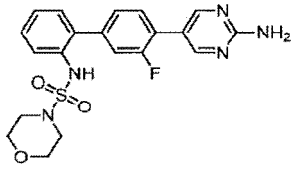


N-[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirrolidin-1-sulfonamida

[1186] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 571** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y N-(2-bromofenil)pirrolidin-1-sulfonamida MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O_2S$, 413,13; *m/z* encontrado, 414,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (s, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 2H), 7,24 - 7,22 (m, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 6,87 - 6,79 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,37 - 3,26 (m, 4H), 1,94 - 1,83 (m, 4H).

Ejemplo 310

[1187]

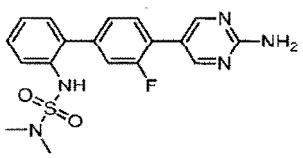


N-[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]morfolin-4-sulfonamida

[1188] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 571** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y N-(2-bromofenil)morfolina-4-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O_3S$, 429,13; *m/z* encontrado, 430,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (d, *J* = 1,2, 2H), 7,70 - 7,54 (m, 2H), 7,48 - 7,25 (m, 5H), 3,70 - 3,55 (m, 4H), 3,05 (dd, *J* = 5,7, 3,8, 4H).

Ejemplo 311

[1189]

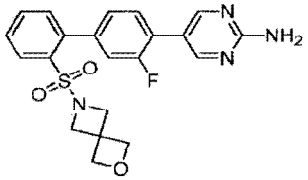


N-[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-*N,N*-dimetilsulfamida

[1190] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 571** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y N-(2-bromofenil)-N,N-dimetilsulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{18}FN_5O_2S$, 387,12; *m/z* encontrado, 388,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,82 (s, 6H).

Ejemplo 312

[1191]

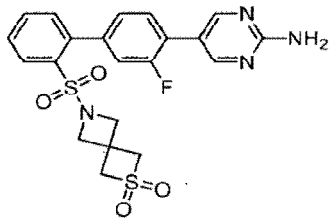


5-(2'-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilsulfonil)-3-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)pirimidin-2-amina

[1192] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 6-((2-bromofenil)sulfonil)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanos y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}FN_4O_3S$. 426,12; *m/z* encontrado, 426,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 2H), 8,05- 7,96 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,35- 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 4,51 (d, *J* = 1,3, 4H), 3,71 (d, *J* = 1,4, 4H).

Ejemplo 313

[1193]

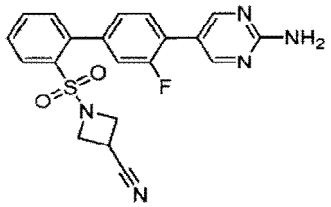


6-((4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-2-tia-6-azaspiro[3,3}heptan 2,2-dióxido

[1194] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 6-((2-bromofenil)sulfonil)-2-tia-6-azaspiro[3.3]heptano 2,2-dióxido y 5-(2)-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}FN_4O_4S_2$, 474,08; *m/z* encontrado, 474,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 - 8,50 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,05- 7,99 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,38 - 7,32 (dd, *J* = 11,8, 1,8, 1H), 7,31 - 7,26 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 6,90 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 3,76 (s, 4H).

Ejemplo 314

[1195]

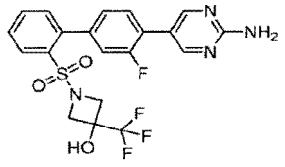


1-((4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)acetidin-3-carbonitril

[1196] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 1-((2-bromofenil)sulfonil)acetidina-3-carbonitril y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5). 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}FN_5O_2S$, 409,10; *m/z* encontrado, 409,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 2H), 8,08 - 8,00 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,65-7.58 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,38- 7,31 (d, *J* = 11,7, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 6,89 (s, 2H)), 3,96 - 3,87 (m, 2H), 3,68 - 3,59 (m, 3H).

Ejemplo 315

[1197]

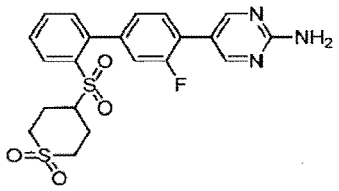


1-((4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-3-(trifluorometil)acetidin-3-ol

[1198] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 1-((2-bromofenil)sulfonil)-3-(trifluorometil)acetidin-3-ol y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}F_4N_4O_3S$, 468,09; *m/z* encontrado, 469,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 - 8,47 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,06 - 8,01 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (dd, *J* = 11,7, 1,8, 1H), 7,28 - 7,24 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 6,94 (s, 2H), 3,81 - 3,76 (d, *J* = 9,3, 2H), 3,71 - 3,66 (m, 2H)

Ejemplo 316

[1199]

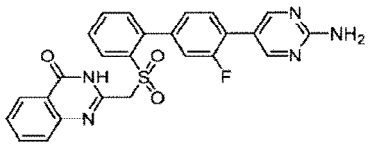


5-{2'-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil)-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina hidrocloruro

[1200] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y 4-((2 bromofenil)sulfonil) tetraahidrO_2H tiopirano 1,1 dióxido. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_3O_4S_2$, 461,09; *m/z* encontrado, 461,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 2H), 8,06 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,37 (d, *J* = 11,6, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,94 (s, 2H), 3,26 - 3,07 (m, 5H), 2,12 - 2,09 (m, 2H), 2,01 - 1,86 (m, 2H).

Ejemplo 317

[1201]

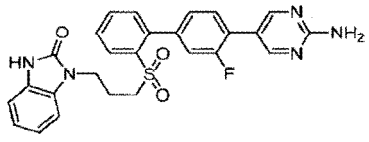


2-(((4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)metil)quinazolin-4(3H)-ona

[1202] El compuesto del título se preparó utilizando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y 2-(((2-bromofenil)sulfonil)metil)quinazolina-4(3H)-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{18}FN_5O_3S$, 487,11:m/z encontrado, 487,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,36 (s, 1H), 8,60 - 8,43 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,12 - 8,02 (dd, *J* = 8,0, 1,5, 1H), 7,96 - 7,89 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 784 - 7,71 (m, 2H), 7,66 - 7,42 (m, 4H), 7,42 - 7,22 (m, 3H), 6,91 (s, 2H), 4,37 (s, 2H)).

Ejemplo 318

[1203]



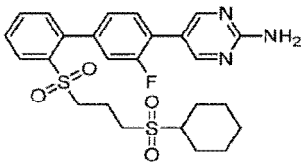
1-(3-((4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)propil)-1*H*-benxo[d]imidazol-2(3H)-ona

[1204] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin$_2$amina y 1-(3-((2-bromofenil)sulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{22}FN_5O_3S$, 503,14; *m/z* encontrado, 503,9 $[M+H]^+$. ^1H

RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,12 - 8,03 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,75- 7,66 (m, 1H), 7,45- 7,30 (m, 2H), 7,27 - 7,19 (d, *J* = 11,5, 1H), 7,09 - 6,88 (m, 6H), 3,79 - 3,72 (t, *J* = 6,5, 2H), 2,97 - 2,88 (dd, *J* = 9,7, 6,3, 2H), 1,79 - 1,68 (m, 2H).

Ejemplo 319

[1205]

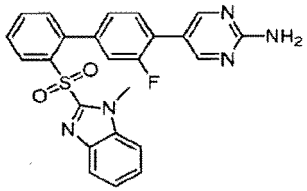


5-(2'-{[3-(Ciclohexilsulfonil)propil]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirimidin-2-amina

[1206] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 1-bromo-2-((3-(ciclohexilsulfonil)propil)sulfonil)benceno y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{28}FN_3O_4S_2$, 517,15; *m/z* encontrado, 518,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,59 - 8,51 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,20 - 8,14 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (dd, *J* = 7,7, 1,3, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 3,16 - 3,08 (t, *J* = 7,5, 2H), 3,08 - 3,01 (t, *J* = 7,3, 2H), 2,94 - 2,82 (m, 1H). 2,07 - 1,97 (m, 4H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,79 - 1,62 (d, *J* = 13,0, 1H), 1,48 - 1,35 (m, 2H), 1,35- 1,25 (m, 2H), 1,24 - 1,12 (m, 1H).

Ejemplo 320

[1207]

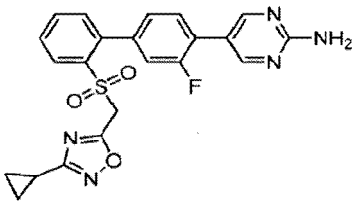


5-{3-Fluoro-2'-[(1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[1208] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-((2-bromofenil)sulfonil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol y 5-(2-flúor).-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{18}FN_5O_2S$, 459,12; *m/z* encontrado, 460,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,03 - 6,96 (dd, *J* = 7,8, 1,5, 1H), 6,88 - 6,86 (d, *J* = 1,4, 2H), 6,43 - 6,28 (m, 1,5, 2H), 6,15-6,09 (d, *J* = 8,2, 1H), 6,08 - 5,99 (m, 2H), 5,97 - 5,86 (m, 2H), 5,64 - 5,53 (m, 1H), 5,34 - 5,30 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 5,30 a 5,23 (dd, *J* = 11,3, 1,7, 1H), 2,22 (s, 3H).

Ejemplo 321

[1209]



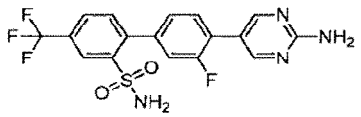
5-(2'-{[(3-(Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirimidin-2-amina

[1210] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando 5-(((2-bromofe-nilo)sulfonil)metil)-3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il))fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{18}FN_5O_3S$. 451,11; *m/z* encontrado, 452,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,85- 7,77 (dd, *J* = 8,2, 6,9, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,39 - 7,35 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,35- 7,31 (m, 1H), 2,05- 1,94 (m, 1H), 1,04-0,94 (m, 1H), 0,79 - 0,72 (m, 1H).

Ejemplo 322

[1211]

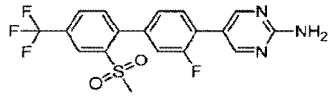


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida

[1212] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5- tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{12}F_4N_4O_2S$, 412,06; *m/z* encontrado, 413,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,56 - 8,53 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,43 - 8,40 (m, 1H), 7,98 - 7,92 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,63 - 7,58 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,37 - 7,35 (m, 1H), 7,35- 7,32 (m, 1H).

Ejemplo 323

[1213]

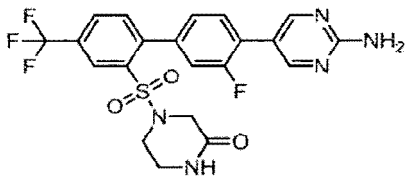


5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina

[1214] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 1-bromo-2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)benceno y 5-(2-Fluoro-4-(4). 4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{13}F_4N_3O_2S$, 411,07; *m/z* encontrado, 412,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,61 - 8,51 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,11 - 8,05 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,72 - 7,66 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,45- 7,35 (m, 2H), 2,89 (s, 3H).

Ejemplo 324

[1215]

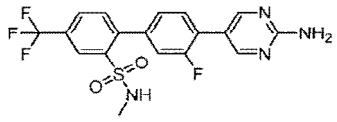


4-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-ona

[1216] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-((2-bromo-5-(trifluorometil)fenil)-sulfonil)piperazin-2-ona y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}F_4N_5O_3S$, 495,10; *m/z* encontrado, 496,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,70 - 8,61 (d, *J* = 1,2, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,10 - 8,03 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,71 - 7,64 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 3,17 - 3,12 (m, 2H).

Ejemplo 325

[1217]

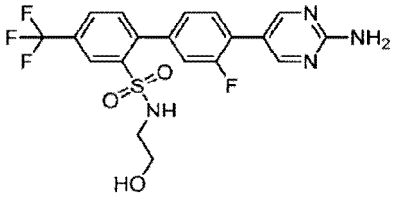


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-metil-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida

[1218] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-metil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5). 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{14}F_4N_4O_2S$, 426,08; *m/z* encontrado, 427,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,57 - 8,52 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,33 - 8,27 (m, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,66 - 7,60 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 326

[1219]

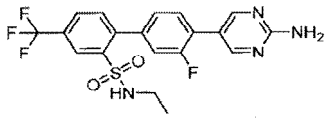


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxietil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida

[1220] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)benceno-sulfonamida y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}F_4N_4O_3S$, 456,09; *m/z* encontrado, 457,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,57 - 8,53 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,38 - 8,35 (m, 1H), 8,00 - 7,96 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,63-7.60 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,38 - 7,36 (dd, *J* = 6,1, 1,6, 1H), 7,36 - 7,34 (m, 1H), 3,51 - 3,45 (t, *J* = 5,9, 2H), 2,95- 2,86 (t, *J* = 5,9, 2H).

Ejemplo 327

[1221]

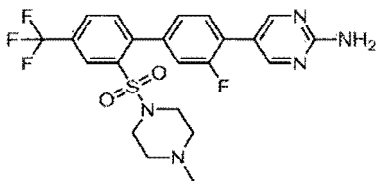


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-*N*-etilo-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida

[1222] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-etil-5-(trifluorormetil)bencenosulfonamida y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5). 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}F_4N_4O_2S$, 440,09; *m/z* encontrado, 441,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,56 - 8,53 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,34 - 8,31 (m, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,63-7.59 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,36 - 7,34 (dd, *J* = 7,1, 1,6, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 1H), 2,97 - 2,71 (q, *J* = 7,2, 2H), 1,15- 0,84 (t, *J* = 7,2, 3H).

Ejemplo 328

[1223]

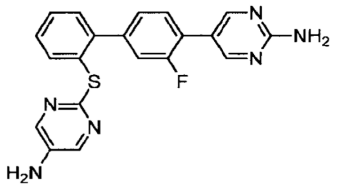


5-[3-Fluoro-2'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina

[1224] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 1-((2-bromo-5-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-metilpiperazin y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}F_4N_5O_2S$. 495,14:*m/z* encontrado, 496,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,63 - 8,61 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,40 - 8,37 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 1H), 7,70 - 7,67 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,83 - 2,53 (br m, 8H).

Ejemplo 329

[1225]

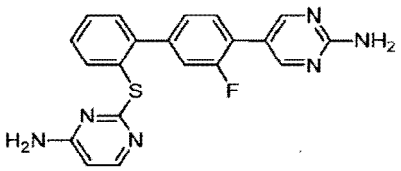


5-[2'-[(5-Aminopirimidin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de formato

[1226] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 213** utilizando 4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-tiol y 5-Amino-2-cloropirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6S$, 390,11; *m/z* encontrado, 391,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,95 (s, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,55- 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 6,89 (s, 2H), 5,45 (s, 2H).

Ejemplo 330

[1227]

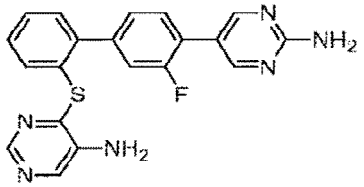


5-[2'-[(4-Aminopirimidin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de formato

[1228] El compuesto del título se preparó utilizando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 213** 4'-(2-amino-pirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-tiol y 4-amino-2-cloropirimidin. MS (ESI): masa calc. Para $C_{20}H_{15}FN_6S$, 390,11; *m/z* encontrado, 390,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,80 (d, *J* = 5,8, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 6,90 - 6,88 (m, 4H), 6,11 (d, *J* = 5,8, 1H).

Ejemplo 331

[1229]

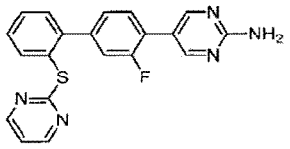


5-[2'-[(5-Aminopirimidin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de formato

[1230] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 213** utilizando 4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-tiol y 5-Amino-4-cloropirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6S$, 390,11; *m/z* encontrado, 391,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 3H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 6,89 (s, 2H), 5,44 (s, 2H).

Ejemplo 332

[1231]

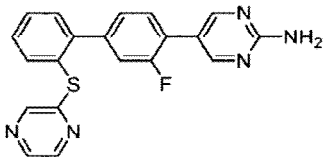


5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-ilsulfanil]bifenil-4-il]pirimidin-2-amina hidrocloruro

[1232] El compuesto del título se preparó utilizando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 213** utilizando 4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-tiol y 2-cloropirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{14}FN_5S$, 375,10; *m/z* encontrado, 375,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 2H), 8,56 (d, *J* = 4,9, 2H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,55- 7,48 (m, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,23 (s, 2H).

Ejemplo 333

[1233]

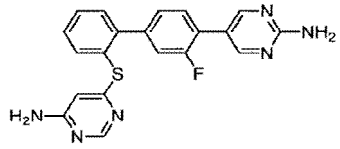


5-[3-Fluoro-2'-(pirazin-2-ilsulfanil]bifenil-4-il]pirimidin-2-amina hidrocloruro

[1234] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 213** utilizando 4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-tiol y 2 -cloropirazin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{14}FN_5S$, 375,10; *m/z* encontrado, 375,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 - 8,57 (m, 2H), 8,41 (dd, *J* = 2,5, 1,6, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 11,8, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,01 (s, 2H).

Ejemplo 334

[1235]

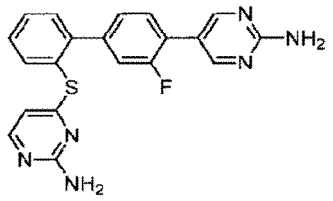


5-[2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de formato

[1236] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 213** utilizando 4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-**[1,1'-bifenio)]-2-**tiol y 4-amino-6-cloropirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6S$, 390,11; *m/z* encontrado. 390,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 3H), 7,29 (dd, *J* = 11,9, 1,5, 1H), 7,25 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,78 (s, 2H), 5,78 (d, *J* = 0,9, 1H).

Ejemplo 335

[1237]

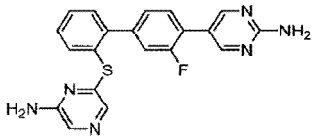


4-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorofenil-2-il]sulfonil}pirimidin-2-amina sal de formato

[1238] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 213** utilizando 4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-tiol y 2 -amino-4-cloropirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6S$, 390,11; *m/z* encontrado, 390,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 1,3, 2H), 7,90 (d, *J* = 5,3, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 3H), 7,30 (dd, *J* = 11,8, 1,6. 1H), 7,25 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,64 (s, 2H), 5,86 (d, *J* = 5,3. 1H).

Ejemplo 336

[1239]

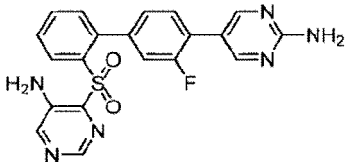


5-{2'-[(6-Aminopirimidin-2-il)sulfonil]-3-fluorofenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato

[1240] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-tiol y 2 -amino-6-cloropirazin. MS (ESI): masa calc. Para $C_{20}H_{15}FN_6S$, 390,11; *m/z* encontrado, 391,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 1,3, 2H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,59-7.51 (m, 3H), 7,49 - 7,46 (m, 2H), 7,31 (dd, *J* = 11,9, 1,5, 1H). 7,26 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,57 (s, 2H).

Ejemplo 337

[1241]

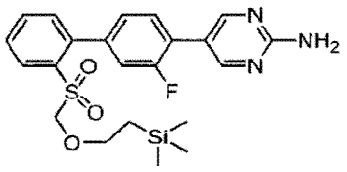


5-{2'-[(5-Aminopirimidin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina hidrocloruro

[1242] A una solución de 5-{2'-**[(5-Aminopirimidin-4-il)sulfonil]-**3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina (200 mg, 0,51 mmol) en MeCN/DCM/H_2O (5 ml/5 ml/5 mL) se agregaron $NaIO_4$ (326 mg, 1,50 mmol) y $RuCl_3$ (16 mg, 0,075 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, luego se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificaron por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6O_2S$, 422,10; *m/z* encontrado, 423,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 2H), 8,30 - 8,25 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 9,5, 2H), 6,29 (s, 2H).

Ejemplo 338

[1243]

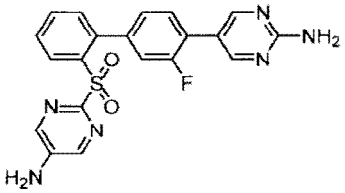


5-[3-Fluoro-2'-({[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}sulfonil)bifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato

[1244] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 337** utilizando 5-**[3-Fluoro-2'-({[2-(trimetilsililo)-etoxi]metil**}-sulfonil)-bifenil-4-il]pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{26}FN_3O_3SSi$, 459,14; *m/z* encontrado, 460,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 2H), 8,19 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 0,87 - 0,76 (m, 2H), 0,08 (s, 9H).

Ejemplo 339

[1245]

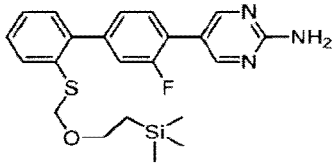


5-{2'-[(5-Aminopirimidin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina hidrocloruro

[1246] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 337** utilizando 5-{2'-[(5-Aminopirimidin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6O_2S$, 422,10; *m/z* encontrado, 423,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 2H), 8,34 (dd, *J* = 7,7, 1,5, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,3, 1,4, 1H), 6,93 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 6,88 (dd, *J* = 11,5, 1,5, 1H).

Ejemplo 340

[1247]

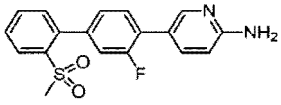


5-[3-Fluoro-2'-({[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}sulfanil)bifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[1248] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando un 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y (2-(((2-bromofenil)tio)metoxi)etil)trimetilsilano. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{26}FN_3OSSi$, 427,16; *m/z* encontrado, 428,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,69 (dd, *J* = 7,7, 1,1, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,34 - 7,15 (m, 5H), 4,86 (s, 2H), 3,60 - 3,47 (m, 2H), 0,88 - 0,76 (m, 2H), 0,06 (s, 9H)

Ejemplo 341

[1249]



5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil-4-il}piridin-2-amina

Paso A: 5-(4-cloro-2-fluorofenil)piridin-2-amina.

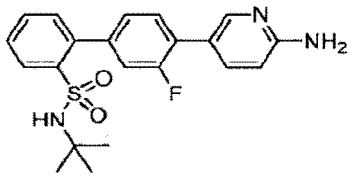
[1250] Ácido 4-cloro-2-fluorobencenoborónico sólido (10,0 g, 57,4 mmol), 2-amino-5-bromopiridina (9.92 g, 57,4 mmol), paladio(II)trifluoroacetato (0,381 g, 1,15 mmol) y trifenilfosfina (0,602 g, 2,29 mmol) se combinaron en un matraz de 1 l bajo nitrógeno, luego se agregaron tolueno (150 mL), EtOH (150 mL) y 2 M Na_2CO_3 (100 mL). La mezcla se roció con nitrógeno durante 30 minutos usando un tubo de dispersión de gas, luego se calentó a 80 °C durante 20 horas con agitación vigorosa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 mL) y se transfirió a un embudo de decantación. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con un volumen igual de EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a FCC para proporcionarR_5-(4-cloro-2-fluorofenil)piridin-2-amina (9,10 g, 71%). MS (CI): masa calc. para $C_{11}H_8CFN_2$, 222,04; *m/z* encontrado, 223,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 - 8,22 (s, 2H), 8,22 - 8,18 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,48 - 7,38 (m, 1H). 7,16 - 7,06 (d, *J* = 9,3, 1H).

Paso B: 5-(3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1.1'-bifenil]-4-il)piridin-2-amina.

[1251] 5-(4-Cloro-2-fluorofenil)piridin-2-amina (100 mg, 0,449 mmol), ácido 2-(metilsulfonil)fenilborónico (112 mg, 0,561 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino) Se colocaron -2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil)]paladio (II) (33 mg, 0,045 mmol) en un tubo de reacción sellable. bajo nitrógeno. Se agregaron THF (2 mL, rociado con nitrógeno) y K_3PO_4 (2 mL, 0,5 M rociado con nitrógeno), y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 16 horas con agitación vigorosa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con 2 M K_2CO_3, luego se secó y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a FCC para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 29%). EM (CI): masa calc. para $C_{18}H_{15}FN_2O_2S$, 342,08; *m/z* encontrado, 343,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 - 8,31 (s, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 6,64 - 6,59 (m, 1H), 4,66 - 4,51 (s, 2H), 2,81 - 2,69 (s, 2H).

Ejemplo 342

[1252]

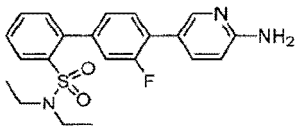


4'-(6-Aminopiridin-3-il)-*N*-(*terc*-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[1253] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 34**1, usando ácido (2-(N-(*terc*-butil)sulfamoíl)fenil) borónico en el Paso B. MS (CI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_3O_2S$, 399,14; *m/z* encontrado, 400,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 - 8,13 (s, 1H), 8,10 - 8,03 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 3H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,40 - 7,36 (d, *J* = 7,4, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 6,94 - 6,89 (s, 1H), 6,60 - 6,52 (d, *J* = 8,6, 1H), 6,24 - 6,11 (s, 2H), 1,07 - 0,99 (s, 9H).

Ejemplo 343

[1254]



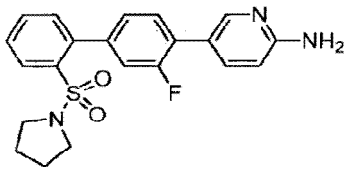
4'-(6-Aminopiridin-3-il)-*N,N*-dietil-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[1255] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 34**1, usando ácido (2-(N, N-dietil-sulfamoíl)fenil) borónico en el Paso B. MS (CI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_3O_2S$, 399,14; *m/z* encontrado, 400,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 - 8,22 (d, *J* = 1,9, 1H), 8,18 - 8,12 (d, *J* = 9,3, 1H), 8,12 - 7,88 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (dd, *J* = 7,5, 1,1, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m,

1H), 7,09 - 7,04 (d, *J* = 9,2, 1H), 2,99 - 2,90 (m, 3H), 1,00 - 0,90 (m, 4H).
El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en

Ejemplo 344

[1256]

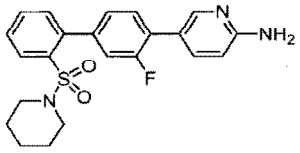


5-[3-Fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il}piridin-2-amina

[1257] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 34**1, usando (2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)ácido borónico en el Paso B. MS (CI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_3O_2S$, 397,13; *m/z* encontrado, 398,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 - 8,11 (m, 4H), 8,01 - 7,95 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,35- 7,30 (m, 1H), 7,15- 7,10 (d, *J* = 9,3, 1H), 2,99 - 2,80 (m, 4H), 1,77 - 1,62 (m, 4H).

Ejemplo 345

[1258]

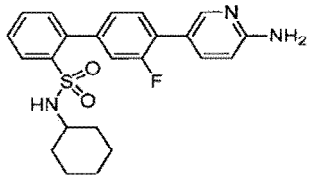


5-[3-Fluoro-2'-(piperidin-1-ilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il}piridin-2-amina

[1259] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 34**1, usando ácido (2-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil) borónico en el Paso B. MS (CI): masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_3O_2S$, 411,14; *m/z* encontrado, 412,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 - 8,16 (m, 4H), 8,02 - 7,96 (m, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,35- 7,29 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (d, *J* = 9,3, 1H), 2,86 - 2,74 (m, 4H), 1,45- 1,27 (m, 6H).

Ejemplo 346

[1260]



4'-(6-Aminopiridin-3-il)-*N,N*-dietil-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

Paso A: (4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-Fluorofenil)ácido borónico.

[1261] 5-(4-Cloro-2-fluorofenil)piridin-2-amina (2,0 g, 9,0 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,9 g, 11,0 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,14 g, 0,18 mmol) y KOAc (2,7 g, 27 mmol) se combinaron en un recipiente de reacción sellable bajo nitrógeno, y luego se trata con 1,4-dioxano anhidro (100 mL, rociado con nitrógeno). Se selló el recipiente y luego se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió HCl (1 m, 50 mL)

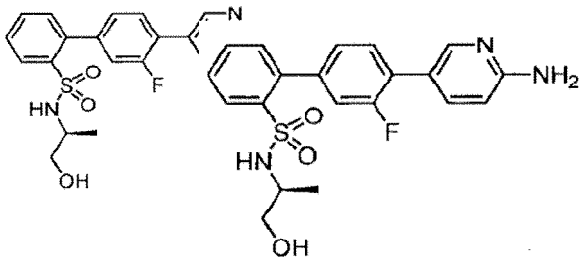
y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL) y se recogió la fase acuosa. La fase orgánica se extrajo con 1M HCl (2 x 75 mL). Las fases acuosas combinadas se enfriaron en un baño de hielo y el pH se ajustó a aprox. 7 utilizando bicarbonato de sodio sólido. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó bien con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (2,1 g, 98%). EM (CI): masa calc. para $C_{11}H_{10}BFN_2O_2$, 232,08; *m/z* encontrado, 233,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 - 8,20 (s, 2H), 8,18 - 8,13 (s, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H). 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 6,84 - 6,57 (m, 3H).

Paso B: 4'-(6-Aminopiridin-3-il)-N-ciclohexil-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida.

[1262] Una mezcla de (4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-Fluorofenil)ácido borónico (75 mg, 0,32 mmol), 2-bromo-N-cicloohexilbencenosulfonamida (0,11 g, 0,36 mmol), cloruro de 1,1'-bis[di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (11 mg, 0,016 mmol), K_2CO_3 (2 M, 1,6 mL, rociado con nitrógeno) y THF (2 mL, rociado con nitrógeno) fueron combinados en un recipiente cerrado bajo nitrógeno. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se diluyó con EtOAc. La fase acuosa se eliminó y la capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a FCC para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 11%). MS (CI): masa calc. para $C_{23}H_{24}FN_3O_2S$, 425,16; *m/z* encontrado, 426,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 - 8,14 (s, 1H), 8,05-7,96 (m, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 3H), 7,55- 7,47 (m, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 6,59 - 6,52 (d, *J* = 8,6, 1H), 6,23 - 6,11 (s, 2H), 2,83 - 2,69 (d, *J* = 7,4, 1H), 1,68 - 1,52 (m, 4H), 1,49 - 1,38 (s, 1H), 1,19 - 0,92 (m, 6H).

Ejemplo 347

[1263]

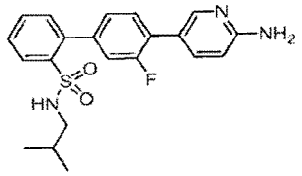


(*S*)-4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-*N*-(1-hidroxipropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[1264] Una mezcla de ácido (4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-Fluorofenil) borónico (100 mg, 0,43 mmol), (S)-2-bromo-N-(1-hidroxipropanol)-2-il)bencenosulfonamida (160 mg, 0,54 mmol), $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (18 mg, 0,022 mmol), K_2CO_3 (340 mg, 2,4 mmol) y DMSO (3 mL) se rociaron con nitrógeno, luego El recipiente de reacción se selló y se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se filtró y se sometió a purificación por HPLC para proporcionar el compuesto del título. MS (CI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_3O_3S$, 401,12; *m/z* encontrado, 402,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 - 7,93 (m, 5H). 7,72 - 7,57 (m, 3H), 7,42 - 7,25 (m, 4H), 7,11 - 7,04 (d, *J* = 9,2, 1H), 3,34 - 3,25 (s, 1H), 3,18 - 3,00 (m, 2H), 1,00 - 0,91 (d, *J* = 6,5, 3H).

Ejemplo 348

[1265]

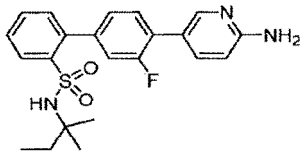


4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-*N-iso*-butil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[1266] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 347** utilizando 2-bromo-N-iso-butilbencenosulfonamida. MS (CI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_3O_2S$, 399,14; *m/z* encontrado, 400,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 - 8,19 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,18 - 8,11 (d, *J* = 9,2, 1H), 8,08 - 7,79 (m, 3H), 7,72 - 7,53 (m, 4H), 7,43 - 7,30 (m, 3H), 7,08 - 7,00 (d, *J* = 9,2, 1H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 1,66 - 1,56 (m, 1H), 0,82 - 0,75 (d, *J* = 6,7, 6H).

Ejemplo 349

[1267]

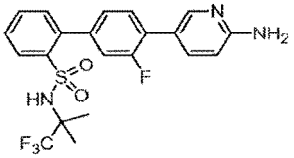


4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-*N*-(*terc*-pentil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[1268] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 347** utilizando 2-bromo-N-(terc-pentil)bencenosulfonamida. EM (CI): masa calc. para $C_{22}H_{24}FN_3O_2S$, 413,16; *m/z* encontrado, 414,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 - 8,19 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,19 - 8,11 (d, *J* = 9,0, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 1H), 8,05-7,79 (s, 2H), 7,69 - 7,57 (m, 3H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 7,09 - 7,02 (d, *J* = 9,2, 1H), 6,98 - 6,91 (s, 1H), 1,48 - 1,36 (m, 2H), 1,04 - 0,91 (s, 6H), 0,79 - 0,67 (m, 3H).

Ejemplo 350

[1269]

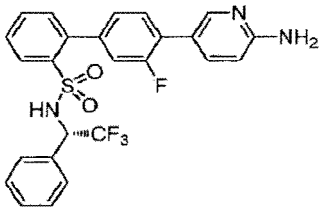


4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-*N*-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[1270] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 347** utilizando 2-bromo-N-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (CI): masa calc. para $C_{21}H_{19F4}N_3O_2S$, 453,11; *m/z* encontrado, 454,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 - 8,19 (m, 2H), 8,17 - 8,11 (d, *J* = 9,1, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 8,03 - 7,80 (s, 2H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,07 - 7,00 (d, *J* = 9,2, 1H), 1,29 - 1,17 (s, 6H).

Ejemplo 351

[1271]

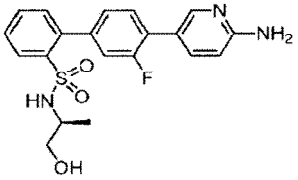


(*S*)-4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-*N*-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[1272] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 347** usando (S)-2-bromo-N-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)bencenosulfonamida. EM (CI): masa calc. para $C_{25}H_{19}F_4N_3O_2S$, 501,11; *m/z* encontrado, 502,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 - 9,24 (d, *J* = 10,1, 1H), 8,24 - 8,20 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,20 - 8,11 (d, *J* = 9,2, 1H), 8,11 - 7,90 (s, 2H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 7,29 - 7,24 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 7,15- 7,03 (m, 3H), 5,22 - 4,90 (m, 1H).

Ejemplo 352

[1273]

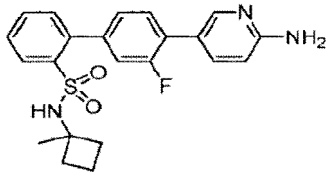


(*R*)-4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-*N*-(1-hidroxipropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[1274] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 34**7 usando (R)-2-bromo-N-(1-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (CI): masa calc. para $C_{23}H_{20}FN_3O_3S$, 401,12; *m/z* encontrado, 402,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 - 8,20 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,19 - 8,11 (d, *J* = 9,2, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 1H), 8,05- 7,84 (s, 2H), 7,72 - 7,58 (m, 3H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,35- 7,27 (m, 2H), 7,08 - 7,02 (d, *J* = 9,2, 1H), 5,05- 4,29 (m, 1H), 3,34 - 3,27 (dd, *J* = 10,3, 5,0, 1H), 3,14 - 3,02 (m, 2H), 1,00 - 0,93 (d, *J* = 6,5, 3H).

Ejemplo 353

[1275]

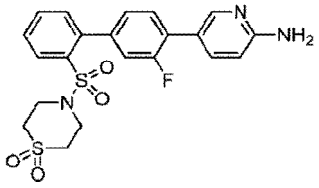


4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-*N*-(1-metilciclobutil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[1276] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 34**7 utilizando 2-bromo-N-(1-metilciclobutil)bencenosulfonamida. MS (CI): masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_3O_2S$, 411,14; *m/z* encontrado, 412,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 - 8,20 (s, 1H), 8,20 - 8,15 (d, *J* = 9,5, 1H), 8,15- 7,90 (m, 3H), 7,70 - 7,58 (m, 3H), 7,55- 7,51 (s, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 3H), 7,10 - 7,05 (d, *J* = 9,2, 1H), 2,15- 2,05 (m, 2H), 1,71 - 1,51 (m, 4H), 1,26 - 1,18 (s, 3H).

Ejemplo 354

[1277]

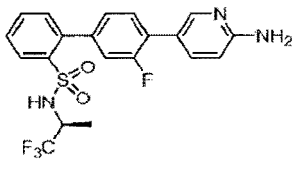


4-((4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)tiomorfolin 1,1-dióxido

[1278] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 34**7 utilizando 4-((2-bromofenil)sulfonil)tiomorfolina 1,1-dióxido. MS (CI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_3O_4S_2$, 461,09; *m/z* encontrado, 462,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 - 8,21 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,20 - 8,14 (d, *J* = 9,1, 1H), 8,13 - 7,88 (m, 3H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,10 - 7,02 (d, *J* = 9,2, 1H), 3,12 - 3,04 (m, 4H), 3,34 - 3,26 (m, 4H).

Ejemplo 355

[1279]



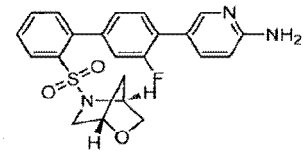
(*S*)-4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-*N*-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[1280] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 34**7 usando (S)-2-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (CI): masa calc. para $C_{20}H_{17}F_4N_3O_2S$. 439,10; *m/z*

encontrado, 440,1 [M+H] '. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 - 8,49 (d, *J* = 8,9, 1H), 8,26 - 8,20 (s, 1H), 8,20 - 8,12 (d, *J* = 9,5, 1H), 8,09 - 7,82 (m, 3H), 7,74 - 7,59 (m, 3H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,09 - 7,01 (d, *J* = 9,1, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 1,22 - 1,11 (d, *J* = 7,0, 3H).

Ejemplo 356

[1281]

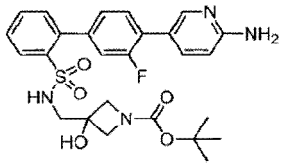


5-(2'-((1*S*,4*S*)-2-Oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-ilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-amina

[1282] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 34**7 usando (1S, 4S)-5-((2-bromofenil)sulfonil)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano. EM (CI): masa calc. para $C_{22}H_{20}FN_3O_3S$, 425,12; *m/z* encontrado, 426,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 - 8,23 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,20 - 8,15 (d, *J* = 9,2, 1H), 8,15- 7,89 (m, 3H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 1H). 7,10 - 7,03 (d, *J* = 9,2, 1H), 4,53 - 4,47 (s, 1H), 4,01 - 3,96 (s, 1H), 3,63 - 3,30 (m, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 2H), 1,72 - 1,61 (d, *J* = 10,0, 1H), 1,47 - 1,36 (m, 1H).

Ejemplo 357

[1283]

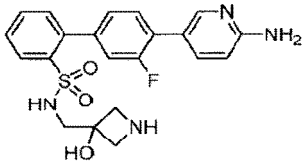


terc-Butil 3-((4'-(6-aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ilsulfonamido)metil)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato

[1284] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 34**7 usando 3-((2-bromofenilsulfonamido)metil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de *terc*-butil. MS (CI): masa calc. para $C_{26}H_{29}FN_4O_5S$, 528,18; *m/z* encontrado, 529,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 - 8,21 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,20 - 8,13 (d, *J* = 9,4, 1H), 8,11 - 7,86 (m, 3H), 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,44 - 7,31 (m, 3H), 7,09 - 7,02 (d, *J* = 9,1, 1H), 3,79 - 3,73 (m, 2H), 3,55- 3,52 (m, 2H), 2,93 - 2,86 (d, *J* = 6,5, 2H), 1,40 - 1,28 (s, 9H).

Ejemplo 358

[1285]

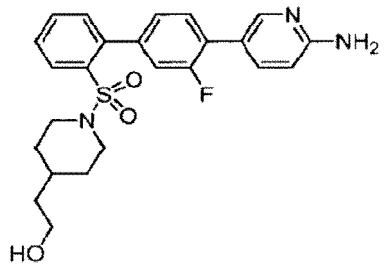


4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-*N*-((3-hidroxiacetidin-3-il)metil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[1286] Se mantuvo una mezcla de *terc*-Butil 3-((2-bromofenilsulfonamido)metil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato (15 mg, 0,028 mmol), TFA (1 mL) y MeOH (1 mL) a Ta durante 2 horas, luego se concentra a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (8,0 mg, 52%) MS (CI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_3S$, 428,13; *m/z* encontrado, 429,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 - 8,70 (s, 1H), 8,68 - 8,52 (s, 1H), 8,26 - 8,19 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,13 - 8,03 (d, *J* = 7,4, 1H), 8,01 -7,94 (m, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,64 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,05- 6,91 (d, *J* = 8,8, 1H), 6,33 - 6,17 (s, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 2H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 3,05- 3,00 (d, *J* = 6,5, 2H).

Ejemplo 359

[1287]

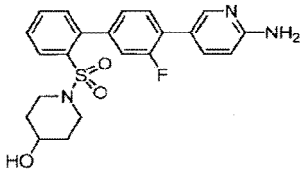


2-(1-((4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-4-il)etanol

[1288] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 34**7 utilizando 2-(1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-4-il)etanol. MS (CI): masa calc. para $C_{24}H_{28}FN_3O_3S$, 455,17; *m/z* encontrado, 456,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 - 8,20 (d, *J* = 2,2, 1H), 8,17 - 8,09 (d, *J* = 9,1, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 3,37 - 3,36 (m, 5H), 7,97 - 7,78 (s, 2H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,30 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,07 - 6,99 (d, *J* = 9,2, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 3H), 3,25- 3,21 (d, *J* = 12,3, 2H), 2,43 - 2,34 (m, 2H), 1,59 - 1,50 (d, *J* = 10,7, 2H), 1,45- 1,31 (s, 1H), 1,31 - 1,20 (m, 2H), 0,89 - 0,78 (m, 2H).

Ejemplo 360

[1289]

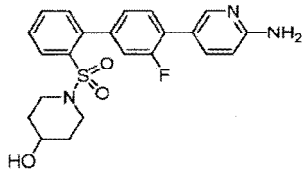


1-((4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-4-ol

[1290] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 34**7 utilizando 1-((2-bromofonilo)sulfonil)piperidin-4-ol. MS (CI): masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_3O_3S$, 427,14; *m/z* encontrado, 428,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 - 8,22 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,19 - 8,15 (d, *J* = 9,4, 1H), 8,14 - 7,92 (m, 3H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,65- 7,60 (m, 1H), 7,45- 7,40 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 7,40-7.35 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (d, *J* = 9,2, 1H), 3,54 - 3,52 (m, 2H), 3,09 - 3,01 (m, 2H), 2,69 - 2,61 (m, 2H), 1,64 - 1,53 (m, 2H), 1,28 - 1,17 (m, 2H).

Ejemplo 361

[1291]

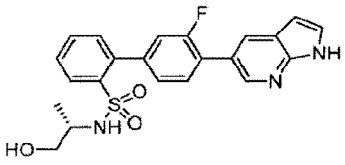


1-((4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanol

[1292] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 34**7 usando (1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-4-il)metanol. MS (CI): masa calc. para $C_{23}H_{24}FN_3O_3S$, 441,15; *m/z* encontrado, 442,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 - 7,94 (m, 5H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,45- 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,10 - 7,04 (d, *J* = 9,2, 1H), 3,29 - 3,24 (d, *J* = 12,4, 2H), 3,19 - 3,14 (d, *J* = 6,3, 2H), 2,45- 2,36 (m, 2H), 1,60 - 1,52 (d, *J* = 10,7, 2H), 1,41 - 1,29 (s, 1H), 0,94 - 0,78 (m, 2H).

Ejemplo 362

[1293]

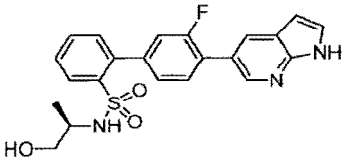


3'-Fluoro-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-4'-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida

[1294] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin y (S)-2-bromo-N-(1-hidroxipropan-2-il)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{20}FN_3O_3S$, 425,12; *m/z* encontrado, 426,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,57 (s, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 2H), 7,95- 7,85 (m, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 4H), 7,29 (d, *J* = 7,8, 1H), 6,54 - 6,49 (m, 1H), 5,92 (d, *J* = 6,7, 1H), 3,64 - 3,51 (m, 1H), 3,47 - 3,34 (m, 2H), 2,34 (s, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,5, 3H).

Ejemplo 363

[1295]

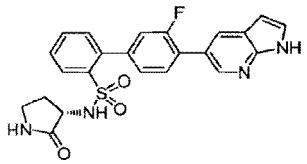


3'-Fluoro-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-4'-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida

[1296] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin y (R)-2-bromo-N-(1-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{20})$ FN_3O_3S, 425,12; *m/z* encontrado, 426,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,65 (s, 1H), 8,30 - 8,19 (m, 2H), 7,93 - 7,84 (m, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 4H), 7,27 (d, *J* = 7,8, 1H), 6,56 - 7,47 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 6,5, 1H), 3,57 (t, *J* = 7,0, 1H), 3,49 - 3,32 (m, 2H), 2,41 (s, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,4, 3H).

Ejemplo 364

[1297]

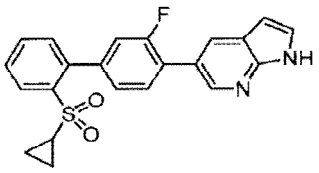


3'-Fluoro-*N*-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-4'-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida

[1298] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin y (S)-2-bromo-N-(1-hidroxipropan-2-il)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{19}FN_4O_3S$, 450,12; *m/z* encontrado, 451,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ Complejo debido a la presencia de múltiples conformaciones en la escala de tiempo de RMN, picos enumerados solo para fines de identificación: δ 9,35 (s), 9,23 (s), 8,51-8,42 (m), 8,41-8,31 (m), 8,24-8,17 (m), 8,13-8,00 (m), 7,68-7.61 (m), 7,59-7,49 (m), 7,46-7,38 (m), 7,38 - 7,29 (m), 6,57- 6,51 (m), 6,38 (s), 6,13 (s), 6,05 (s), 5,68 (s), 3,69-3,57 (m), 3,40 - 3,18 (m), 2,61 - 2,48 (m), 2,25- 1,96 (m).

Ejemplo 365

[1299]

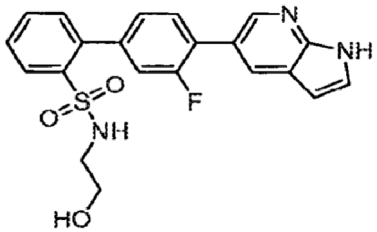


5-[2'-(Ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin

[1300] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin y 1-bromo-2-(ciclopropilsulfonil)benceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{17}FN_2O_2S$, 392,10; *m/z* encontrado, 393,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (s, 1H), 8,62 - 8,52 (m, 1H), 8,24 - 8,12 (m, 2H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H)), 7,45- 7,31 (m, 4H), 6,64-6,55 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 1,18 - 1,08 (m, 2H), 0,93 - 0,82 (m, 2H).

Ejemplo 366

[1301]

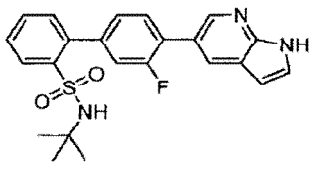


3'-Fluoro-*N*-(2-hidroxietil)-4'-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida

[1302] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin y 3'-fluoro-N-(2-hidroxietil) 4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}FN_3O_3S$, 411,11; *m/z* encontrado, 412,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,44 - 8,41 (m, 1H), 8,24 - 8,21 (m, 1H), 8,14 - 8,05 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,46 - 7,44 (d, *J* = 3,5, 1H), 7,44 - 7,41 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 7,36 - 7,34 (dd, *J* = 3,8, 1,7, 1H), 7,34 - 7,31 (dd, *J* = 7,3, 1,4, 1H), 6,59 - 6,55 (d, *J* = 3,5, 1H), 3,52 - 3,47 (t, *J* = 5,9, 2H), 2,92 - 2,87 (t, *J* = 5,9, 2H).

Ejemplo 367

[1303]

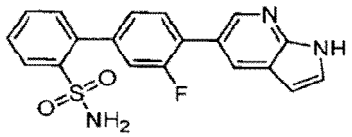


N-terc-Butil-3'-fluoro-4'-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida

[1304] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** utilizando 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{22}FN_3O_2S$, 423,14; *m/z* encontrado, 424,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,56 - 8,45 (m, 2H), 8,18 - 8,11 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 3H), 7,44 - 7,35 (m, 3H), 6,76 - 6,69 (d, *J* = 3,5, 1H), 1,09 (s, 9H).

Ejemplo 368

[1305]

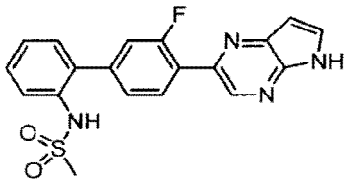


3'-Fluoro-4'-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida

[1306] El compuesto del título se preparó formando N-*terc*-butil-3'-fluoro-4'-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)bifenil-2-sulfonamida y luego eliminando la grupo butil disolviendo la N-*terc*-butil-3'-fluoro-4'-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida en bruto en 1 mL de ácido trifluoroacético y calentándolo a 60 °C durante 2 horas, después de lo cual la reacción se enfrió, se concentró a sequedad y se purificó usando FCC. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$, 367,08; *m/z* encontrado, 368,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 8,17 - 8,12 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,47 - 7,44 (d, *J* = 3,5, 1H), 7,44 - 7,40 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 6,60 - 6,56 (d, *J* = 3,5, 1H).

Ejemplo 369

[1307]



N-[3'-Fluoro-4'-(5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-il]metanosulfonamida

Paso A: 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin.

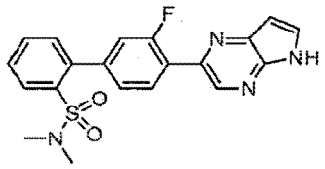
[1308] A un recipiente de 150 mL con tapón de rosca bajo nitrógeno se añadió 5-bromo-4,7-diazaindol (1,0 g, 5,05 mmol), ácido 4-bromo-2-fluorofenil borónico (1,33 g, 6,06 mmol), $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (0,2 g, 0,24 mmol), K_2CO_3 (2,09 g, 15,2 mmol), 1,4-dioxano (35 mL) y agua (13 mL). La mezcla se roció con nitrógeno durante 10 minutos, el recipiente se tapó y la reacción se calentó a 95 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió luego a ta, se diluyó con acetato de etil (200 mL) y se lavó con agua (1 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC dando El compuesto del título (515 mg, 35%). MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_7BrFN_2$, 290,98; *m/z* encontrado, 292,0 $[M+H]^+$.

Paso B:

[1309] A una mezcla de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin (50 mg, 0,17 mmol), N-(2-(4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-metano-sulfonamida (61 mg, 0,21 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (6,7 mg, 0,009 mmol) en un vial de microondas se añadieron acetonitril (2,0 mL) y se saturaron. $NaHCO_3$ (2,0 mL). El vial se roció con nitrógeno durante 5 minutos y luego se calentó a 110 °C durante 90 minutos a través de microondas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etil (50 mL), se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC dando El compuesto del título (45 mg, 69%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{15}FN_4O_2S$, 382,09; *m/z* encontrado, 383,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,38 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,7, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 2 H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 1H), 2,93 (s, 3H).

Ejemplo 370

[1310]

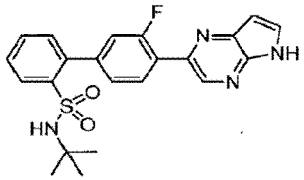


3'-Fluoro-*N,N*-dimetil-4'-(5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida

[1311] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando *N,N*-dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{17}FN_4O_2S$, 396,11; *m/z* encontrado, 397,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,57 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,15- 8,04 (m, 2H), 7,69 - 7,59 (m, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 3H), 6,81 - 6,74 (m, 1H), 2,48 (s, 6H).

Ejemplo 371

[1312]

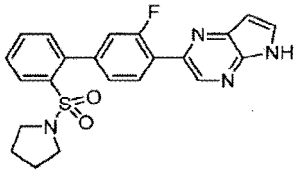


N-*terc*-Butil-3'-fluoro-4'-(5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida

[1313] El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando (2-(N-(*terc*-butil)sulfamoíl)fenil)ácido borónico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2S$, 424,14; *m/z* encontrado, 425,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,13 - 8,04 (m, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,74 - 7,55 (m, 2H), 7,47 - 7,32 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 3,6, 1H), 1,04 (s, 9H).

Ejemplo 372

[1314]

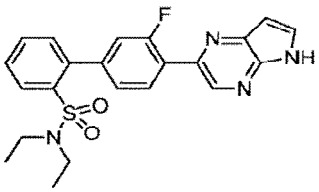


2-[3-Fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil]-4-il)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin

[1315] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando (2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)ácido borónico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{19}FN_4O_2S$, 422,12; *m/z* encontrado, 423,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (br s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,65- 7,58 (m, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,30 (m, 1H), 6,88 - 6,79 (m, 1H), 3,02 - 2,90 (m, 3H), 1,77 - 1,66 (m, 3H), 1,59 (s, 2H).

Ejemplo 373

[1316]

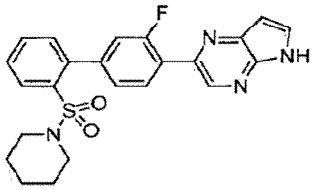


N,*N*-Dietil-3'-fluoro-4'-(5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida

[1317] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando (2-(*N*,*N*-dietilsulfamoíl)fenil)ácido borónico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2S$, 424,14; *m/z* encontrado, 425,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,15- 8,05 (m, 2H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,55- 7,48 (m, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 3H), 6,86 - 6,82 (m, 1H), 3,03 - 2,88 (m, 4H), 1,00 (t, *J* = 7,15, 6H).

Ejemplo 374

[1318]

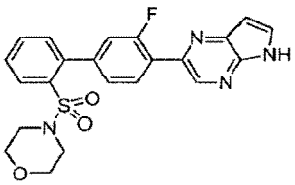


2-[3-Fluoro-2'-(piperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin

[1319] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando (2-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)ácido borónico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{21}FN_4O_2S$, 436,14; *m/z* encontrado, 437,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,20 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,18-8,03 (m, 2H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,65-7.58 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 3H), 6,87-6.82 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 4H), 1,46-1,36 (m, 6H).

Ejemplo 375

[1320]

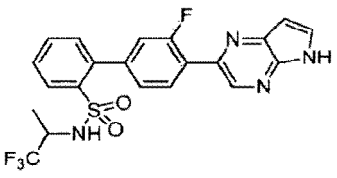


2-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin

[1321] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando (2-(morfilinosulfonil)fenil)ácido borónico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{19}FN_4O_3S$, 438,12; *m/z* encontrado, 439,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,69 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,17 - 8,06 (m, 2H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 3H), 6,80 - 6,74 (m, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 4H), 2,94 - 2,83 (m, 4H).

Ejemplo 376

[1322]



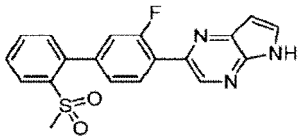
3'-Fluoro-4'-(5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)-*N*-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida *racémica*

[1323] A una mezcla de 2-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin (32 mg, 0,09 mmol), 2-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonamida racémica (38 mg, 0,11 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (6 mg), 0,007 mmol) en un vial de microondas se añadieron acetonitril (2,0 mL) y se saturaron. $NaHCO_3$ (2,0 mL). La mezcla se roció con nitrógeno durante 5 min y luego el vial se tapó y se calentó a 110 °C

durante 90 min. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etil (50 mL) y se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (28 mg, 64%). MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{16}F_4N_4O_2S$, 464,09; *m/z* encontrado, 465,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,81 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 1H), 7,75 - 7,41 (m, 5H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 12,6, 1H), 6,74 - 6,67 (m, 1H), 4,12 - 3,94 (m, 1H), 1,39 - 1,19 (m, 3H).

Ejemplo 377

[1324]



2-[3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin

Paso A: 2-[3-Fluoro-2'-(metilsulfanil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin.

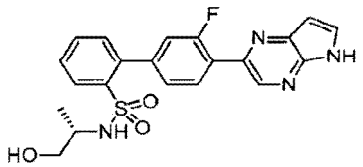
[1325] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando (2-(metiltio)fenil)ácido borónico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}FN_3S$, 335,09; *m/z* encontrado, 336,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,44 - 7,19 (m, 6H), 6,87 - 6,82 (m, 1H), 2,41 (s, 3H).

Paso B:

[1326] A un matraz de fondo redondo de 10 mL bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadieron 2-[3-Fluoro-2'-(metilsulfanil)bifenil-4-il]-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin (32 mg), 0,07 mmol), *m*-CPBA (0,33 mg, 0,19 mmol) y DCM (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron 0,5 equivalentes adicionales de mCPBA en este momento y la reacción se agitó durante 1 hora adicional. La reacción se vertió luego en una solución sat. $NaHCO_3$ y se extrae con DCM (x 2). Luego se eliminó el disolvente y el producto bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (12 mg, 35%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$, 481,08; *m/z* encontrado, 368,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,48 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,0, 1H), 8,18 - 8,09 (m, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H)), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 3H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 2,76 (s, 3H).

Ejemplo 378

[1327]

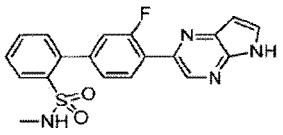


3'-Fluoro-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]-4'-(5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida

[1328] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando (R)-2-bromo-N-(1-hidroxipropan-2-il)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{19}FN_4O_3S$, 426,12; *m/z* encontrado, 427,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,40 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 2,7, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,29 - 8,20 (m, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,35- 7,16 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,65- 3,49 (m, 1H), 3,48 - 3,28 (m, 2H), 2,16 - 1,94 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,6, 3H).

Ejemplo 379

[1329]

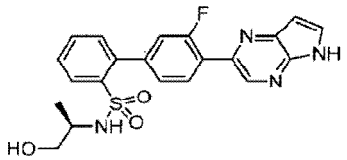


3'-Fluoro-*N*-metil-4'-(5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida

[1330] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 2-bromo-N-metilbencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. $C_{19}H_{15}FN_4O_2S$, 382,09; *m/z* encontrado, 383,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,2, 1H), 8,29 - 8,18 (m, 1H), 8,03 - 7,83 (m, 1H), 7,71 - 7,55 (m, 3H), 7,47 - 7,29 (m, 3H), 6,83 - 6,73 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 2,56 (d, *J* = 5,2, 3H).

Ejemplo 380

[1331]

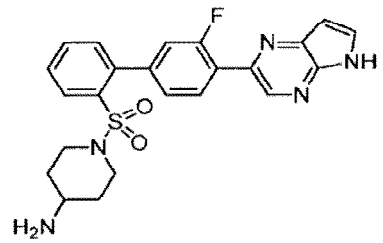


3'-Fluoro-*N*-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-4'-(5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida

[1332] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando (S)-2-bromo-N-(1-hidroxipropan-2-il)benceno-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{19}FN_4O_3S$, 426,12; *m/z* encontrado, 427,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,40 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 2,7, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,29 - 8,20 (m, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,35- 7,16 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,65 - 3,49 (m, 1H), 3,48 - 3,28 (m, 2H), 2,16 - 1,94 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,6, 3H).

Ejemplo 381

[1333]



1-{[3'-Fluoro-4'-(5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-amina

Paso A: *terc*-Butil (1-((3'-fluoro-4'-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)-sulfonil)piperidin-4-il)carbamato.

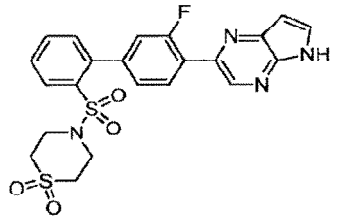
[1334] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin y *terc*-butil (1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-4-il)carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{30}FN_5O_4S$, 551,20; *m/z* encontrado, 552,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,4, 1H), 8,18 - 8,04 (m, 2H), 7,69 - 7,59 (m, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 1H), 7,48 - 7,30 (m, 4H), 6,85 (dd, *J* = 3,7, 1,9, 1H), 4,44 (d, *J* = 8,2, 1H), 3,79 (d, *J* = 13,2, 1H), 3,49 - 3,27 (m, 3H), 2,91 (t, *J* = 11,7, 1H), 2,47 (t, *J* = 12,2, 2H), 1,98 (d, *J* = 13,4, 1H), 1,79 (d, *J* = 11,8, 2H), 1,42 (d, *J* = 9,5, 12H), 1,31 - 1,10 (m, 3H).

Paso B:

[1335] El compuesto del título se preparó como se describe en la preparación del **Ejemplo 247** usando *terc*-Butil (1-((3'-fluoro-4'-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-4-il)carbamato. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{22}FN_5O_2S$, 451,15; *m/z* encontrado, 452,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,66 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,20 - 8,04 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 3,7, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 6,83 (d, *J* = 3,7, 1H), 3,43 - 3,30 (m, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,55- 2,40 (m, 2H), 1,75- 1,65 (m, 2H), 1,56 (br s, 2H), 1,24 - 1,07 (m, 2H).

Ejemplo 382

[1336]

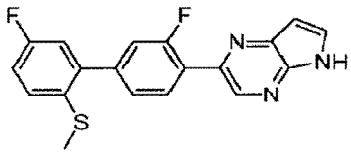


2-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin

[1337] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 4-((2-bromofenil)sulfonil)tiomorfolina 1,1-dióxido. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{19}FN_4O_4S_2$, 486,08; *m/z* encontrado, 487,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,19 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,22 - 8,11 (m, 2H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 2H), 6,88 - 6,80 (m, 1H), 3,45- 3,26 (m, 4H), 3,09 - 2,94 (m, 4H).

Ejemplo 383

[1338]

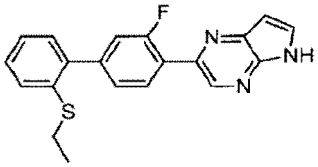


2-[3,5'-Difluoro-2'-(metilsulfanil)bifenil-4-il}-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin

[1339] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando ácido (5-fluoro-2-(metiltio)fenil) borónico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{13}F_2N_3S$, 353,08; *m/z* encontrado, 354,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,14 - 8,05 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 3H), 7,13 - 7,01 (m, 2H), 6,87 - 6,80 (m, 1H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 384

[1340]

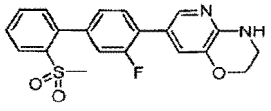


2-[2'-(Etilsulfanil)-3'-fluorobifenil-4-il}-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin

[1341] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando ácido (2-(etil-tio)fenil) borónico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}FN_3S$, 349,10; *m/z* encontrado, 350,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,12 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,44 - 7,21 (m, 6H), 6,86 - 6,81 (m, 1H), 2,85 (q, *J* = 7,4, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,4, 3H).

Ejemplo 385

[1342]

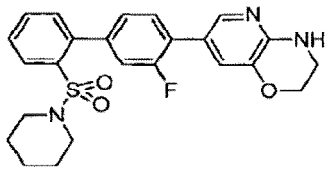


5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin

[1343] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 444** utilizando 7-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin y 1-bromo-2-(metilsulfonil)benceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{17}FN_2O_3S$, 384,09; *m/z* encontrado, 385,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 - 8,24 (m, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,41 - 7,38 (m, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 3H), 4,32 - 4,24 (m, 2H). 3,67 - 3,59 (m, 2H), 2,76 (s, 3H).

Ejemplo 386

[1344]

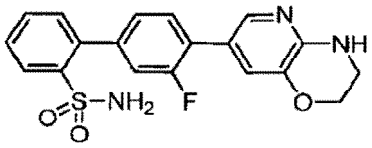


7-[3-Fluoro-2'-(piperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin

[1345] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 444** utilizando 7-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin y 1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{24}FN_3O_3S$, 453,15; *m/z* encontrado, 454,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 - 8,03 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,0, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 4,41 - 4,32 (m, 2H), 3,74 - 3,71 (m, 2H), 2,91 - 2,79 (m, 4H), 1,49 - 1,37 (m, 6H).

Ejemplo 387

[1346]

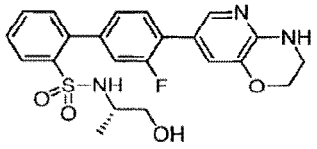


4'-[3,4-Dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1347] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 444** utilizando 7-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin y 2-bromobencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}FN_3O_3S$, 385,09; *m/z* encontrado, 386,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 - 8,11 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,0, 1H), 7,73 - 7,71 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 3H), 4,40 - 4,34 (m, 2H), 3,75- 3,69 (m, 2H).

Ejemplo 388

[1348]

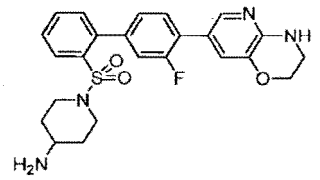


4'-[3,4-Dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-3'-fluoro-*N*-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida

[1349] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 444** utilizando 7-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin y (S)-2-bromo-N-(1-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_3O_4S$, 443,13; *m/z* encontrado, 444,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 - 8,12 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,3, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 3H), 4,37 (t, *J* = 4,6, 2H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 3,24 - 3,16 (m, 1H), 1,04 - 1,01 (m, 3H).

Ejemplo 389

[1350]

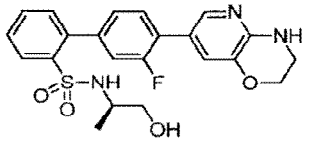


1-{[4'-[3,4-Dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-amina

[1351] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 444** utilizando 7-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin y 1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-4-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{25}FN_4O_3S$, 468,16; *m/z* encontrado, 469,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,1, 1H), 7,75- 7,68 (m, 2H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 4,39 - 4,35 (m, 2H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,47 (d, *J* = 13,4, 2H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 2H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,56 - 1,43 (m, 2H).

Ejemplo 390

[1352]

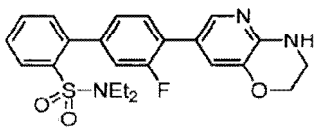


4'-[3,4-Dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida

[1353] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 444** utilizando 7-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin y (R)-2-bromo-N-(1-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_3O_4S$, 443,13; *m/z* encontrado, 444,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 - 8,10 (m, 1H), 7,82 - 7,79 (m, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 3H), 4,40 - 4,36 (m, 2H), 3,75- 3,69 (m, 2H), 3,48 - 3,33 (m, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 1H), 1,05- 1,01 (m, 3H).

Ejemplo 391

[1354]

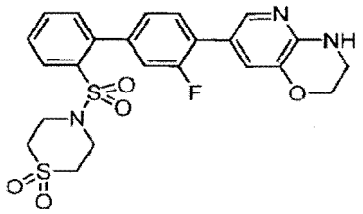


4'-[3,4-Dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N,N*-dietil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1355] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 444** utilizando 7-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin y 2-bromo-N,N-dietil-bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{24}FN_3O_3S$, 441,15; *m/z* encontrado, 442,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 - 8,00 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,0, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 4,39 - 4,35 (m, 2H), 3,74 - 3,70 (m, 2H), 2,99 (q, *J* = 7,1, 4H), 1,01 (t, *J* = 7,1, 6H).

Ejemplo 392

[1356]



7-2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin

Paso A: 7-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin.

[1357] Preparado de una manera similar a la encontrada en el **Ejemplo 1** usando 7-bromo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin con (4-cloro-2-fluorofenil)ácido borónico. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (m, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 3H), 4,29 - 4,25 (m, 2H), 3,64 - 3,58 (m, 2H).

Paso B: 7-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2- b][1,4]oxazin.

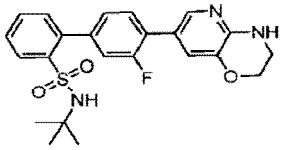
[1358] En un matraz de 100 mL se añadieron 7-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin (1,25 g, 4,72 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 g, 5,9 mmol), KOAc (1,39 g, 14,2 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II), 186 g, 0,236 mmol), y una barra de agitación. El matraz se selló con un tabique de goma y se roció con N_2. El matraz se cargó con 1,4-dioxano recién burbujeado (25 mL) y se calentó a 80 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El producto bruto se purificó mediante FCC para dar 7-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-3,4-dihidro-*2H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin (1,208 g, 71%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 - 7,84 (m, 1H), 7,61 - 7,59 (m, 1H), 7,56 - 7,53 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 4,27 - 4,22 (m, 2H), 3,61 - 3,58 (m, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,35 (s, 12H).

Paso C:

[1359] 7-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b]-*b*][1,4]oxazin. Preparado de una manera similar a la que se encuentra en el **Ejemplo 444** utilizando 7-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b]-b][1,4]oxazin con 4-((2-bromofenil)sulfonil)tiomorfolina 1,1-dióxido. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{22}FN_3O_5S_2$, 503,10; *m/z* encontrado, 504,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 - 8,13 (m, 1H), 7,85- 7,83 (m, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 2H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,45- 7,41 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 4,41 - 4,35 (m, 2H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,38 - 3,33 (m, 4H), 3,06 - 2,98 (m, 4H).

Ejemplo 393

[1360]

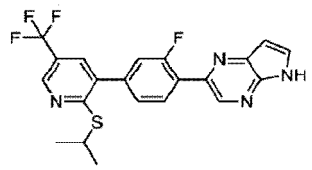


N-terc-Butil-4'-[3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1361] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 444** utilizando N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida y 7-bromo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{24}FN_3O_3S$, 441,15; *m/z* encontrado, 442,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15- 8,12 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 0,9, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7.39 - 7,33 (m, 3H), 4,42 - 4,33 (m, 2H), 3,75- 3,69 (m, 2H), 1,09 (s, 9H).

Ejemplo 394

[1362]

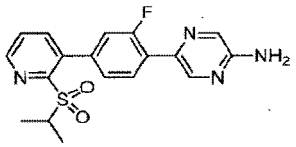


2-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfanil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}fenil)-5*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin

[1363] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando (2-(isopropiltio)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ácido borónico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{16}F_4N_4S$, 432,10; *m/z* encontrado, 433,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,12 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,74 - 8,68 (m, 1H), 8,19 - 8,10 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,9, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,33 (dd, *J* = 1,7, 11.52, 1H), 6,87 - 6,82 (m, 1H), 4,19 - 4,03 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,8, 6H).

Ejemplo 395

[1364]



5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina

Paso A: 3-Bromo-2-(isopropiltio)piridin.

[1365] Se añadió gota a gota 3-bromopiridina-2-tiol (500 mg, 2,63 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio en aceite mineral (60%, 126 mg, 3,16 mmol) en DMF (5,0 mL) a 0 °Celsius. La mezcla se agitó luego a 0ºC durante 30 minutos, seguido de la eliminación del baño de hielo y la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. Luego se añadió 2-yodopropan (537 mg, 3,16 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó cuidadosamente con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etil (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó por FCC dando 453 mg (74%) del tioéter objetivo. MS (ESI): masa calc. para $C_8H_{10}BrNS$, 230,97; *m/z* encontrado, 232,1 $[M+H]^+$.

Paso B: 3-Bromo-2-(isopropilsulfonil)piridin.

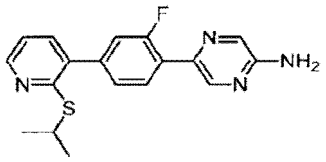
[1366] Se disolvió 3-bromo-2-(isopropiltio)piridin (100 mg, 0,43 mmol) en DCM (6,0 mL) y se añadió m-CPBA (198 mg, 1,15 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 horas y luego se trató con m-CPBA adicional (100 mg, 0,058 mmol). Una vez que se logró la conversión completa, la mezcla se vertió en una solución sat. $NaHCO_3$ (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los extractos combinados se concentraron a sequedad y el producto bruto (112 mg, 98%) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso C:

[1367] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 3-bromo-2-(isopropilsulfonil)piridin que dan 52 mg (88%) del compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}FN_4O_2S$, 372,11; *m/z* encontrado, 373,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (dd, *J* = 4,6, 1,7, 1H), 8,60 (dd, *J* = 2,1, 1,5, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 1H), 7,81 (dd, *J* = 7,8, 1,6, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,8, 4,6, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,0, 1,8, 1H), 7,32 (dd, *J* = 11,7, 1,7, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,19 (hept, *J* = 6,8, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,9, 6H).

Ejemplo 396

[1368]

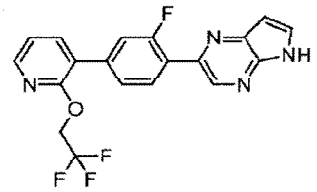


5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfanil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina

[1369] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 3-bromo-2-(isopropiltio)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}FN_4S$, 340,12; *m/z* encontrado, 341,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 - 8,57 (m, 1H), 8,49 - 8,43 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,04 - 7,93 (m, 1H), 7,45- 7,39 (m, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,17 - 4,00 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,8, 6H).

Ejemplo 397

[1370]

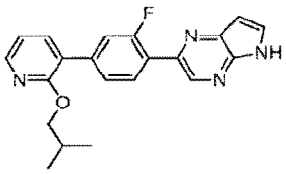


2-(2-Fluoro-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il}fenil)-5*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin

[1371] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando ácido (2-((2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il) borónico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{12}F_4N_4O$, 388,09; *m/z* encontrado, 389,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 1H), 8,16 - 8,07 (m, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 6,87 - 6,82 (m, 1H), 4,95- 4,79 (m, 2H).

Ejemplo 398

[1372]

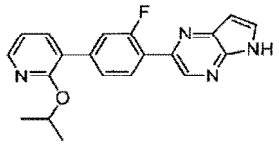


2-(2-Fluoro-4-[2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il}fenil)-5*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin

[1373] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando ácido (2-isobutoxipiridin-3-il) borónico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}FN_4O$, 362,15; *m/z* encontrado, 363,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,23 - 8,15 (m, 1H), 8,14 - 8,04 (m, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,59-7.48 (m, 2H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 6,88-6.81 (m, 1H), 4,17 (d, *J* = 6,6, 2H), 2,33 - 1,99 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,7, 6H).

Ejemplo 399

[1374]

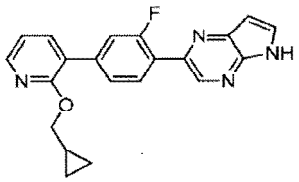


2-(2-Fluoro-4-[2-(1-metiletoxi)piridin-3-il}fenil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin

[1375] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando ácido (2-isopropoxipiridin-3-il) borónico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_2OH_{17}FN_4O$, 348,14; *m/z* encontrado, 349,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,17 (dd, *J* = 1,9, 4,9, 1H), 8,11-8,01 (m, 1H), 7,72 -7.64 (m, 2H), 7,57-7.46 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 5,0, 7,3, 1H), 6,87-6.80 (m, 1H), 5,52-5.37 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,2, 6H).

Ejemplo 400

[1376]

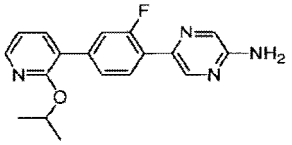


2-(4-[2-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il}-2-fluorofenil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin

[1377] El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando ácido (2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il) borónico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}FN_4O$, 360,14; *m/z* encontrado, 361,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 1H), 8,13 - 8,04 (m, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 6,99 (dd, *J* = 5,0, 7,4, 1H), 6,84 (dd, *J* = 1,9, 3,7, 1H), 4,25 (d, *J* = 7,0, 2H), 1,39 - 1,23 (m, 1H), 0,67 - 0,57 (m, 2H), 0,41 - 0,31 (m, 2H).

Ejemplo 401

[1378]

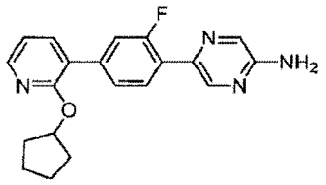


5-(2-Fluoro-4-[2-(1-metiletoxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina

[1379] El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando ácido (2-isopropoxipiridin-3-il) borónico y ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}FN_4O$, 324,14; *m/z* encontrado, 325,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 - 8,57 (m, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,41 (m, 2H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 5,49 - 5,35 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 1,37 (d, *J* = 6,2, 6H).

Ejemplo 402

[1380]

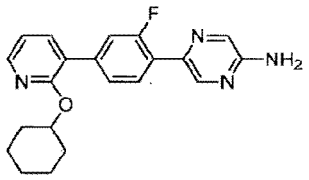


5-(4-[2-(Ciclopentiloxi)piridin-3-il}-2-fluorofenil}pirazin-2-amina

[1381] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando ácido (2-(ciclopentilxi)piridin-3-il) borónico y ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O$, 350,15; *m/z* encontrado, 351,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 - 8,58 (m, 1H), 8,19 - 8,15 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 5,59 - 5,50 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 1,70 (m, 4H), 1,71 - 1,55 (m, 2H).

Ejemplo 403

[1382]

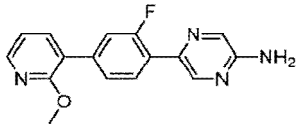


5-(4-[2-(Ciclohexiloxi)piridin-3-il}-2-fluorofenil}pirazin-2-amina

[1383] El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando ácido (2-(ciclohexilxi)piridin-3-il) borónico y ácido 5-(4-bromo-2-fiuorofenil)pirazin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O$, 364,17; *m/z* encontrado, 365,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 - 8,57 (m, 1H), 8,18 - 8,10 (m, 2H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 6,94 (dd, *J* = 5,0, 7,4, 1H), 5,26 - 5,16 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,05- 1,91 (m, 2H), 1,82 - 1,68 (m, 2H), 1,66 - 1,24 (m, 6H).

Ejemplo 404

[1384]

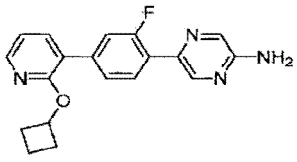


5-[2-Fluoro-4-(2-metoxipiridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina

[1385] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando ácido (2-(metoxi)piridin-3-il) borónico y ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{13}FN_4O$, 296,11; *m/z* encontrado, 297,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 - 8,56 (m, 1H), 8,19 (dd, *J* = 1,9, 5,0, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,00 (dd, *J* = 5,0, 7,31, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

Ejemplo 405

[1386]

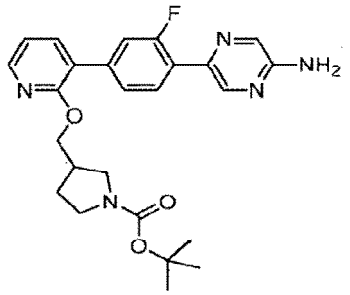


5-(4-[2-(Ciclobutiloxi)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina

[1387] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando ácido (2-(ciclobutoxi)piridin-3-il) borónico y ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}FN_4O$, 336,14; *m/z* encontrado, 337,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 - 8,57 (m, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 2H), 8,01 - 7,92 (m, 1H), 7,66 (dd, *J* = 1,9, 7,4, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 5,38 - 5,22 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,57 - 2,37 (m, 2H), 2,26 - 2,05 (m, 2H), 1,90 - 1,61 (m, 2H).

Ejemplo 406

[1388]

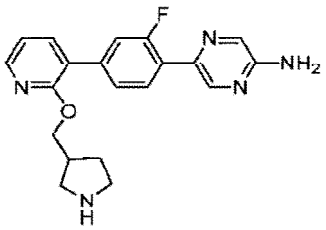


terc-Butil 3-[({3-(5-aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato

[1389] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando 3-(((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il de *terc*-butil))piridin-2-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato y 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{28}FN_6O_3$, 465,22; *m/z* encontrado, 466,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 - 8,58 (m, 1H), 8,18 - 8,09 (m, 2H). 8,03 - 7,94 (m, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,05- 6,96 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,47 - 4,22 (m, 2H)), 3,68 - 3,26 (m, 3H), 3,25- 3,09 (m, 1H), 2,77 - 2,60 (m, 1H), 2,14 - 1,98 (m, 1H), 1,84 - 1,68 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 407

[1390]



5-{2-Fluoro-4-[2-(pirrolidin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina

Paso A: *Terc*-butil 3-((3-(4-(5-aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato.

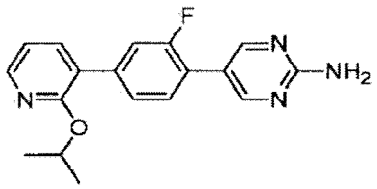
[1391] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y *terc*-Butil 3-(((3-bromopiridin-2-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato que dan el compuesto del título (47 mg, 54%). MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{28}FN_5O_3$, 465,22; *m/z* encontrado, 466,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 - 8,58 (m, 1H), 8,18 - 8,09 (m, 2H), 8,03 - 7,94 (m, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H). 7,05- 6,96 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,47 - 4,22 (m, 2H), 3,68 - 3,26 (m, 3H), 3,25- 3,09 (m, 1H), 2,77 - 2,60 (m, 1H), 2,14 - 1,98 (m, 1H), 1,84 - 1,68 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Paso B:

[1392] El compuesto del título se preparó como se describe en la preparación del **Ejemplo 249** utilizando 3-(((3-(4-(5-aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il) de *terc*-Butil oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato para dar el compuesto del título (15 mg, 41%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O$. 365,17; *m/z* encontrado, 366,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 - 8,57 (m, 1H), 8,20 - 8,13 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,02 - 7,93 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,40 - 4,20 (m, 2H), 3,09 (dd, *J* = 11,2, 7,7, 1H), 3,04 - 2,83 (m, 2H), 2,76 (dd, *J* = 11,2, 6,1, 1H), 2,66 - 2,49 (m, 1H), 2,06 - 1,89 (m, 1H), 1,61 - 1,49 (m, 2H).

Ejemplo 408

[1393]

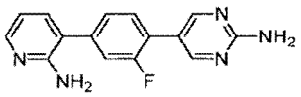


5-{2-Fluoro-4-[2-(1-metiletoxi)piridin-3-il)fenil]pirimidin-2-amina

[1394] A un vial de microondas se añadió lo siguiente 5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina (50 mg, 0,22 mmol), ácido (2-isopropoxipiridin-3-il) borónico (51 mg, 0,28 mmol) y precatalizador de X-Fos (4 mg, 0,005 mmol). El vial se lavó con nitrógeno y luego se agregaron THF (0,5 mL) y K_3PO_4 0,5 M (0,9 mL). Tanto la solución de THF como la de K_3PO_4 se rociaron por separado durante 30 minutos antes de su uso. La mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió luego en una solución sat. $NaHCO_3$ (50 mL) y se extrajo con acetato de etil (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL), se secaron ($Na3SO_4$) y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (35 mg, 48%). MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}FN_4O$, 324,14.; *m/z* encontrado, 325,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 3H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 5,51 - 5,37 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 1,38 (d, *J* = 6,2, 6H).

Ejemplo 409

[1395]

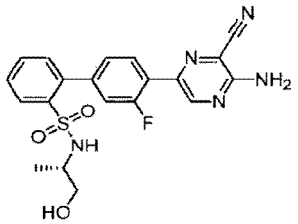


5-[4-(2-Aminopiridin-3-il)-2-fluorofenil]pirimidin-2-amina

[1396] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 3-bromopiridin-2-amina y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3)., 2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): cálculo de masa. para $C_{15}H_{12}FN_5$, 281,11; *m/z* encontrado, 282,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,64 - 8,54 (m, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 1H).

Ejemplo 410

[1397]

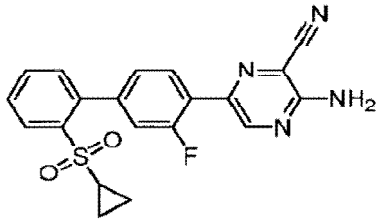


4'-(5-amino-6-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida

[1398] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (S)-2-bromo-N-(1-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida y 3-amino-6-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin 2-carbonitril. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}FN_5O_3S$, 427,11; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,16 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,45- 7,28 (m, 3H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,34 - 3,18 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,6, 3H).

Ejemplo 411

[1399]

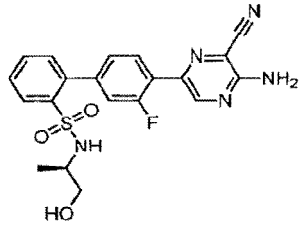


3-Amino-6-[2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-carbonitril

[1400] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 1-bromo-2-(ciclopropilsulfonil)benceno y 3-amino-6-(2-Fluoro-4-(4,4,5)., 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_4O_2S$, 394,09; *m/z* encontrado, 395,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (d, *J* = 1,8, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 3H), 5,34 (s, 2H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 1,13 - 1,06 (m, 2H), 0,88 - 0,82 (m, 2H).

Ejemplo 412

[1401]

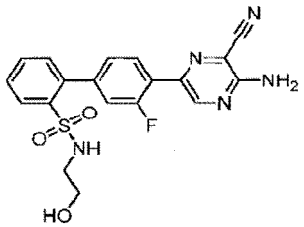


4'-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida

[1402] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (S)-2-bromo-N-(1-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida y 3-amino-6-(2-fluoro). 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}FN_5O_3S$, 427,11; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (d, *J* = 1,6, 1H), 8,18 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 5,43 (s, 2H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 3,55- 3,46 (m, 1H), 3,43 - 3,28 (m, 2H), 1,76 (t, *J* = 5,7, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,6, 3H).

Ejemplo 413

[1403]

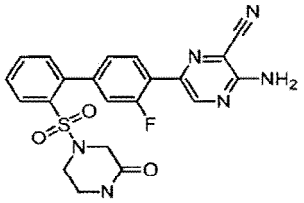


4'-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida

[1404] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida y 3-amino-6-(2-Fluoro-4-(4,4,5)., 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}FN_5O_3S$, 413,10; *m/z* encontrado, 414,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (d, *J* = 1,8, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 2,95- 2,87 (m, 2H), 1,64 (t, *J* = 5,2, 1H).

Ejemplo 414

[1405]

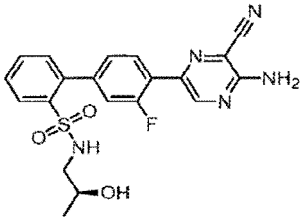


3-Amino-6-{3-fluoro-2'-[(3-oxopiperazin-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-carbonitril

[1406] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-((2-bromofenil)sulfonil)piperazin-2-ona y 3-amino-6-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}FN_6O_3$, S, 452,11; *m/z* encontrado, 453,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,1, 1,3, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,04 (s, 4H).

Ejemplo 415

[1407]

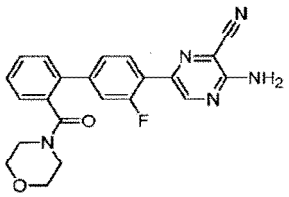


4'-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(2*R*)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida

[1408] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (R)-2-bromo-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida y 3-amino-6-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}FN_5O_3S$, 427,11; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500MHz, CD_3OD) δ 8,75 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 3,74 - 3,62 (m, 1H), 2,80 - 2,67 (m, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,3, 3H).

Ejemplo 416

[1409]

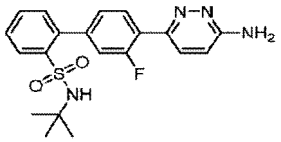


3-Amino-6-[3-fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]pirazin-2-carbonitril

[1410] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (2-bromofenil)(morfolino)metanona y 3-amino-6-(2-Fluoro-4-(4,4,5)., 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{18}FN_5O_2$, 403,14; *m/z* encontrado, 404,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (d, *J* = 2,1, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,32 - 6,21 (m, 3H), 6,17 - 6,10 (m, 2H), 6,07 (dd, *J* = 12,4, 1,8, 1H), 2,40 - 2,22 (m, 3H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,62 - 1,49 (m, 2H).

Ejemplo 417

[1411]

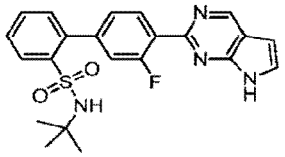


4'-(6-Aminopiridazin-3-il)-*N-terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1412] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 444** utilizando N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida y 6-cloropiridazin-3-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_2S$, 400,14; *m/z* encontrado, 401,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 - 8,22 (m, 1H), 8,16 - 8,13 (m, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 3H), 1,09 (s, 9H).

Ejemplo 418

[1413]

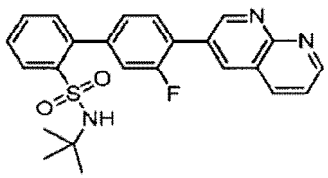


N-terc-Butil-3'-fluoro-4'-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)bifenil-2-sulfonamida

[1414] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 444** utilizando N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida y 2-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2S$, 424,14; *m/z* encontrado, 425,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8 9,31 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 3,6, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,63 (d, *J* = 6,3, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,1, 1H), 7,02 (d, *J* = 3,6, 1H), 6,66 (d, *J* = 3,6, 1H), 1,12 (s, 9H).

Ejemplo 419

[1415]

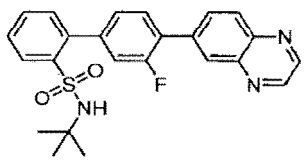


N-terc-Butil-3'-fluoro-4'-(1,8-naftiridin-3-il)bifenil-2-sulfonamida

[1416] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 444** utilizando N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida y 3-bromo-1,8-naftiridina. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{22}FN_4O_2S$, 435,14; *m/z* encontrado, 436,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,46 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 7,2, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 1,11 (s, 9H).

Ejemplo 420

[1417]



N-terc-Butil-3'-fluoro-4'-quinoxalin-6-ilbifenil-2-sulfonamida

Paso A: 4'-Bromo-N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-[1,1'-biofenil]-2-sulfonamida.

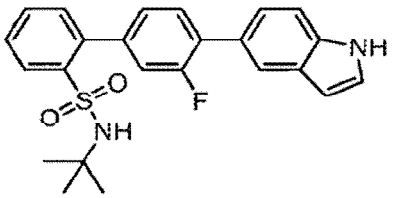
[1418] Se añadió ácido 1-bromo-2-Fluoro-4-yodobenceno (117 mg, 0,389 mmol) y (2-(N-(*terc*-butil)sulfamoíl)fenil) borónico (100 mg, 0,389 mmol) a Vial sellable de 5 mL equipado con una barra de agitación. Se añadieron 1,4-dioxano (1 mL) y solución de 2 M Na_2CO_3 (1 mL). Se burbujeó argón a través del disolvente mientras que se agitaba rápidamente durante 10 minutos, luego se añadió $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (14 mg, 0,019 mmol). La mezcla se agitó luego durante 15 horas a 80ºC bajo una atmósfera de argón. La reacción se diluyó con 2 ml de acetato de etil y 2 ml de agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etil (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron luego con Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó mediante FCC para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 - 8,15 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,64 - 7,59 (dd, *J* = 8,2, 7,1, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,21 - 7,16 (dd, *J* = 8,5, 2,2, 1H), 3,65 (s, 1H), 1,07 (s, 9H).

Paso B: N-*terc*-butil-3'-fluoro-4'-quinoxalin-6-ilbifen-2-sulfonamida.

[1419] Se añadieron 4'-bromo-N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (30 mg, 0,078 mmol) y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina (12 mg, 0,085 mmol) a un vial sellable de 5 mL equipado con una barra agitadora. Se añadieron dioxano (0,2 mL) y 2 M Na_2CO_3 (0,2 mL). Se burbujeó argón a través del disolvente mientras que se agitaba rápidamente durante 10 minutos, luego se añadió $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (3 mg, 0,004 mmol) y la mezcla se calentó durante 15 horas a 80 °C bajo una atmósfera de argón. La reacción se diluyó con 2 mL de acetato de etil y 2 mL de agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etil (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron luego con Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{22}FN_3O_2S$, 435,14; *m/z* encontrado, 436,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 - 8,91 (d, *J* = 1,8, 1H), 8,91 - 8,89 (d, *J* = 1,8, 1H), 8,37 - 8,34 (m, 1H), 8,24 - 8,22 (m, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,65- 7,59 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (dd, *J* = 7,9, 1,8, 1H), 7,44 - 7,40 (dd, *J* = 11,3, 1,7, 1H), 7,40 - 7,36 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 3,74 (s, 1H), 1,10 (s, 9H).

Ejemplo 421

[1420]

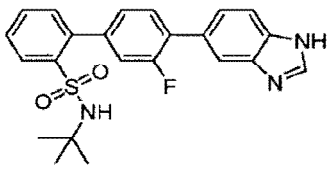


N-terc-Butil-3'-fluoro-4'-(1*H*-indol-5-il)bifenil-2-sulfonamida

[1421] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 420** utilizando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H de *terc*-butil indol-1-carboxilato en el Paso B. Después del tratamiento, el grupo Boc se eliminó por tratamiento con ácido trifluoroacético (0,3 mL) en diclorometano (1 mL) a temperatura ambiente, seguido de concentración y purificación por HPLC para dar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{23}FN_2O_2S$, 422,15; *m/z* encontrado, 423,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (s, 1H), 8,23 - 8,17 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,55- 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (dd, *J* = 11,3, 1,8, 1H), 7,31 - 7,27 (dd, *J* = 3,2, 2,4, 1H), 6,67 - 6,61 (m, 1H), 3,72 (s. 1H), 1,06 (s, 9H).

Ejemplo 422

[1422]

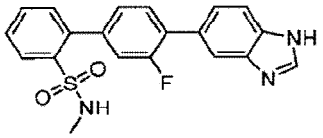


4'-(1*H*-Benzimidazol-5-il)-*N-terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1423] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 42**0 utilizando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{22}FN_3O_2S$, 423,14; *m/z* encontrado, 424,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,32 - 9,21 (d, *J* = 6,0, 1H), 8,18 - 8,12 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96-7.89 (m, 1H), 7,89- 7,82 (m, 1H), 7,69 - 7,55 (m, 3H), 7,45- 7,33 (m, 3H), 1,11 (s, 9H).

Ejemplo 423

[1424]

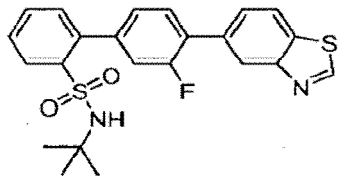


4'-(1*H*-Benzimidazol-5-il)-3'-fluoro-*N*-metilbifenil-2-sulfonamida

[1425] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 420** utilizando ácido (2-(N-metil-sulfamoíl)fenil) borónico en la Etapa A y 5-(4,4,5,5-tetrametil). 1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}FN_3O_2S$, 381,09; *m/z* encontrado, 382,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H). 8,06 (s, 1H), 8,05- 8,03 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,65- 7,60 (m, 2H), 7,46 - 7,43 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 424

[1426]

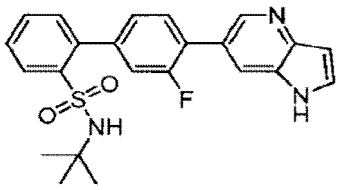


4'-(1,3-Benzotiazol-5-il)-*N*-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1427] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 42**0 utilizando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzo[d]tiazol en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{21}FN_2O_2S_2$, 440,10; *m/z* encontrado, 441,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (s, 1H), 8,39 - 8,35 (m, 1H), 8,24 - 8,19 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,10 - 8,05 (dd, *J* = 8,4, 0,6, 1H), 7,75-7.69 (m, 1H), 7,65- 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,45- 7,42 (dd, *J* = 7,8, 1,8, 1H), 7,41 - 7,38 (dd, *J* = 4,1, 1,5, 1H), 7,38 - 7,36 (d, *J* = 1,6, 1H), 3,73 (s, 1H), 1,08 (s, 9H).

Ejemplo 425

[1428]



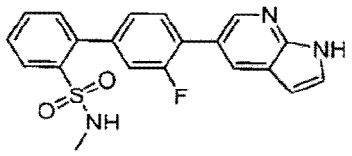
N-*terc*-Butil-3'-fluoro-4'-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)bifenil-2-sulfonamida

[1429] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 420** utilizando 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{22}FN_3O_2S$, 423,14; *m/z* encontrado, 424,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,87 - 8,81 (m, 1H), 8,77 - 8,70

(d, *J* = 1,5, 1H), 8,20 - 8,17 (d, *J* = 3,3, 1H), 8,17 - 8,12 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,65- 7,58 (m, 1H), 7,47 - 7,44 (dd, *J* = 4,9, 1,5, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,43 - 7,40 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 6,95- 6,89 (dd, *J* = 3,2, 0,9, 1H), 1,12 (s, 9H).

Ejemplo 426

[1430]

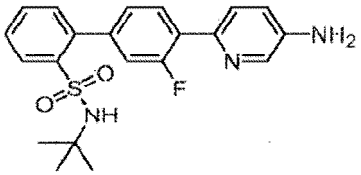


3'-Fluoro-*N*-metil-4'-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-sulfonamida

[1431] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 42**0 utilizando ácido (2-(N-metil-sulfamoíl)fenil) borónico en el Paso A y 5-(4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-*b]*piridin en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}FN_3O_2S$, 381,09; *m/z* encontrado, 382,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,46 - 8,37 (m, 1H), 8,13 - 7,97 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,52 (d, *J* = 3,5, 1H), 7,46 - 7,40 (dd, *J* = 7,7, 1,4, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 6,72 - 6,63 (d, *J* = 3,5, 1H), 2,48 (s, 3H).

Ejemplo 427

[1432]

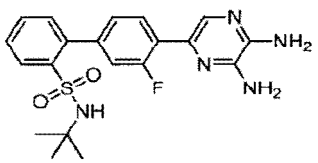


4'-(5-Aminopiridin-2-il)-*N*-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1433] N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (37 mg, 0,085 mmol) y 6-bromopiridin-3-amina (22 mg, 0,13 mmol) se agregaron a un vial sellable de 5 mL equipado con una barra agitadora. Se añadieron 1,4-dioxano (0,2 mL) y 2 M Na_2CO_3 (0,2 mL). Se burbujeó argón a través del disolvente mientras que se agitaba rápidamente durante 10 minutos, luego se añadió $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (3 mg, 0,004 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 horas a 80 °C bajo una atmósfera de argón. La reacción se diluyó con 2 ml de acetato de etil y 2 mL de agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etil (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron luego con Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. MS (ESI): Calificado en masa. para $C_{21}H_{22}FN_3O_2S$, 399,14; *m/z* encontrado, 400,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (s, 1H), 8,25- 8,16 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 7,83 - 7,76 (dd, *J* = 8,8, 1,7, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (dd, *J* = 7,4, 1,5, 1H), 4,31 (s, 1H), 1,09 (s, 9H).

Ejemplo 428

[1434]



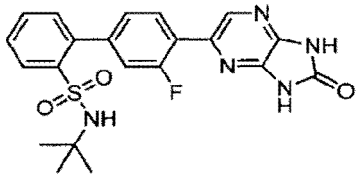
N-*terc*-Butil-4'-(5,6-diaminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1435] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 42**7 usando 5-

bromopirazin-2,3-diamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{22}FN_5O_2S$, 415,15; *m/z* encontrado, 416,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,16 - 8,11 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,35- 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,31 (dd, *J* = 7,7, 1,6, 1H), 1,07 (s, 9H).

Ejemplo 429

[1436]

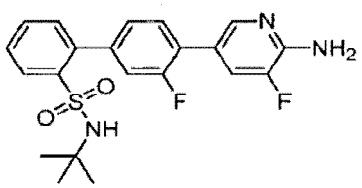


N-terc-Butil-3'-fluoro-4'-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol[4,5-*b*]pirazin-5-il)bifenil-2-sulfonamida

[1437] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 42**7 usando 5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_5O_3S$, 441,13; *m/z* encontrado, 442,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,45- 8,39 (d, *J* = 1,7, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 1H), 8,06 - 7,98 (m, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,42 - 7,38 (dd, *J* = 7,4, 1,3, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 1,07 (s, 9H).

Ejemplo 430

[1438]

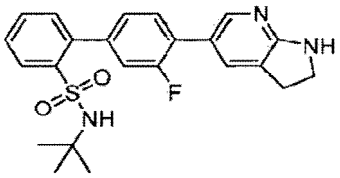


4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-*N-terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1439] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 42**7 usando 5-bromo-3-Fluoropiridin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}F_2N_3O_2S$, 417,13; *m/z* encontrado, 418,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,16 - 8,11 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 2H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 3H), 1,24 - 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 431

[1440]

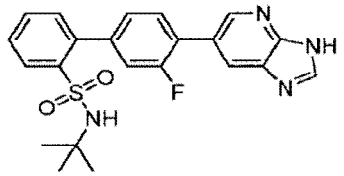


N-terc-Butil-4'-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1441] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 42**7 usando 5-bromo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{24}FN_3O_2S$, 425,16; *m/z* encontrado, 426,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,18 - 8,06 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 3H), 4,03 - 3,92 (dd, *J* = 8,8, 7,8, 2H), 3,37 - 3,32 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

Ejemplo 432

[1442]

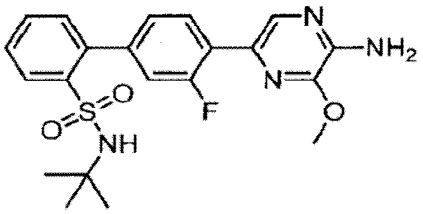


N-terc-Butil-3'-fluoro-4'-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)bifenil-2-sulfonamida

[1443] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** utilizando 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2S$, 424,14; *m/z* encontrado, 425,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,84 - 8,74 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,21 - 8,08 (dd, *J* = 8,1, 1,3, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 1,10 (s, 9H).

Ejemplo 433

[1444]

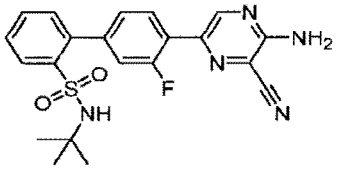


4'-(5-Amino-6-metoxipirazin-2-il)-*N-terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1445] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-bromo-3-metoxipirazin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_3S$, 430,15; *m/z* encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,18 - 8,10 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H)), 7,35- 7,32 (dd, *J* = 12,9, 1,6, 1H), 4,19 (s, 3H), 1,07 (s, 9H).

Ejemplo 434

[1446]

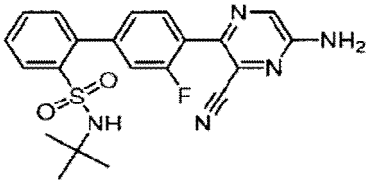


4'-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-*N-terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1447] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 3-amino-6-bromopirazin-2-carbonitril. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_5O_2S$, 425,13; *m/z* encontrado, 426,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,76 - 8,69 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,18 - 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,40 - 7,37 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,37 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,33 (dd, *J* = 4,4, 1,6, 1H), 1,07 (s, 9H).

Ejemplo 435

[1448]

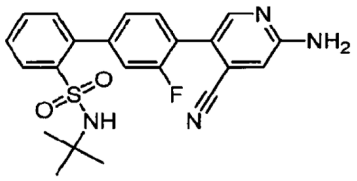


4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-*N-terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1449] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 6-amino-3-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-carbonitril y (2-(N-(*terc*-butil)sulfamoíl)fenil)ácido borónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_5O_2S$, 425,13; *m/z* encontrado, 426,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,47 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 1,04 (s, 9H).

Ejemplo 436

[1450]

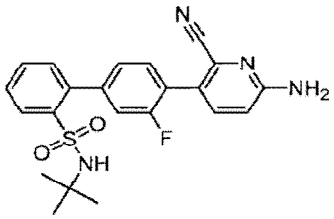


4'-(6-Amino-4-cianopirazin-3-il)-*N*-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1451] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-amino-5-(4-bromo-2-fluorofenil)piridin-4-carbonitril y (2-(N-(*terc*-butil)sulfamoíl)fenil)ácido borónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2S$, 424,14; *m/z* encontrado, 425,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (d, *J* = 7,8, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,46 - 7,28 (m, 4H), 3,91 (s, 1H), 1,04 (s, 9H).

Ejemplo 437

[1452]

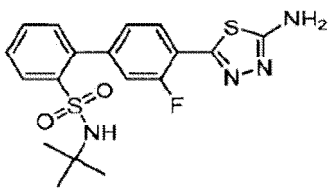


4'-(6-Amino-2-cianopiridin-3-il)-*N*-*terc*-butil)-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[1453] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida y 6-Amino-3-bromo-2-cianopiridina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2S$, 424,14; *m/z* encontrado, 424,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 - 8,04 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,45- 7,36 (dd, *J* = 19.2,9.2,2H), 7,36-7.30 (dd, *J* = 7,9,1.6,1H), 6,89-6.83 (d, *J* = 8,7,1H), 6,83-6.75 (d, *J* = 10,0,3H), 1,03 (s, 9H).

Ejemplo 438

[1454]

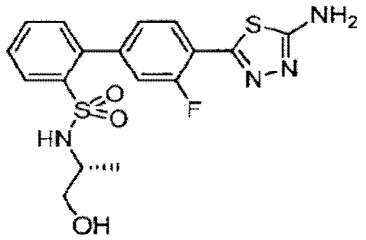


4'-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-*N*-*terc*-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[1455] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina y 2-bromo-N-(*terc*-butil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{19}FN_4O_2S_2$, 406,09; *m/z* encontrado, 407,1 $[M+H^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,20 - 8,10 (m, 2H), 7,69 - 7,56 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 1,08 (s, 9H).

Ejemplo 439

[1456]

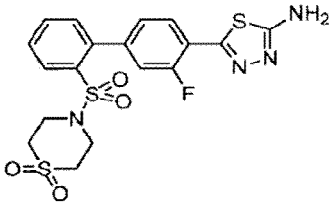


(*R*)-4'-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-*N*-(1-hidroxipropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[1457] El compuesto del título se preparó utilizando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina y (R)-2-bromo-N-(1-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{17}FN_4O_3S_2$, 408,07; *m/z* encontrado, 409,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,15 - 8,12 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 3H), 3,42 - 3,38 (m, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,22 - 3,18 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,6, 3H).

Ejemplo 440

[1458]

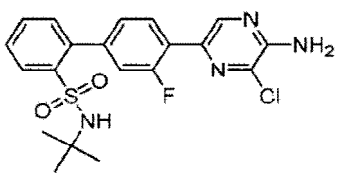


4-((4'-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)tiomorfolin 1,1-dióxido

[1459] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina y 4-((2-bromofenil)sulfonil)tiomorfolina 1,1-dióxido. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}FN_4O_4S_2$, 468,04; *m/z* encontrado, 469,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (m, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,0, 1,1, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,45 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 7,39 (dd, *J* = 11,9, 1,4, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,1, 1,6, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 4H), 3,09 - 3,02 (m, 4H).

Ejemplo 441

[1460]

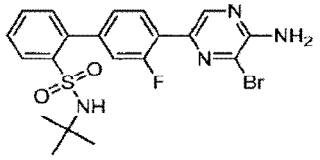


4'-(5-Amino-6-cloropirazin-2-il)-*N*-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1461] A un matraz de fondo redondo de 25 mL se agregaron una barra agitadora, 52 mg (0,13 mmol) 4'-(5-aminopirazin-2-il)-N-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida, 27 mg (0,20 mmol) de N-clorosuccinamida y DMF seca (2,0 mL). El matraz se roció con nitrógeno y se calentó a 60ºC durante 18 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente y someter la mezcla de reacción (después de la filtración con jeringa) a purificación por HPLC para dar el compuesto del título (29,6 mg, 52%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}ClFN_4O_2S$, 434,10; *m/z* encontrado, 435,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,85 (dd, *J* = 9,4, 6,8, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,43 - 7,27 (m, 3H), 7,13 (s, 2H), 6,98 (d, *J* = 3,7, 1H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo 442

[1462]

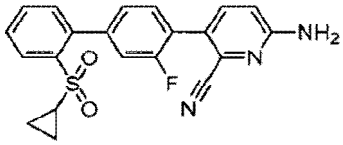


4'-(5-Amino-6-bromopirazin-2-il)-*N-terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1463] A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadió una barra agitadora, (55 mg, 14 mmol) 4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida (32 mg, 0,18 mmol) de NBS y DMF seca (2,0 mL). El matraz se roció con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de someter la mezcla de reacción (después de la filtración con jeringa) a purificación por HPLC para dar el compuesto del título (46 mg, 70%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}BrFN_4O_2S$, 479,05; *m/z* encontrado, 479,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, *J* = 1,8, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,37 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,35- 7,29 (m, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo 443

[1464]

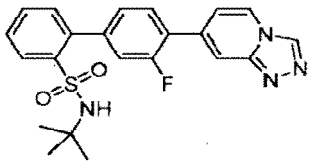


6-Amino-3-(2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)picolinonitril

[1465] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** 2-(2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 6-Amino-3-bromo-2-cianopiridina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{16}FN_3O_2S$, 393,09; *m/z* encontrado, 393,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 19,2, 9,2, 2H), 7,33 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,79 (d, *J* = 10,0, 3H), 1,03 (s, 9H).

Ejemplo 444

[1466]

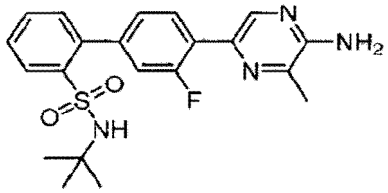


N-terc-Butil-3'-fluoro-4'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-ilbifenil-2-sulfonamida

[1467] A un vial de 20 mL se agregaron N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (45 mg, 0,10 mmol), 7-bromo-[1,2,4]triazolo [4,3-a]piridin (21 mg, 0,10 mmol) K_2CO_3 (29 mg, 0,21 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (4 mg, 0,005 mmol) y una barra de agitación. El vial se selló con una tapa forrada de teflón y el vial se roció con N_2. El vial se cargó luego con DMSO recién salpicado (2 mL) y se agitó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta, se filtró y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (30 mg, 53%). MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2S$, 424,14; *m/z* encontrado, 425,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,40 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,20 - 8,11 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 3H), 7,47 - 7,38 (m, 3H), 1,10 (s, 9H).

Ejemplo 445

[1468]

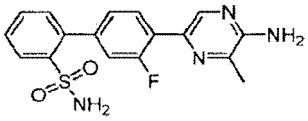


4'-(5-Amino-6-metilpirazin-2-il)-*N*-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1469] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-bromo-3-metilpirazin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_2S$, 414,15; *m/z* encontrado, 415,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,31 - 8,24 (m, 1H), 8,17 - 8,12 (dd, *J* = 8,2, 1,3, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 2,59 - 2,35 (m, 3H), 1,06 (s, 9H).

Ejemplo 446

[1470]

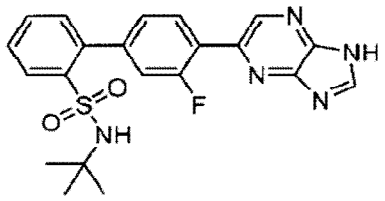


4'-(5-Amino-6-metilpirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1471] El compuesto del título se preparó formando 4'-(5-Amino-6-metilpirazin-2-il)-N-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida y luego eliminando el grupo *terc*-butil por disolución el 4'-(5-Amino-6-metilpirazin-2-il)-N-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida en bruto en 1 mL de ácido trifluoroacético y calentándolo a 60 °C durante 2 horas, después de lo cual la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad y se purificó usando FCC. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{15}FN_4O_2S$, 358,09; *m/z* encontrado, 359,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,16 - 8,10 (dd, *J* = 7,7, 1,3, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (dd, *J* = 7,7, 1,4, 1H), 7,36 - 7,33 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,33 - 7,29 (dd, *J* = 12,3, 1,6, 1H), 2,66 - 2,43 (m, 3H).

Ejemplo 447

[1472]

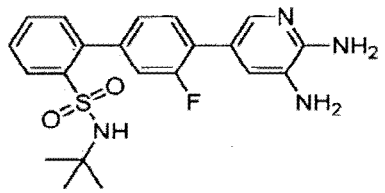


N-*terc*-Butil-3'-fluoro-4'-(1*H*-imidazo[4,3-*a*]pirazin-5)bifenil-2-sulfonamida

[1473] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_5O_2S$, 425,13; *m/z* encontrado, 426,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,06 - 8,88 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 - 8,11 (dd, *J* = 8,1, 1,3, 1H), 8,13 - 8,04 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 1,09 (s, 9H).

Ejemplo 448

[1474]

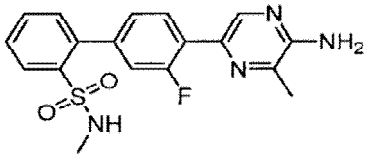


N-terc-Butil-4'-(5,6-diaminopiridin-3-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1475] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 42**7 usando 5-bromopiridina-2,3-diamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_2S$, 414,15; *m/z* encontrado, 415,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,18 - 8,06 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 1,104 (s, 9H).

Ejemplo 449

[1476]

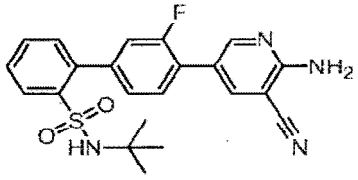


4'-(5-Amino-6-metilpirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-metilbifenil-2-sulfonamida

[1477] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 42**7 utilizando 5-bromo-3-metilpirazin-2-amina y 3'-fluoro-N-metil-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}FN_4O_2S$, 372,11; *m/z* encontrado, 373,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,09 - 8,00 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,44 (s, 3H),

Ejemplo 450

[1478]

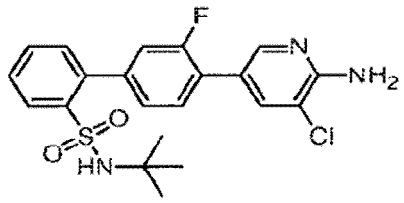


4'-(6-Amino-5-cianopiridin-3-il)--*N-terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1479] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 1 usando N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida y 2-amino-5-bromonicotinonitril. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2S$, 424,14; *m/z* encontrado, 425,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 - 8,44 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,8, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,33 (dd, *J* = 11,9, 1,6, 1H), 7,27 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 1,03 (s, 9H).

Ejemplo 451

[1480]

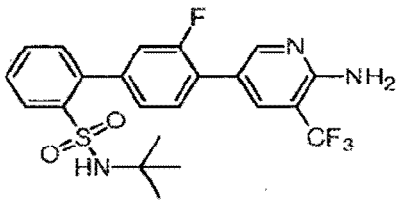


4'-(6-Amino-5-cloropiridin-3-il)--*N-terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1481] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida y 5-bromo-3-cloropiridin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}ClFN_3O_2S$, 433,10; *m/z* encontrado, 434,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (dd, *J* = 11,9, 1,6, 1H), 7,26 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,62 (s, 2H), 1,03 (s, 9H).

Ejemplo 452

[1482]

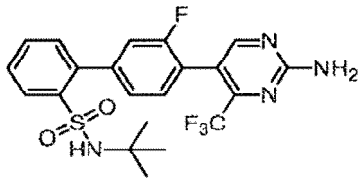


4'-(6-Amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il]--*N-terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1483] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida y 5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}F_4N_3O_2S$, 467,13; *m/z* encontrado, 468,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,33 (dd, *J* = 11,9, 1,6, 1H), 7,27 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo 453

[1484]

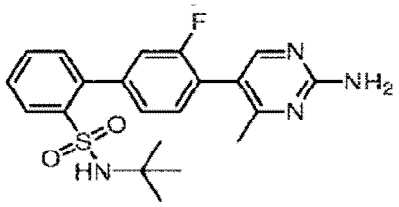


4'-(2-Amino-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-*N-terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1485] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida y 5-bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}F_4N_4O_2S$, 468,12; *m/z* encontrado, 469,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 7,8, 1,4, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,53 (s, 2H)), 7,45- 7,38 (m, 2H), 7.37 - 7,29 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 1,01 (s, 9H).

Ejemplo 454

[1486]

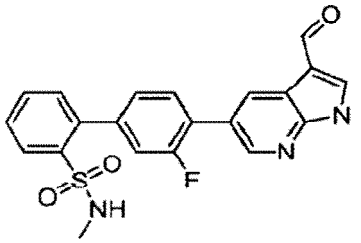


4'-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il]--*N*-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1487] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida y 5-bromo-4-metilpirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_2S$, 414,15; *m/z* encontrado, 415,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,36 (dd, *J* = 10,9, 1,6, 1H), 7,30 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 2,25 (d, *J* = 0,8, 3H), 1,00 (s, 9H).

Intermedio HC

[1488]



3'-fluoro-4'-(3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-metil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

Paso A: 5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-*b]piridin*-3-carbaldehído

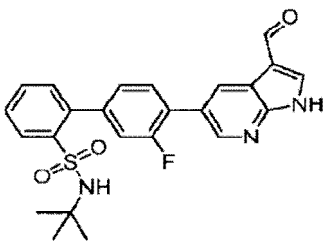
[1489] Se añadió hexametilentetramina (1,08 g, 7,61 mmol) a una solución de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-*b]piridin* (1 g, 5 mol) en HOAc (6,34 mL). La mezcla se calentó a 100ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC para proporcionar el compuesto del título (379 mg, 33%). ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,02 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,2, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,2, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,7, 1H).

Paso B:

[1490] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 88** usando 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-*b]piridin*-3-carbaldehído y 3'-fluoro-N-metil-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{16}FN_3O_3S$, 409,09; *m/z* encontrado, 410,2 $[M+H]^+$.

Intermedio HD

[1491]

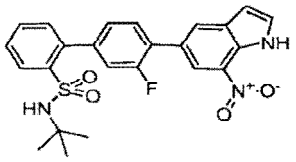


N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[1492] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 88** usando 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-*b]piridin*-3-carbaldehído y N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{22}FN_3O_3S$, 451,14; *m/z* encontrado, 452,2 $[M+H]^+$.

Intermedio HE

[1493]

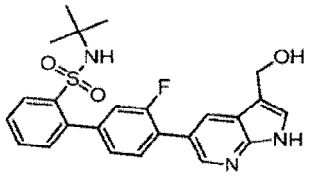


N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(7-nitro-1*H*-indol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

[1494] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 88** usando 5-bromo-7-nitroindol y N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 2H), 7,65- 7,58 (m, 2H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 4H)), 6,83 - 6,77 (m, 1H), 1,17 - 1,03 (m, 9H).

Ejemplo 455

[1495]

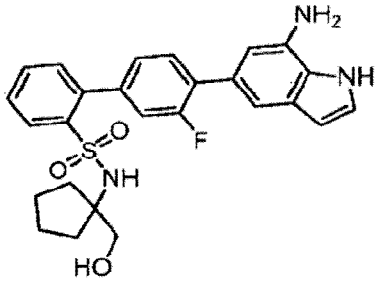


N-terc-Butil-3'-fluoro-4'-[3-(hidroximetil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]bifenil-2-sulfonamida

[1496] El compuesto del título se preparó usando métodos similares a los descritos en el **Ejemplo 457** usando N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(3-formil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{24}FN_3O_3S$, 453,15; *m/z* encontrado, 454,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (s, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 2H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 3H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,39 a 7,34 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 1,11 (d, *J* = 12,1, 9H).

Ejemplo 456

[1497]



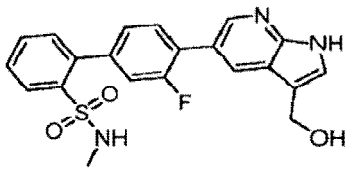
4'-(7-Amino-1*H*-indol-5-il)-3'-fluoro-*N*-[1-(hidroximetil)ciclopentil]bifenil-2-sulfonamida

[1498] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 571 utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-indol-7-amina y 2-bromo-N-(1-(hidroximetil)-ciclopentil)benceno-sulfonamida en el Paso B.EM (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{26}FN_3O_3S$, 479,17; *m/z* encontrado, 480,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (dd, *J* = 8,1, 1,4, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,65- 7,50 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 6,61 (dd, *J* = 3,1, 2,0, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 1,50 - 1,34 (m, 4H), 1,37 -

1,22 (m, 2H), 0,93 - 0,73 (m, 2H).

Ejemplo 457

[1499]

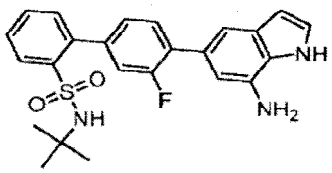


3'-Fluoro-4'-[3-(hidroximetil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]-*N*-metilbifenil-2-sulfonamida

[1500] Se añadió $NaBH_4$ (4,45 mg, 0,13 mmol) a 3'-fluoro-4'-(3-formil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (18 mg, 0,044 mmol) en MeOH (0,52 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a sequedad. El residuo se sometió a purificación con FCC para dar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}FN_3O_3S$, 411,11; *m/z* encontrado, 412,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,36 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 5H), 5,21 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,52 (dd, *J* = 13,9, 5,3, 3H).

Ejemplo 458

[1501]

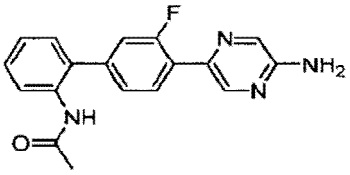


4'-(7-Amino-1*H*-indol-5-il)-*N*-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1502] Se añadió polvo de Zn (123 mg, 1,88 mmol) a una solución de N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(7-nitro-1H-indol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (23 mg, 0,19 mmol) y NH_4Cl (101 mg, 1,88 mmol) en agua (0,75 mL) y acetona (3,76 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se filtró a través de Celite. El filtrado resultante se concentró a sequedad y luego se recogió en agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (23 mg, 28%). MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{24}FN_3O_2S$, 437,16; *m/z* encontrado, 438,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 2H), 7,32 (dd, *J* = 11,4, 1,8, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,62 (dd, *J* = 3,2, 2,0, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 2H), 1,05 (s, 9H).

Ejemplo 459

[1503]

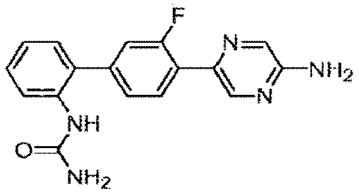


N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonamida

[1504] El compuesto del título se preparó utilizando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y *N*-(2-bromofenil)acetamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{15}FN_4O$, 322,12; *m/z* encontrado, 322,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,53 - 7,21 (m, 6H), 6,73 (s, 2H), 1,92 (8, 3H).

Ejemplo 460

[1505]

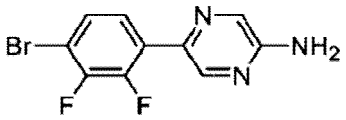


1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]urea

[1506] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-(2-bromofenil)urea. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{14}FN_5O$, 323,12; *m/z* encontrado, 323,9 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,9, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36 - 7,19 (m, 4H), 7,08 (m, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,01 (s, 2H).

Intermedio HF

[1507]

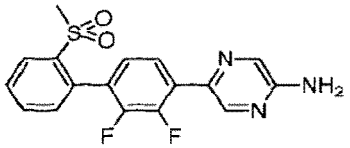


5-(4-Bromo-2,3-difluorofenil)pirazin-2-amina

[1508] Una mezcla de ácido (4-bromo-2,3-difluorofenil) borónico (400 mg, 1,69 mmol) y 5-bromopirazin-2-amina (588 mg, 3,38 mmol se suspendió en EtOH (5,6 mL) y tolueno). (5,7 mL) La mezcla resultante se trató con Na_2CO_3 acuoso (2,0 N, 4,2 mL, 8,45 mmol). La mezcla resultante se roció con nitrógeno a través de la mezcla durante 10 min, y luego $Pd(PPh_3)_4$ (98 mg, 0,085). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se repartió entre una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a sequedad. el residuo se suspendió en DCM y el sólido se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 33%), que se usó sin más purificación. MS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_6BrF_2N_3$, 284,97; *m/z* encontrado, 286,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,2, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 2H), 6,87 (s, 2H).

Ejemplo 461

[1509]

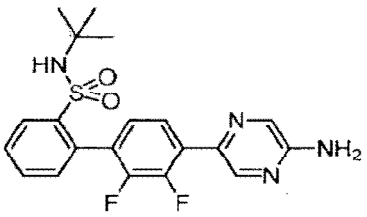


5-[2,3-Difluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1510] Se añadió DMSO salpicado de nitrógeno (0,73 mL) a una mezcla de 5-(4-bromo-2,3-difluorofenil)pirazin-2-amina (50 mg, 0,18 mmol), (2-(metilsulfonil)fenil) ácido borónico (35 mg, 0,18 mmol), K_2CO_3 (73 mg, 0,532 mmol) y $PdCl_2$ (dppf)•CH_2Cl_2 (13 mg, 0,018 mmol) y se calienta a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre sat. $NaHCO_3$ y EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a sequedad. La purificación por FCC proporcionó El compuesto del título (26 mg, 41%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{13}F_2N_3O_2S$, 361,07; *m/z* encontrado, 362,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 - 8,41 (m, 1H), 8,14 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,30 (dd, *J* = 11,6, 4,9, 1H), 6,85 (s, 2H), 3,06 (s, 3H).

Ejemplo 462

[1511]

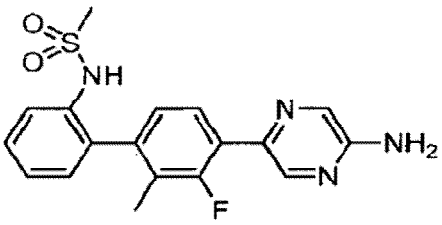


4-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-*terc*-butil-2',3'-difluorobifenil-2-sulfonamida

[1512] El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 461 usando (2-(N-(*terc*-butil)sulfamoíl)fenil)ácido borónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{20}F_2N_4O_2S$, 418,13; *m/z* encontrado, 419,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,4, 1,1, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 1,20 (s, 9H).

Ejemplo 463

[1513]



N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-2'-metilbifenil-2-il]metanosulfonamida

Paso A: 5-(4-cloro-2-fiuoro-3-metilfenil)pirazin-2-amina

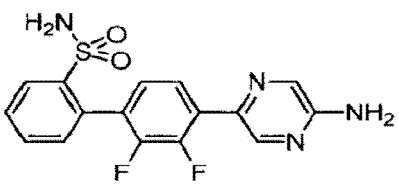
[1514] El compuesto del título se preparó por métodos análogos al **Intermedio HF** usando (4-cloro-2-Fluoro-3-metilfenil)ácido borónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_9ClFN_3$, 237,05; *m/z* encontrado, 238,0 $[M+H]^+$.

Paso B:

[1515] A una mezcla de 5-(4-cloro-2-Fluoro-3-metilfenil)pirazin-2-amina (75 mg, 0,32 mmol), (2-(metilsulfonamido)fenil)ácido borónico (85 mg), 0,39 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (5,0 mg, 0,006 mmol) en un tubo sellado lavado con N_2. Se agregó K_3PO_4 salpicado de N_2 (1,26 mL, 0,5 N) seguido por N_2 aspersado THF (0,63 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se aisló, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. La purificación por FCC proporcionó el compuesto del título (100 mg, 85%). MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}FN_4O_2S$, 372,10; *m/z* encontrado, 373,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,39 - 8,35 (m, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,1, 1,0, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,21 (dd, *J* = 7,6, 1,5, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,67 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 2,5, 3H).

Ejemplo 464

[1516]

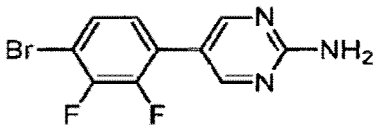


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-2',3'-difluorobifenil-2-sulfonamida

[1517] Una suspensión de 4'-(5-aminopirazin-2-il)-N-*terc*-butil-2', 3'-difluorobifenil-2-sulfonamida (168 mg, 0,40 mmol) en TFA (3 mL) fue Se calienta a 50 °C durante 3 h. La reacción se enfrió luego a ta y se repartió cuidadosamente entre $NaHCO_3$ y EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a sequedad. La purificación por FCC proporcionó El compuesto del título (140 mg, 96%). MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{12}F_2N_4O_2S$, 362,06; *m/z* encontrado, 363,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,12 - 8,01 (m, 2H), 7,72 - 7,61 (m, 3H), 7,45- 7,36 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 6,81 (s, 2H).

Intermedio HG

[1518]

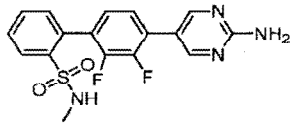


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-2',3'-difluorobifenil-2-sulfonamida

[1519] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el ácido 5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirazin-2-amina usando ácido (4-bromo-2,3-difluorofenil) borónico y 5- bromopirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_6BrF_2N_3$, 284,97; *m/z* encontrado, 286,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 465

[1520]

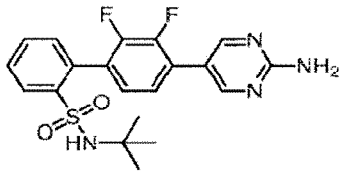


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-2',3'-difluoro-*N*-metilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1521] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando ácido 5-(4-bromo-2,3-difluorofenil)pirimidin-2-amina y (2-(N-metilsulfamoíl)fenil)ácido borónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{14}F_2N_4O_2S$, 376,08; *m/z* encontrado, 377,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 2H), 7,98 (dd, *J* = 7,7, 1,6, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,45 (dd, *J* = 7,3, 1,6, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 2,40 (d, *J* = 4,9, 3H).

Ejemplo 466

[1522]

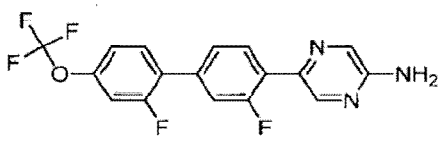


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)--*N*-*terc*-butil-2',3'-difluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético

[1523] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 5-(4-bromo-2,3-difluorofenil)pirimidin-2-amina y (2-(N-(*terc*-butil)sulfamoíl)fenil)ácido borónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}F_2N_4O_2S$, 418,13; *m/z* encontrado, 419,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (d, *J* = 0,9, 2H), 8,15 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 1,13 (s, 9H).

Ejemplo 467

[1524]

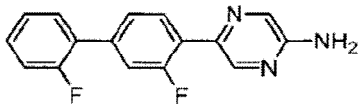


5-[2,3-Difluoro-4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1525] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-Fluoro-4-(trifluorometoxi)bromobenceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{10}F_5N_3O$, 367,07; *m/z* encontrado, 368,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 8,2, 1H), 6,75 (s, 2H).

Ejemplo 468

[1526]

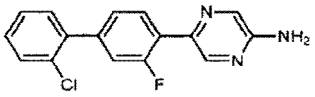


5-[2',3-Difluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1527] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-bromofluorobenceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{11}F_2N_3$, 283,09; *m/z* encontrado, 284,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 - 8,54 (m, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,52 - 7,31 (m, 4H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 4,72 (s, 2H).

Ejemplo 469

[1528]

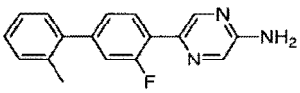


5-[2'-Cloro-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1529] el compuesto se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-Amina y 2-bromoclorobenceno. MS (ESI): calc. para $C_{16}H_{11}ClFN_3$, 299, 06; *m/z* encontrado, 300,1 $[M+H]^+$. ^{1}HRMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 1H), 7,41 - 7,23 (m, 5H), 4,68 (s, 2H).

Ejemplo 470

[1530]

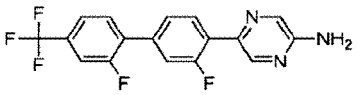


5-[2'-Cloro-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1531] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro- 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil)pirazin -2-amina y 2-bromotolueno. MS (ESI): cálculo de masa. para $C_{17}H_{14}FN_3$, 279, 12; *m/z* encontrado, 280,1 $[M+H]^+$. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,28 - 7,12 (m, 6H), 4,66 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 471

[1532]

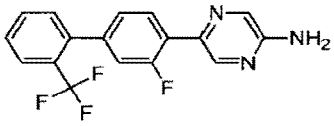


5-[2',3-Difluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1533] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-Fluoro-4-(trifluorometil)bromobenceno. MS (ESI): calc. para $C_{17}H_{10}F_5N_3$, 351, 08; *m/z* encontrado, 351,9 $[M+H]^+$. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,11 - 7,97 (m, 2H), 7,90 - 7,83 (m, 2H), 7, 71 (d. *J* = 8,1, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 6,78 (s, 2H).

Ejemplo 472

[1534]

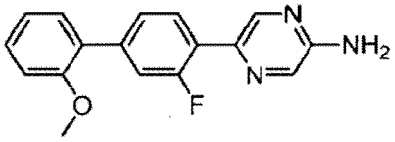


5-[3-Fluoro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1535] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-trifluorometilbromobenceno. EM (ESI): calc. para $C_{17}H_{11}F_4N_3$, 333, 09; *m/z* encontrado, 334,1 $[M+H]^+$. ^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,17 (d, *J* = 11,8, 1H).

Ejemplo 473

[1536]

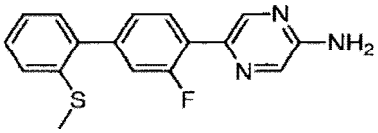


5-(3-Fluoro-2'-metoxibifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1537] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-metoxibromobenceno. MS (ESI): calc. para $C_{17}H_{14}FN_3O$, 295, 11; *m/z* encontrado, 296,1 $[M+H]^+$. ^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H). 8,08 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,45- 7,29 (m, 4H), 7,14 - 7,00 (m, 2H), 3,84 (s, 3H).

Ejemplo 474

[1538]

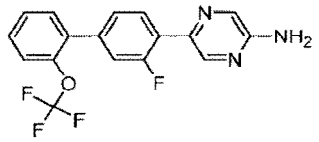


5-(3-Fluoro-2'-(metilsulfanil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1539] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tet rametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil)pirazin-2-amina y 2-tiometilbromobenceno. MS (ESI): calc. para $C_{17}H_{14}FN_3$ S, 311, 09; *m/z* encontrado, 312,0 $[M+H]^+$. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,2, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 3H), 6,71 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 475

[1540]

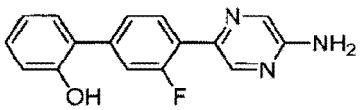


5-[3-Fluoro-2'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1541] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-(trifluorometoxi)bromobenceno. MS (ESI): calc. para $C_{17}H_{11}F_4N_3O$, 349, 08; *m/z* encontrado, 350,0 $[M+H]^+$. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,65- 7,47 (m, 4H), 7,42 (d, *J* = 5,1, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,73 (s, 2H).

Ejemplo 476

[1542]

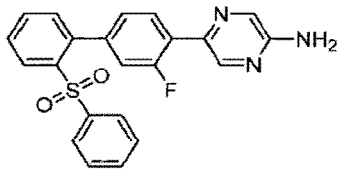


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-ol

[1543] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil)pirazin-2-amina y 2-bromofenol. MS (ESI): cálculo de masa. para $C_{16}H_{12}FN_3O$, 281, 10; *m/z* encontrado, 282,0 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,49 (dd, *J* = 4,4, 1,3, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,4, 1,3, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,3, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,68 (s, 2H).

Ejemplo 477

[1544]

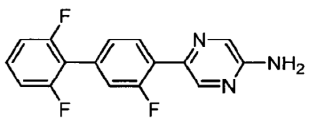


5-[3-Fluoro-2'-(fenilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1545] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-bromo-2-(fenilsulfonil)benceno. MS (ESI): calc. para $C_{22}H_{16}FN_3O_2S$, 405, 09; *m/z* encontrado, 406,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 6,7, 2,5, 1H), 8,03 (d, *J* = 1, 4, 1H), 7,80-7.66 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 5H), 6,84 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 6,78-6,66 (m, 3H).

Ejemplo 478

[1546]

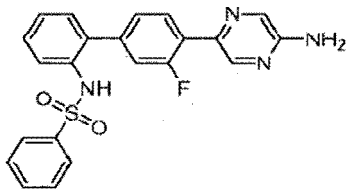


5-[3-Fluoro-2'-(fenilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1547] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2,6-*d*ifluorobromobenceno. MS (ESI): calc. para $C_{16}H_{10}F_3N_3$, 301, 08; *m/z* encontrado, 302,0 $[M+H]^+$. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 12,5, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,76 (s, 2H) .

Ejemplo 479

[1548]

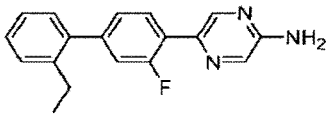


N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]bencenosulfonamida

[1549] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y N-(2-bromo fenil)bencenosulfonamida. MS (ESI): calc. para $C_{22}H_{17}FN_4O_2S$, 420,11; *m/z* encontrado, 421,1 $[M+H]^+$. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,73 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,85- 7,75 (m, 1H), 7,59-7,46 (m, 5H), 7,29 - 7,10 (m, 6H), 6,71 (s, 2H).

Ejemplo 480

[1550]

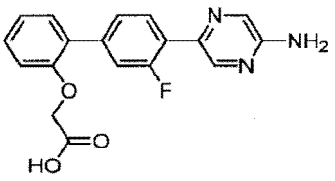


5-(2'-Etil-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina

[1551] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-etilbromobenceno. MS (ESI): calc. para $C_{18}H_{16}FN_3$, 293, 13; *m/z* encontrado, 294,0 $[M+H]^+$. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,3, 1H). 7,92 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 3,9, 2H), 7,32 - 7,19 (m, 4H), 6,71 (s, 2H), 2,60 (q, *J* = 7,5, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,5, 3H).

Ejemplo 481

[1552]



{[4'(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}ácido acético

Paso A: Metil 2-((4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)acetato.

[1553] A una solución que consta de 4'-(5-aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-ol **Ejemplo 476** (50 mg, 0,18 mmol) y DMF (1 ml) se añadió CS_2CO_3 (116 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Se añadió metilo 2-bromoacetato (30 mg, 0,19 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 hora y luego se vertió en 15 mL de agua. El precipitado se recogió y se lavó con agua y se secó al aire para obtener metil 2-((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)acetato (50 mg, 72%). MS (ESI): calc. para $C_{19}H_{16}FN_3O_3$, 353, 12; *m/z* encontrado, 354,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 13, 0, 1H), 7,54 (d, *J* =

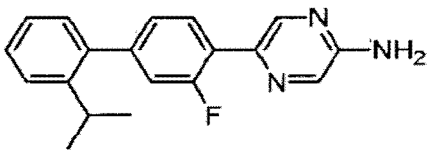
9,2, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,4, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,10 - 7, 02 (m, 2H), 6,70 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

Paso B:

[1554] A una solución de metil 2-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-yloxi)acetato (50 mg, 0,14 mmol) en THF (2 ml) se añadieron LiOH • H_2O (63 mg, 1,5 mmol) y H_2O (2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 14 horas. El THF se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con 15 mL de agua, se lavó con DCM (5 ml 3 2) y luego se acidificó con HCl 1Na pH = 7. Se recogió el precipitado y se lavó con agua y se secó a alta temperatura. vacío para dar el compuesto del título (40 mg, 95% de rendimiento). MS (ESI): calc. para $C_{18}H_{14}FN_3O_3$, 339, 10; *m/z* encontrado, 340,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,02 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7, 55 (d, *J* = 13,0, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,2, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,4, 1H), 7,33 (m, 1H). 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,69 (s, 2H), 4,76 (s, 2H).

Ejemplo 482

[1555]

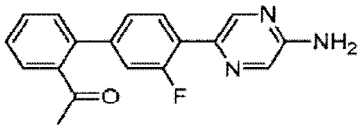


5-[3-Fluoro-2'-(1-metiletil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1556] El compuesto del título se preparó utilizando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-isopropilbromobenceno. MS (ESI): calc. para $C_{19}H_{18}FN_3$, 307, 15; *m/z* encontrado, 308,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 4H), 6,71 (s, 2H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 1,14 (d, *J* = 6,8, 6H).

Ejemplo 483

[1557]

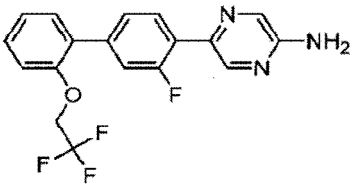


1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]etanona

[1558] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en **Ejemplo 1** utilizando 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina y (2-acetilfenil)ácido borónico. MS (ESI): calc. para $C_{18}H_{14}FN_3O$, 307, 11; *m/z* encontrado, 307,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,2, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,26 (d, *J* = 12,4, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 6,75 (s, 2H), 2,31 (s, 3H)).

Ejemplo 484

[1559]



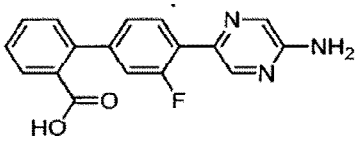
5-[3-Fluoro-2'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1560] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil)pirazin-2-amina y 2-(2,2,2-trifluoroethoxi)bromobenceno. MS (ESI): calc. para $C_{18}H_{13}F_4N_3O$, 363, 10; *m/z* encontrado, 363,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,56 - 7,34 (m, 4H), 7,25 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,82 (q, *J* = 8,8,

2H).

Ejemplo 485

[1561]

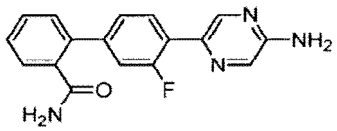


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-ácido carboxílico

[1562] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y ácido 2-bromobenzoico. MS (ESI): calc. para $C_{17}H_{12}FN_3O_2$, 309, 09; *m/z* encontrado, 310,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,25 (d, *J* = 5,1, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,70 (s, 2H).

Ejemplo 486

[1563]

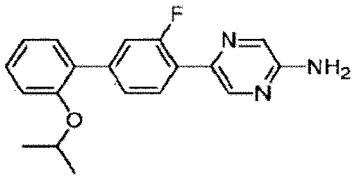


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-carboxamida

[1564] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-bromobenz amida. MS (ESI): calc. para $C_{17}H_{13}FN_4O$, 308,11; *m/z* encontrado, 309,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7, 55-7,26 (m, 7H), 6,70 (s, 2H).

Ejemplo 487

[1565]

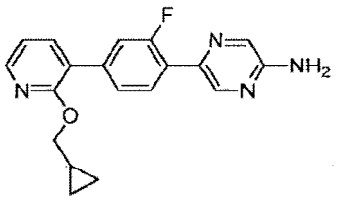


5-[3-Fluoro-2'-(1-metiletoxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1566] El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en **Example 369** 3 usando (2-isopropoxifenil)ácido borónico y 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): calc. para $C_{19}H_{18}FN_3O$, 323, 14; *m/z* encontrado, 324,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 - 8,57 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1,5H), 7,42 - 7,34 (m, 1,5 H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,07 - 6,97 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,59 - 4,44 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,1, 6H).

Ejemplo 488

[1567]

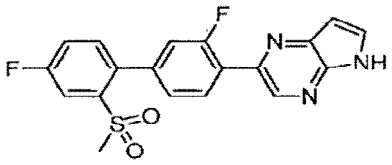


5-{4-[2-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina

[1568] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando (2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)ácido borónico y 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): calc. para $C_{19}H_{17}FN_4O$, 336, 14; *m/z* encontrado, 337,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 - 8,59 (m, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 2H), 8,02 - 7,93 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,01 - 6,95 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4, 24 (d, *J* = 7,0, 2H), 1,37 - 1,22 (m, 1H), 0,66 - 0,54 (m, 2H), 0,42 - 0,31 (m, 2H)).

Ejemplo 489

[1569]

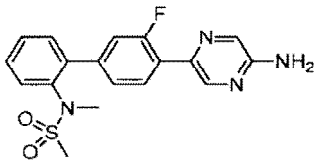


2-[3,4'-Difluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin

[1570] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Paso B del Ejemplo 377 usando 2-[3,4'-difluoro-2'-(metiltio)-[1,1'-bifenil-4-il]-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin. MS (ESI): calc. para $C_{19}H_{13}F_2N_3O_2S$, 385,07; *m/z* encontrado, 386,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,48 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,0, 1H), 8,18 - 8,09 (m, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 2,76 (s, 3H).

Ejemplo 490

[1571]



N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-*N*-metilmetanosulfonamida

Paso A: N-(2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanosulfonamida.

[1572] A una solución de 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1 g, 5 mmol) en piridina (20 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (627 mg, 5,5 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 24 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió de nuevo en DCM (200 ml), se lavó con 1 N HCl (1 x 100 ml) y 20% de $NaHCO_3$ (1 x 100 ml). A continuación, se aisló la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad. El producto bruto se purificó por cristalización en DCM/hexanos para dar el compuesto del título (700 mg, 52%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,37 (s, 12H).

Paso B: *N*-metil-*N*-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-metano-sulfonamida.

[1573] A un matraz de fondo redondo bajo nitrógeno se añadió N-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanosulfonamida (250 mg, 0,84 mmol), K_2CO_3 (140 mg, 1,01 mmol) y acetona (5,0 ml). Luego se añadió lodometano (0,06 ml, 1 mmol) a la mezcla gota a gota y la reacción se agitó durante 1 hora y media a ta. Después, la

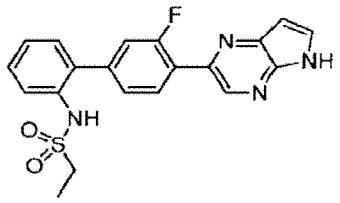
reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 3) y salmuera (x 1), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad. El producto bruto se purificó mediante FCC proporcionando el compuesto del título (230 mg, 88%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (dd, *J* = 7,3, 1,8, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Paso C:

[1574] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando *N*-metil-N-(2-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanosulfonamida y 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): calc masa. para $C_{18}H_{17}FN_4O_2S$, 372, 11; *m/z* encontrado, 373,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 - 8,58 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 5H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).

Ejemplo 491

[1575]



N-[3'-Fluoro-4'-(5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-il]etanosulfonamida

Paso A: N-(2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanosulfonamida.

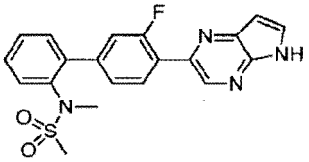
[1576] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Etapa A del Ejemplo 490 usando 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina para 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y cloruro de etanosulfonilo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,3, 1H), 7, 49 - 7,41 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 3,12 (q, *J* = 7,4, 2H), 1,37 (s, 12H), 1, 32 (t, J = 7,4, 3H).

Paso B:

[1577] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Paso C del **Ejemplo 490** usando N-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanosulfonamida y 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin. MS (ESI): calc. para $C_{20}H_{17}FN_4O_2S$, 396, 11; *m/z* encontrado, 397,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,20 - 8,11 (m, 2H), 7, 75-7,66 (m, 2H), 7,47 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 6,87 - 6,79 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,11 (q, *J* = 7,4, 2H), 1,33 - 1,18 (m, 3H).

Ejemplo 492

[1578]

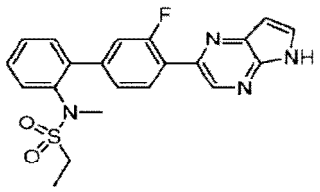


N-[3'-Fluoro-4'-(5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-il]-*N*-metilmetanosulfonamida

[1579] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Etapa Cdel **Ejemplo 490** usando 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazin. MS (ESI): calc. $C_{20}H_{17}FN_4O_2S$, 396,11; *m/z* encontrado, 397,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 3, 6, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 3H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 3,6, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,99 (s, 3H).

Ejemplo 493

[1580]

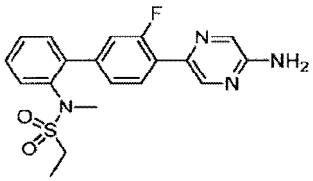


N-[3'-Fluoro-4'-(5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-il]-*N*-metiletanosulfonamida

[1581] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Etapa Cdel **Ejemplo 490** usando 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-5H-pirrolo[2,3-*b*]pirazina. MS (ESI): calc. $C_{21}H_{19}FN_4O_2S$, 410,12; *m/z* encontrado, 411,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11, 04 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,7, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 1H), 7, 70 - 7,63 (m, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 4H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 6,78 - 6,71 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,99 - 2,88 (m, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,4, 3H).

Ejemplo 494

[1582]

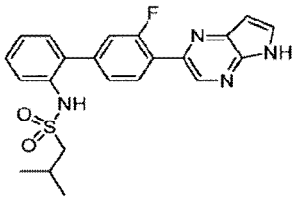


N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-*N*-metiletanosulfonamida

[1583] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando N-metil-*N*-(2-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanosulfonamida y 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): calc masa. $C_{19}H_{19}FN_4O_2S$, 386, 12; *m/z* encontrado, 387,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 5 8,63 - 8,57 (m, 1H), 8,13 - 8,09 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 0,75H), 7,59 - 7,51 (m, 0,25H), 7,50-7,39 (m, 3,75H), 7, 37-7, 32 (m, 1H), 7,31-7.28 (m, 0,25H), 4,69 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,89 (q, *J)* = 7,4, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,4, 3H).

Ejemplo 495

[1584]



N-[3'-Fluoro-4'-(5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)bifenil-2-il]-2-metilpropan-2-sulfonamida

Paso A: *N*-(2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metilpropan-sulfonamida.

[1585] El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en la Etapa B del **Ejemplo 490** utilizando 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y cloruro de isobutilsulfonil. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 2,96 (d, *J* = 10,1, 2H), 2,39 - 2,19 (m, 1H), 1,37 (s, 12H), 1,11 - 0,99 (m, 6H).

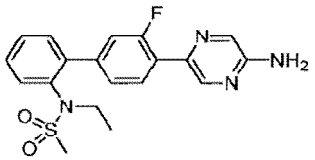
Paso B:

[1586] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Etapa C del **Ejemplo 490** usando N-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isobutilsulfonamida y 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-5H-pirrolo[2,3-*b]*pirazin. MS (ESI): calc. $C_{22}H_{21}FN_4O_2S$, 424, 14; *m/z* encontrado, 425,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 9,09 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,20 - 8,11 (m, 1H), 7, 73 - 7,65 (m, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 6,87 - 6,79 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,97 (d, *J* = 6,6, 2H), 2,31 - 2,13 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,7, 6H).

Ejemplo 496

[1587]



N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-*N*-etilmetanosulfonamida

Paso A: *N*-Etil-*N*-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanosulfonamida.

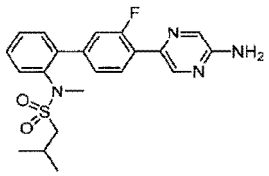
[1588] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Etapa B del **Ejemplo 490** usando yodoetano. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 3,72 (q, *J* = 7,1, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,35 (s, 12H), 1,21 - 1,10 (m, 3H).

Paso B:

[1589] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Paso B del **Ejemplo 369** usando *N*-etil-*N*-(2-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanosulfonamida y 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina. MS (ESI): calc. $C_{19}H_{19}FN_4O_2SC_2HF_3O_2$, 386,12; *m/z* encontrado, 387,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (d, *J* = 1,2, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,2, 1H), 8,14 - 8,04 (m, 1H), 7,51 - 7,33 (m, 6H), 3,46 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,2, 3H).

Ejemplo 497

[1590]



N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N,2-dimetilpropan-1-sulfonamida

Paso A*: N*-Metil-*N*-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil-2-metilpropanosulfonamida.

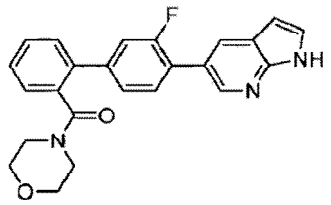
[1591] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Paso B del **Ejemplo 490** usando N-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metilpropanosulfonamida. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,97 - 2,91 (m, 2H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 1,36 (s, 12H), 1,12 - 1, 04 (m, 6H).

Paso B:

[1592] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Paso B del **Ejemplo 369** usando N-metil-*N*-(2-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metilpropanosulfonamida y 5-(4-Bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina, produciendo el compuesto del título después de purificación por HPLC (32 mg, 41%). MS (ESI): calc. $C_{21}H_{23}FN_4O_2S$, 414,15; *m/z* encontrado, 415, 1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,3, 1H), 8,04 - 7,94 (m, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 4H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,70 (d, *J* = 6,6, 2H), 2,26 - 2,11 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,7, 6H).

Ejemplo 498

[1593]

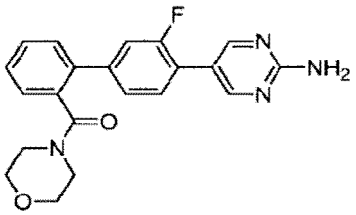


5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin

[1594] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina y (2-bromofenil)(morfino)metanona. MS (ESI): calc. para $C_{24}H_{20}FN_3O_2$, 401,15; *m/z* encontrado, 402,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (s, 1H), 8,58 - 8,48 (m, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 7,61 - 7,30 (m, 8H), 6,63 - 6,57 (m, 1H), 3,78 - 3,56 (m, 3H), 3,48 - 3,33 (m, 2H), 3,14 - 3,00 (m, 1H), 2,94 - 2,75 (m, 2H).

Ejemplo 499

[1595]

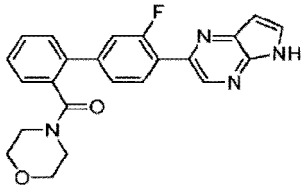


5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina

[1596] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y (2-bromofenil)(morfolin)metanona. MS (ESI): calc. para $C_{21}H_{19}FN_4O_2$, 378, 15; *m/z* encontrado, 379,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,54 - 7,41 (m, 5H), 7,36 (dd, *J* = 8,0, 1,8, 1H), 7,32 (dd, *J* = 11,5, 1,8, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,74 - 3,58 (m, 3H), 3,49 - 3,30 (m, 2H), 3,15 - 3,01 (m, 1H), 2,94 - 2,77 (m, 2H).

Ejemplo 500

[1597]

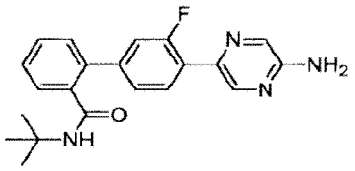


2-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin

[1598] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando (2-bromofenil)(morfolin)metanona. MS (ESI): calc. para $C_{23}H_{19}FN_4O_2$, 402,15; *m/z* encontrado, 403,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,12 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,19 - 8,09 (m, 1 H), 7, 71 - 7,65 (m, 1H), 7,55 - 7,34 (m, 6H), 6,87 - 6,80 (m, 1H), 3,74 - 3,57 (m, 3H), 3,51 - 3,30 (m, 2H), 3,15 - 3,01 (m, 1H), 2,97 - 2,77 (m, 2H).

Ejemplo 501

[1599]

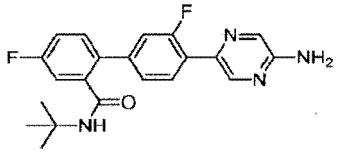


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-carboxamida

[1600] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-pirazin-2-amina y 2-bromo-*N*-(*terc*-butil)benzamida. MS (ESI): calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O$, 364, 17; *m/z* encontrado, 365,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 - 8,50 (m, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 1, 24 (m, 9H).

Ejemplo 502

[1601]

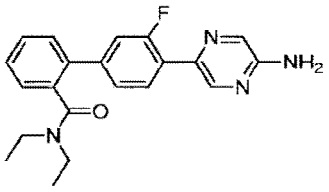


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-*terc*-butil-3',4-difluorobifenil-2-carboxamida

[1602] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-bromo-N-(terc-butil)-5-fluorobenzamida. MS (ESI): calc. para $C_{21}H_{20}F_2N_4O$, 382,16; *m/z* encontrado, 383,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 503

[1603]

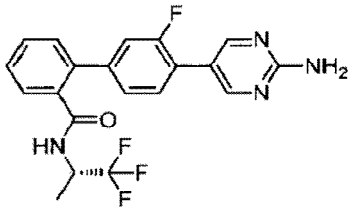


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N,N*-dietil-3'-fluorobifenil-2-carboxamida

[1604] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 369** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-pirazin-2-amina y 2-bromo-*N,N*-dietilbenzamida. MS (ESI): calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O$, 364,17; *m/z* encontrado, 365,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 - 8,54 (m, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 5H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,87 - 3,69 (m, 1H), 3,17 - 2,92 (m, 2H), 2,85 - 2,66 (m, 1H), 0,99 (t, *J* = 7,1, 3H), 0,81 (t, *J* = 7, 1, 3H).

Ejemplo 504

[1605]



4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida

Paso A: Metil 4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato.

[1606] Una mezcla de metil 2-bromobenzoato (155 mg, 0,72 mmol), 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina (250 mg, 0,79 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (31 mg, 0,036 mmol) y K_2CO_3 (2 ml, 2 N) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a 60°C bajo N_2 durante 3 horas. El disolvente se eliminó y el producto bruto se purificó por FCC para proporcionar el producto deseado (218 mg, 93%). MS (ESI): calc. para $C_{18}H_{14}FN_3O_2$, 323,11; *m/z* encontrado, 323,9 $[M+H]^+$.

Paso B: 4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ácido carboxílico.

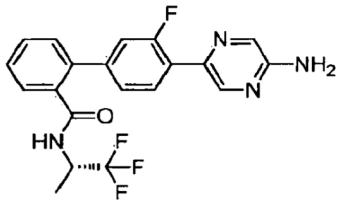
[1607] Una solución de metil 4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato (218 mg, 0,67 mmol) en NaOH (8 mL, 2 N) y THF (8 mL) se agitaron a 80°C durante 48 horas y luego se concentraron a sequedad. El residuo se acidificó con 2 N HCl. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua varias veces, y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (220 mg, 106%). El producto crudo se usó sin purificación adicional. MS (ESI): calc. para $C_{17}H_{12}FN_3O_2$, 309, 09; *m/z* encontrado, 309,9 $[M+H]^+$.

Paso C:

[1608] A una solución de DIPEA (47 mg, 0,36 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron 4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ácido carboxílico (75 mg, 0,24 mmol), (*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (30 mg, 0,27 mmol) y HATU (110 mg, 0,290 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante FCC para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 41%). MS (ESI): calc. para $C_{20}H_{16}F_4N_4O$, 404, 13; *m/z* encontrado, 404,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (d, *J* = 8,9, 1H), 8,44 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 6,86 (s, 2H), 4,60 (dd, *J* = 15, 7, 7,8, 1H), 1,15 (d, *J* = 7,0, 3H).

Ejemplo 505

[1609]

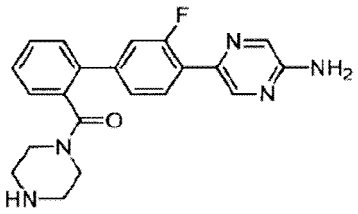


4'-(5-Aminopirimidin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida

[1610] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Paso C del **Ejemplo 504** usando 4'-(2-aminopirazin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ácido carboxílico. MS (ESI): calc. para $C_{20}H_{16}F_4N_4O$, 404,13; *m/z* encontrado, 405,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (d, *J* = 8,9, 1H), 8,46 - 8, 28 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 1, 4, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,28 - 7, 20 (m, 2H), 6,69 (s, 2H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 1,16 (d, *J* = 7,0, 3H).

Ejemplo 506

[1611]



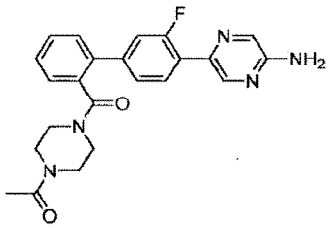
5-[3-Fluoro-2'-(piperazin-1-ilcarbonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1612] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Paso C del **Ejemplo 504** usando 4'-(2-aminopirazin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ácido carboxílico y piperazina. MS (ESI): calc. para $C_{21}H_{20}FN_5O$, 377,17; *m/z* encontrado, 378,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 - 8,56 (m, 1H), 8,11 (d, *J* =

1,5, 1H), 8,04 - 7,93 (m, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 4H), 7,37 (dd, *J* = 8,1, 1,8, 1H), 7,30 (dd, *J* = 12,2, 1,7, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,72 (d, *J* = 25,1, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,05 (s, 1H).

Ejemplo 507

[1613]

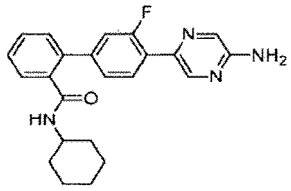


5-{2-[(4-Acetilpiperazin-1-il)carbonitril]-3-fluorobifenil]-4-il}pirazin-2-amina

[1614] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Paso C del **Ejemplo 504** usando 4'-(2-aminopirazin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ácido carboxílico y 1-(piperazin-1-il)etanona. MS (ESI): calc. para $C_{23}H_{22}FN_5O_2$, 419,18; *m/z* encontrado, 420,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 - 8,56 (m, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,02 (dd, *J* = 10,4, 5,8, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 4H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,51 - 2,93 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 1,99 (d, 3H).

Ejemplo 508

[1615]

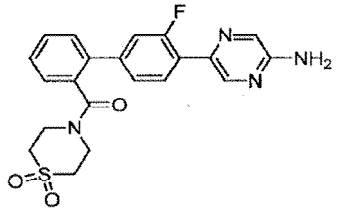


4-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-ciclohexil-3'-fluorobifenil-2-carboxamida

[1616] El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el Paso C del **Ejemplo 504** usando 4'-(2-aminopirazin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ácido carboxílico y ciclohexanamina. MS (ESI): masa calc. $C_{23}H_{23}FN_4O$, 390,19; *m/z* encontrado, 391,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 - 8,53 (m, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 1H), 7,54 - 7,37 (m, 3H), 7,32 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 5,24 (d, *J* = 8,3, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,93 - 3,73 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 2H), 1,61 - 1,44 (m, 3H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 0,98 (m, 1H), 0,97 - 0,81 (m, 2H).

Ejemplo 509

[1617]



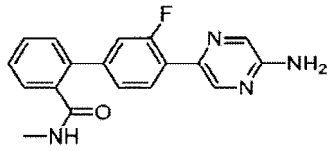
5-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)carbonitril]-3-fluorobifenil]-4-il}pirazin-2-amina

[1618] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Paso C del **Ejemplo 504** usando 4'-(2-aminopirazin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ácido carboxílico y tiomorfolina 1,1-dióxido. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{19}FN_4O_3S$, 426,12; *m/z* encontrado, 427,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,1, 1,8, 1H), 7,32 (dd, *J* = 12,1, 1,7, 1H),

4,74 (s, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 3, 38 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,05 (s, 1H).

Ejemplo 510

[1619]

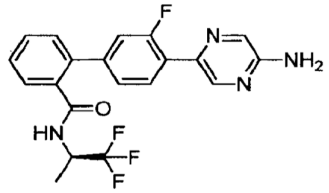


4-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-metilbifenil-2-carboxamida

[1620] El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando 4'-(2-Aminopirazin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ácido carboxílico y metilamina. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{15}FN_4O$, 322,12; *m/z* encontrado, 323,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (dd, *J* = 2,3, 1,6, 1H), 8,15 (d, *J* = 4,7, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 7, 24 (dd, *J* = 5,5, 1,7, 1H), 6,68 (s, 2H), 2,59 (d, *J* = 4,6, 3H).

Ejemplo 511

[1621]

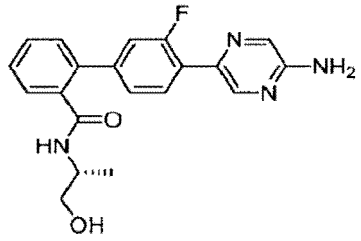


4-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida

[1622] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Paso C del **Ejemplo 504** usando 4'-(2-aminopirazin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ácido carboxílico y (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{16}F_4N_4O$, 404,13; *m/z* encontrado, 405,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (d, *J* = 8,8, 1H) 8,34 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,2, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 1H), 7,58 - 7,40 (m, 4H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 6,69 (s, 2H), 4,68 - 4,56 (m, 1H), 1,16 (d, *J* = 7,0, 3H).

Ejemplo 512

[1623]

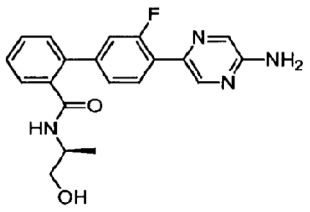


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida

[1624] El compuesto del título se preparó usando el método s análogo a los descritos en el Paso C del **Ejemplo 504** usando 4'-(2-Aminopirazin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ácido carboxílico y (*R*)-2-aminopropan-1-ol. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{19}FN_4O_2$, 366,15; *m/z* encontrado, 367,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,15-7,97 (m, 2H), 7,94 - 7,82 (m, 1H), 7, 55 - 7,39 (m, 4H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 6,71 (s, 2H), 4,64 (s, 1H), 3,92 - 3,73 (m, 1H), 3,26 - 3,10 (m, 2H), 0,98 (d, *J* = 6,1, 3H).

Ejemplo 513

[1625]

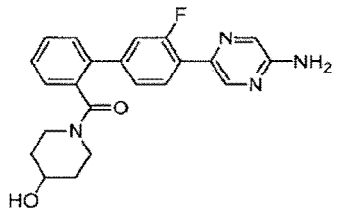


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida

[1626] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Paso C del **Ejemplo 504** usando 4'-(2-aminopirazin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ácido carboxílico y (S)-2-aminopropan-1-ol para (*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{19}FN_4O_2$, 366, 15; *m/z* encontrado, 367,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 5,1, 2H), 7,93 - 7,83 (m, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 3H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 6,72 (s, 2H), 4,66 (t, *J* = 5,6, 1H), 3,82 (d, *J* = 7,0, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,16 (d, *J* = 10,4, 2H), 0,98 (d, *J* = 6,6, 3H).

Ejemplo 514

[1627]

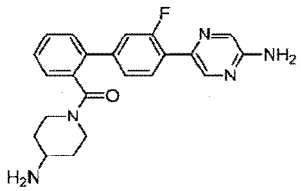


1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-4-ol

[1628] El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el Paso C del **Ejemplo 504** usando 4'-(2-Aminopirazin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ácido carboxílico y piperidina-4-ol. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{21}FN_4O_2$, 392, 16; *m/z* encontrado, 393,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) complejo debido a la presencia de múltiples conformaciones en la escala de tiempo RMN, picos enumerados solo para fines de identificación: δ 8,54 (d, *J* = 13,9), 8,11- 8,05 (m), 7,98-7,83 (m), 7,47-7,27 (m), 6,72 (s), 4,68 (s), 4,24-4,05 (m), 3,76-3,53 (m), 3,27-3,18 (m), 2,91-2,80 (m), 2,62-2,51 (m), 1,82 (m), 1,69 (m), 1,51-1,45 (m), 1,26-1,18 (m), 0,48-0,41 (m).

Ejemplo 515

[1629]

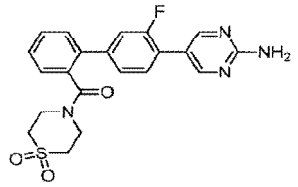


5-{2'-[(4-Aminopiperidin-2-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina

[1630] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Paso C del **Ejemplo 504** usando 4'-(2-aminopirazin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ácido carboxílico y piperidina-4-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{22}FN_5O$, 391, 18; *m/z* encontrado, 392,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 14,8, 3H), 7,35 - 7,20 (m, 3H), 6,69 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,08 - 2,50 (m, 6H), 1,75 (t, *J* = 80,9, 2H), 1,38 - 0,86 (m, 2H).

Ejemplo 516

[1631]

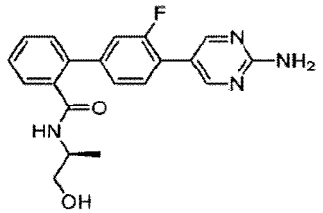


5-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[1632] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Paso C del **Ejemplo 504** usando tiomorfolina 1,1-dióxido. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{19}FN_4O_3S$, 426,12; *m/z* encontrado, 426,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 20,5, 4H), 7,30 (dd, *J* = 1 6,9, 9,9, 2H), 6,89 (s, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,11 (s, 1H).

Ejemplo 517

[1633]

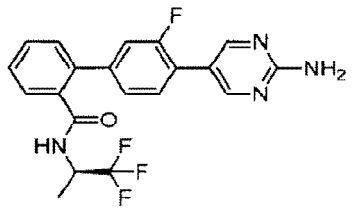


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida

[1634] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Paso C del **Ejemplo 504** usando (S)-2-aminopropan-1-ol. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{19}FN_4O_2$, 366, 15; *m/z* encontrado, 366,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 2H), 8,00 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 4,1, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,3, 3H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 6,88 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,87 - 3,75 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,14 (s, 1H), 0,96 (d, *J* = 6, 6, 3H).

Ejemplo 518

[1635]

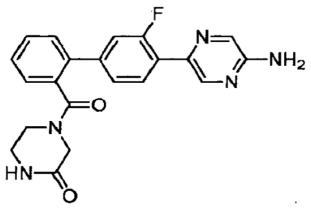


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida

[1636] El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Paso C del Example 504 utilizando (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{16}F_4N_4O$, 404,13; *m/z* encontrado, 404,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (d, *J* = 1,0, 2H), 7,68 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 3H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 7,22 (dd, *J* = 11,1, 1,7, 1H), 5,39 (d, *J* = 9,6, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,73 (m, 1H), 1,12 (d, *J* = 7,0, 3H).

Ejemplo 519

[1637]

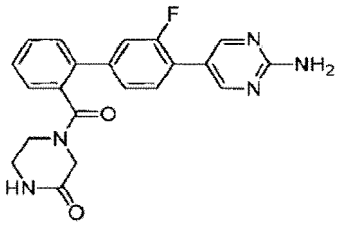


4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperazin-2-ona

[1638] El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el Paso C del **Ejemplo 504** usando 4'-(2-aminopirazin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ácido carboxílico y piperazin-2-one. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{18}FN_5O_2$, 391, 14; *m/z* encontrado, 392,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) Complejo debido a la presencia de múltiples conformaciones en la escala de tiempo RMN, picos enumerados solo para fines de identificación: δ 8,58-8,55 (m), 8,50-8,40 (m), 8,10 (d, *J* = 1,5), 8,04-7,98 (m), 7,56-7,41 (m), 7,37-7,27 (m), 6,75 (s), 6,43 (s), 5,06 (s), 4,83 (s), 4,45 (d, *J* = 19,2), 4,05-3,95 (m), 3,72 - 3,46 (m), 3,27 (s), 3,14 (s), 2,97 (s), 2,67 (s).

Ejemplo 520

[1639]

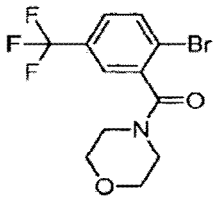


4-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperazin-2-ona

[1640] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Paso C del **Ejemplo 504** usando piperazin-2-ona. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{18}FN_5O_2$, 391, 14; *m/z* encontrado, 391,9 $[M+H]^{+\cdot}$ Complejo de ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) debido a la presencia de múltiples conformaciones en la escala de tiempo RMN, picos enumerados solo para fines de identificación: δ 8,47 (d, *J* = 1,2), 8,41 (d, *J* = 1,2), 7,49-7,34 (m), 7,29-7,19 (m), 6,68 (s), 6,35 (s), 5,45 (s), 5,25 (s), 4,38 (d, *J* = 18.7), 4,03 (s), 3,59-3,50 (m), 3,31-2,88 (m), 2,64 (s).

Intermedio HH

[1641]

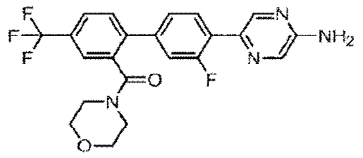


(2-Bromo-5-(trifluorometil)fenil)(morfolino)metanona

[1642] Se disolvió ácido 2-bromo-5-(trifluorometil)benzoico (200 mg, 0,74 mmol) en DMF (4,65 ml) y se añadió HATU (424 mg, 1,12 mmol) a la mezcla resultante a ta. La solución se agitó durante 10 minutos y luego se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,51 ml, 3,0 mmol) y morfolina (0,096 ml, 1,1 mmol). La reacción se agitó durante 15 horas y después se inactivó mediante la adición de saturado NH_4Cl (5 ml) y EtOAc (5 ml). La fase acuosa se extrajo con etiloacetato (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó mediante FCC para dar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,83 - 3,69 (m, 4H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 3,25 - 3,17 (m, 1H).

Ejemplo 521

[1643]

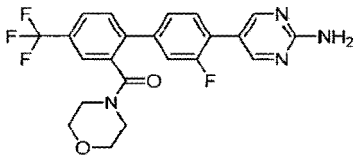


5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1644] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (2-bromo-5-(trifluorometil)fenil)(morfolin)-metanona. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{18}F_4N_4O_2$, 446, 14; *m/z* encontrado, 447,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 1H), 7,90 - 7,82 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,47 - 7,35 (m, 2H), 3,72 - 3,60 (dd, *J* = 10,0, 4,2, 2H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,15 - 3,04 (m, 1H), 2,90 - 2,80 (dd, *J* = 13,4,5,2, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 1H).

Ejemplo 522

[1645]

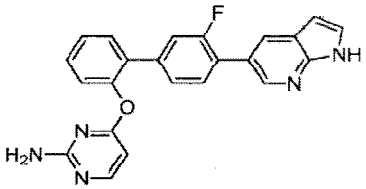


5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina

[1646] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (2-bromo-5-(tri-fiuorometil)fenil)(morfolin)metanona y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{18}F_4N_4O_2$, 446,14; *m/z* encontrado, 447,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,65 - 8,58 (d, *J* = 1,3,2H), 7,91 - 7,85 (dd, *J* = 8,3, 1,9, 1H), 7,78 - 7,76 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7, 46 - 7,43 (dd, *J* = 2,7, 1,8, 1H), 7,43 - 7,41 (dd, *J* = 6,2, 1,7, 1H), 3,72 - 3,60 (m, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 3,37 - 3,33 (m, 1H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 2,92 - 2,77 (m, 2H).

Ejemplo 523

[1647]

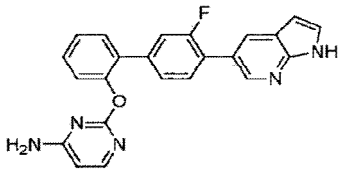


4-{[3'-Fluoro-4'-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-il]oxi}piridin-2-amina

[1648] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 376 usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina y 4-(2-bromofenoxi)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{23}H_{16}FN_5O$, 397,13; *m/z* encontrado, 398,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (s, 1H), 8,55- 8,45 (m, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,55- 7,28 (m, 8H), 7,22 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 6,08 (d, *J* = 5,7, 1H), 4,95 (s, 2H).

Ejemplo 524

[1649]

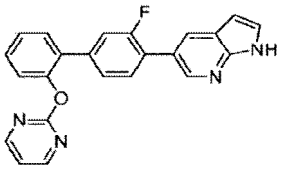


2-{[3'-Fluoro-4'-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)bifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina

[1650] El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 376 usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina y 2-(2-bromofenoxi)pirimidin-4-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{23}H_{16}FN_5O$, 397,13; *m/z* encontrado, 398,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,1, 1H), 7,96 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,54 - 7,30 (m, 9H), 6,07 (d, *J* = 5,7, 1H), 4,96 - 4,85 (m, 2H).

Ejemplo 525

[1651]

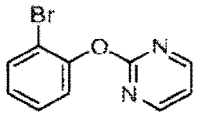


2-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin

[1652] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 376** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina y 2-(2-bromofenoxi)pirimidin. MS (ESI): masa calc. $C_{23}H_{15}FN_4O$, 382,12; *m/z* encontrado, 383,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (s, 1H), 8,51 - 8,42 (m, 3H), 8,14 - 8,05 (m, 1H), 7,57 - 7,28 (m, 8H), 6,99 - 6,89 (m, 1H), 6,55 (dd, *J* = 3,6, 1,8, 1H).

Intermedio HI

[1653]

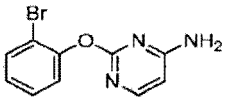


2-(2-Bromofenoxi)pirimidin

[1654] A un tubo de presión de 48 ml que contiene una barra de agitación se agregaron 2-cloropirimidina (1,69 g, 14,7 mmol), 2-bromofenol (1,63 ml, 14,0 mmol), CS_2CO_3 (5,49 g, 16,8 mmol) y DMSO (30 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120ºC durante 15 horas. La reacción se diluyó luego con 100 ml de acetato de etilo y se extrajo con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se aisló, se secó y se concentró a sequedad para proporcionar el producto bruto que posteriormente se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,72 - 7,60 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 1H), 7,10 - 7,01 (t, *J* = 4,8, 1H).

HJ intermedio

[1655]

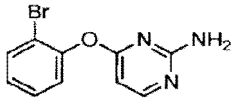


2-(2-Bromofenoxi)pirimidin-4-amina

[1656] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 2-cloropirimidina-4-amina. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 - 7,94 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,66 - 7,58 (dd, *J* = 8,0, 1,5, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 1H), 6,20 - 6,09 (d, *J* = 5,7, 1H), 5,19 (s, 2H).

Intermedio HK

[1657]

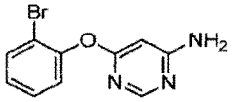


4-(2-Bromofenoxi)pirimidin-2-amina

[1658] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 4-cloropirimidina-2-amina. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 - 8,12 (d, *J* = 5,6, 1H), 7,65- 7,61 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1H)), 6,19 - 6,14 (d, *J* = 5,7, 1H), 5,21 (s, 2H).

Intermedio HL

[1659]

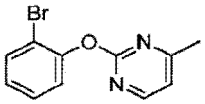


6-(2-Bromofenoxi)pirimidin-4-amina

[1660] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 6-cloropirimidina-4-amina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (d, *J* = 0,8, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 6,75 (s, 2H), 5,77 (d, *J* = 0,9, 1H).

Intermedio HM

[1661]

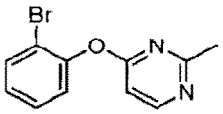


2-(2-Bromofenoxi)-4-metilpirimidin

[1662] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 2-cloro-4-metilpirimidina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, *J* = 5,1, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,0, 1, 6, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 1H), 2,41 (s, 3H).

HN intermedio

[1663]

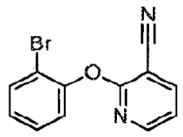


4-(2-Bromofenoxi)-2-metilpirimidin

[1664] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 4-cloro-2-metilpirimidina. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, *J* = 5,8, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,0, 1,5, 1H), 7,42 - 7, 33 (m, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 5,7, 1H), 2,55 (s, 3H).

Intermedio HO

[1665]

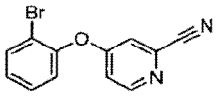


2-(2-Bromofenoxi)nicotinonitril

[1666] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 2-cloronicotinonitrilo. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 - 8,21 (dd, *J* = 5,0, 1,9, 1H), 8,09 - 7,95 (dd, *J* = 7,6, 1,9, 1H), 7,68 - 7,60 (dd, *J* = 8,0, 1,5, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,15- 7,09 (dd, *J* = 7,6, 5,0, 1H).

HP intermedio

[1667]

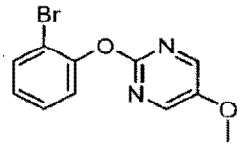


4-(2-Bromofenoxi)picotinonitril

[1668] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 4-cloropicinonitrilo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 - 8,55 (m, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7, 27 (m, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H).

Intermedio HQ

[1669]

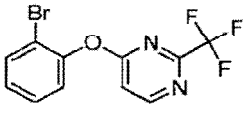


2-(2-Bromofenoxi)-5-metoxipirimidin

[1670] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 2-cloro-5-metoxipirimidina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-*d*e) δ 8,41 (d, *J* = 0,6, 2H), 7,73 (d. *J* = 8,0, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,23 (m, 1H), 3,87 (d, *J* = 0,5, 3H).

Intermedio HR

[1671]

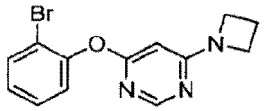


4-(2-Bromofenoxi)-2-(trifluorometil)pirimidin

[1672] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (d, *J* = 5,8, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,0, 1,5, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 3H), 7,29 (m, 1H).

Intermedio HS

[1673]

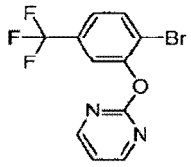


4-(Acetidin-1-il)-6-(2-bromofenoxi)pirimidin

[1674] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** usando 4-(acetidin-1-il)-6-cloropirimidina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, *J* = 0,8, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,0, 1,5, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 5,84 (d, *J* = 0,8, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 4H), 2,41 - 2,30 (m, 2H).

HT intermedio

[1675]

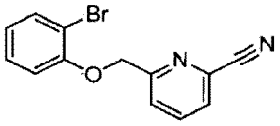


2-(2-Bromo-5-(trifluorometil)fenoxi)pirimidin

[1676] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 2-bromo-5-(trifluorometil)fenol. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 - 8,49 (d, *J* = 4,8, 2H), 7,82 - 7,75 (dd, *J* = 8,4, 0,9, 1H), 7,54 - 7,51 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H).

Intermedio HU

[1677]

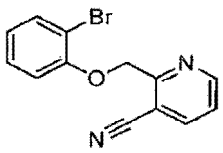


6-((2-Bromofenoxi)metil)picolinonitril

[1678] A un vial sellable de 4 ml, que contiene 6-(clorometil)picolinonitril (100 mg, 0,66 mmol) y 2-bromofenol (113 mg, 0,66 mmol), se agregaron CS_2CO_3 (320 mg, 0,98 mmol) y acetonitril (1,7 ml). El vial se calentó luego a 80ºC durante 15 horas. La reacción se diluyó luego con acetato de etilo, se filtró a través de un tapón de celite y se concentró a sequedad. El material se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 - 7,93 (m, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 1H), 7,65 - 7,59 (dd, *J* = 7,7, 1,1, 1H), 7,58 - 7,53 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 6,93 - 6,90 (dd, *J* = 8,3, 1,3, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 5,23 (s, 2H).

Intermedio HV

[1679]



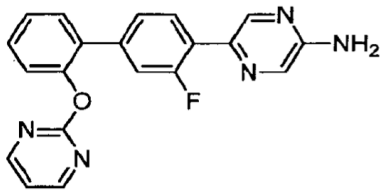
2-((2-Bromofenoxi)metil)nicotinonitril

[1680] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 2-(clorometil)nicotinonitril. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 - 8,74 (dd, *J* = 4,9, 1,7, 1H), 8,02 - 7,97 (dd, *J* = 7,9, 1,7,

1H), 7,57 - 7,49 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,42 - 7, 35 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,08 - 7,01 (dd, *J* = 8,2, 1,3, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 1H)), 5,37 (s, 2H).

Ejemplo 526

[1681]

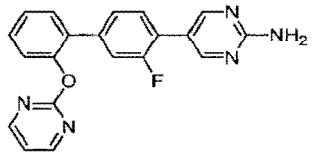


5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1682] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)pirimidin. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{14}FN_5O$, 359,12; *m/z* encontrado, 360,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, *J* = 4,8, 2H), 8,35 - 8,30 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 1, 5, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,6, 1,7, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 4H), 7,17 (t, *J* = 4,8, 1H), 6,70 (s, 2H).

Ejemplo 527

[1683]

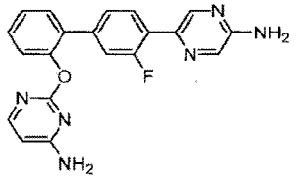


5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina

[1684] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)pirimidin y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{14}FN_5O$, 359,12; *m/z* encontrado, 360,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, *J* = 4,8, 2H), 8,43 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,58 - 7,46 (m, 3H), 7,42 - 7,27 (m, 4H), 7,20 (t, *J* = 4,8, 1H), 6,88 (s, 2H).

Ejemplo 528

[1685]

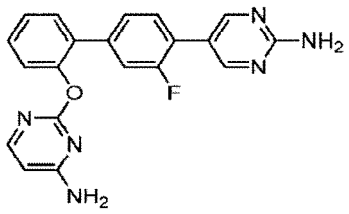


2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-4-amina

[1686] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)pirimidin-4-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{15}FN_6O$, 374,13; *m/z* encontrado, 375,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,35 - 8,28 (dd, *J* = 2,1, 1,5, 1H), 8,08 - 8,00 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (d, *J* = 5,9, 1H), 7,52 - 7,47 (dd, *J* = 7, 6, 1,7, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (dd, *J* = 12,6, 1,7, 1H), 7,23 - 7,16 (dd, *J* = 8,1, 1,2, 1H), 6,11 - 6,09 (d, *J* = 5,9, 1H).

Ejemplo 529

[1687]

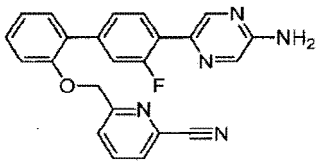


5-{2'-[(4-Aminopirimidin-2-il)-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[1688] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando 2-(2-bromofenoxi)pirimidin-4-amina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5). 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. EM (ESI): masa calc. $C_{20}H_{15}FN_6O$, 374,13; *m/z* encontrado, 375,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,49 - 8,43 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,79 - 7,72 (d, *J* = 5,9, 1H), 7,51 - 7,47 (dd, *J* = 7,6, 1,7, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 7,22 - 7,17 (dd, *J* = 8,1, 1,2, 1H), 6,16 - 6,05 (d, *J* = 5,9, 1H).

Ejemplo 530

[1689]

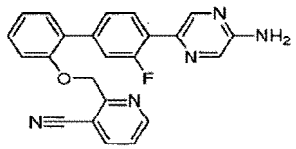


6-({[4'-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}metil)piridin-2-carbonitril

[1690] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 6-((2-bromofenoxi)metil)picolinonitril. MS (ESI): masa calc. $C_{23}H_{16}FN_5O$, 397,13: *m/z* encontrado, 398,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,29 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 2H), 7,83 - 7,73 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (dd, *J* = 8,2, 1,0, 1H), 7,52 - 7,48 (dd, *J)* = 8,1, 1,6, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,40 (dd, *J* = 7,6, 1,7, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (dd, *J* = 8,3, 1,1, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 5,26 (s, 2H).

Ejemplo 531

[1691]

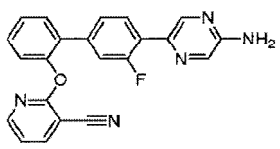


2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}metil)piridin-3-carbonitril

[1692] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-((2-bromofenoxi)metil)nicotinonitril. MS (ESI): masa calc. $C_{23}H_{16}FN_5O$, 397,13; *m/z* encontrado, 398,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,80 - 8,73 (dd, *J* = 5,0, 1,7, 1H), 8,32 - 8,27 (m, 1H), 8, 24 - 8,22 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,22 - 8,15 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H). 7,57 - 7,49 (dd, *J* = 7,9, 5,0, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,44 - 7,42 (dd, *J* = 4,4, 1, 6, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,2 6 - 7,22 (dd, *J* = 8,2, 1,0, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 5,34 (s, 2H).

Ejemplo 532

[1693]

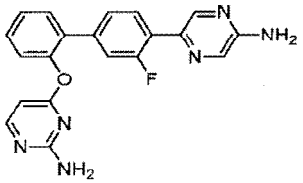


2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-3-carbonitril

[1694] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando 2-(2-bromofenoxi)nicotinonitril. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{14}FN_5O$, 383,12; *m/z* encontrado, 384,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,28 - 8,25 (m, 1H), 8,22 - 8,18 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,17 - 8, 13 (dd, *J* = 5,0, 1,9, 1H), 8,10 - 8,04 (dd, *J* = 7,6, 1,9, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,57 - 7,53 (dd, *J* = 7,6, 1,7, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,41-7,37 (dd, *J* = 8,1, 1,7, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,12 - 7,04 (dd, *J* = 7,6, 5,0, 1H).

Ejemplo 533

[1695]

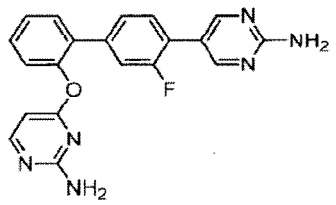


4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina

[1696] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofenoxi)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{15}FN_6O$, 374,13; *m/z* encontrado, 375,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,35- 8,29 (m, 1H), 8,12 - 8,07 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,05- 8, 00 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (dd, *J* = 7,5, 1,8, 1H), 7, 55-7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,36 - 7,33 (dd, *J* = 8,1, 1,7, 1H), 7, 33 - 7,31 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,31 - 7,27 (dd, *J* = 12,5, 1,7, 1H), 6,72 - 6, 42 (d, *J* = 7,0, 1H).

Ejemplo 534

[1697]

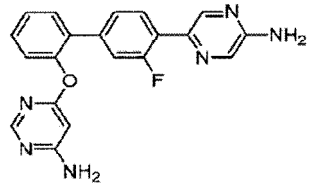


4-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina

[1698] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofeno-noxi)pirimidin-2-amina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{15}FN_6O$, 374,13; *m/z* encontrado, 375,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 2H), 7,98 - 7,94 (d, *J* = 5,8, 1H), 7,53 - 7,49 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,32 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,14 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,13 - 6,04 (d, *J* = 5, 8, 1H).

Ejemplo 535

[1699]



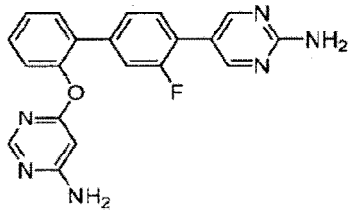
6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-4-amina

[1700] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 6-(2-bromofenoxi)pirimidin-4-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{15}FN_6O$, 374,13; *m/z* encontrado, 375,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,6, 1,7, 1H), 7,42

(m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,1, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,52 (s, 2H), 5,67 (s, 1H).

Ejemplo 536

[1701]

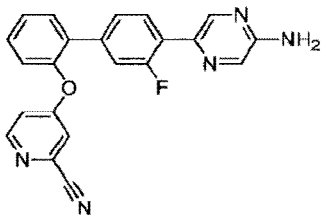


5-{2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[1702] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 6-(2-bromofenoxi)pirimidin-4-amina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{15}FN_6O$, 374,13; *m/z* encontrado, 375,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 6, 4, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 7,7, 1H), 6,68 (br, 4H), 5,68 (s, 1H).

Ejemplo 537

[1703]

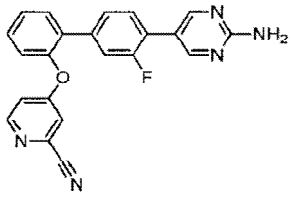


4-{[4'-(5-Aminopirimidin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-2-carbonitril

[1704] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofenoxi)picolinonitril. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{14}FN_5O$, 383,12; *m/z* encontrado, 384,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 5,1, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 20, 1, 7,3, 2H), 7,39 - 7,20 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,68 (s, 2H).

Ejemplo 538

[1705]

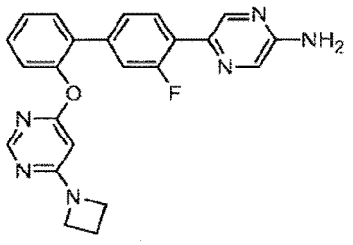


4-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-2-carbonitril

[1706] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando 4-(2-bromofenoxi)picolinonitril y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametia)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{14}FN_5O$, 383,12; *m/z* encontrado, 384,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 5,7, 1H), 8,40 (d, *J* = 1,3,2H), 7,61 (dd, *J* = 7,9, 2,0, 2H), 7,53 (dd, *J* = 11,1, 5,0, 2H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,36 (dd, *J* = 12,1, 1,5, 1H), 7,31 (dd, *J* = 11,5,5,0, 2H), 7,11 (dd, *J* = 5,7, 2,5, 1H), 6,86 (s, 2H).

Ejemplo 539

[1707]

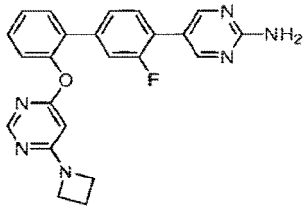


5-{2'-[(6-Acetidin-1-ilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina

[1708] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(acetidin-1-il)-6-(2-bromofenoxi)pirimidin. MS (ESI): masa calc. $C_{23}H_{19}FN_6O$, 414, 16; *m/z* encontrado, 415,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 - 8,31 (m, 1H), 8,08 (d, *J* = 0,9, 1H), 8,02 (d, *J* = 1, 5, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,6, 1,7, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 7,18 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 6,71 (s, 2H), 5,71 (d, *J* = 0,9, 1H), 3,96 (t, *J* = 7,5, 4H), 2,39-2,24 (m, 2H).

Ejemplo 540

[1709]

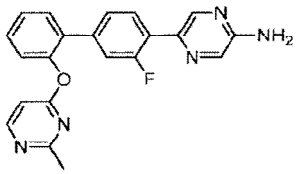


5-{2'-[(6-Acetidin-1-ilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[1710] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(acetidin-1-il)-6-(2-bromofenoxi)pirimidin y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{23}H_{19}FN_6O$, 414, 16; *m/z* encontrado, 415,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J* = 1,5, 2H), 8,11 (d, *J* = 0,9, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 3H), 7,17 (dd, *J* = 8,1, 1,2, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,73 (d, *J* = 0,9, 1H), 3, 98 (t, *J* = 7,5, 4H), 2,41 - 2,27 (m, 2H).

Ejemplo 541

[1711]

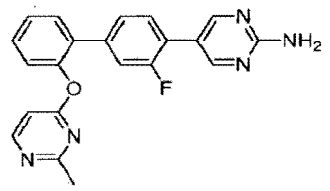


5-{3'-Fluoro-2'-[(2-metilpirimidin-4-il)oxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina

[1712] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofenoxi)-2-metilpirimidina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{16}FN_5O$, 373,13; *m/z* encontrado, 374,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,8, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,3, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,5, 1,9, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,8, 6, 9, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,1, 1H), 6, 49 (d, *J* = 5,8, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,5 1 (s, 3H).

Ejemplo 542

[1713]

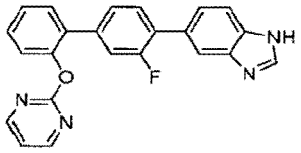


5-{3'-Fluoro-2'-[(2-metilpirimidin-4-il)oxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[1714] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofenoxi)-2-metilpirimidina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{16}FN_5O$, 373,13; *m/z* encontrado, 374,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (s, 2H), 8,38 (d, *J* = 5,8, 1H), 7,53 - 7,28 (m, 6H), 7, 21 (d, *J* = 7,9, 1H), 6,51 (d, *J* = 5,7, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

Ejemplo 543

[1715]

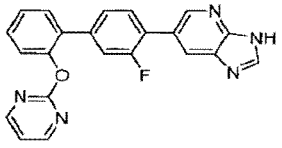


5-{3'-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]-1*H*-benzimidazol

[1716] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 5-bromo-1*H*-benzo[d]imidazol y 2-((3'-fluoro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)pirimidin. MS (ESI): masa calc. $C_{23}H_{15}FN_4O$, 382,12; *m/z* encontrado, 383,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 8,52 - 8,45 (d, *J* = 4,9, 2H), 7,95 (s, 1H), 7, 92 - 7,87 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,79 - 7,70 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,59 - 7,55 (dd, *J* = 7, 7, 1,7, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,32 (dd, *J* = 12, 0, 1,7, 1H), 7,30 - 7,23 (dd, *J* = 8,1, 1,2, 1H), 7,13 - 7,08 (t, *J* = 4,8, 1H).

Ejemplo 544

[1717]

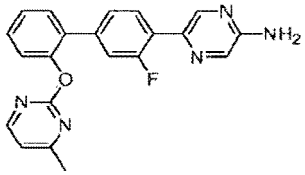


6-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]-3*H*-imidazol[4,5-*b*]piridin

[1718] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina y 2-((3'-fluoro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)pirimidin. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{14}FN_5O$, 383,12; *m/z* encontrado, 384,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,55 - 8,52 (m, 1H), 8,51 - 8,47 (d, *J* = 4,9, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,19 - 8,14 (t, *J* = 1,7, 1H), 7,59 - 7,55 (dd, *J* = 7,7, 1,8, 1H), 7,55-7, 47 (m, 2 H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (dd, *J* = 11,9, 1,7, 1H), 7,30 - 7, 25 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H).

Ejemplo 545

[1719]

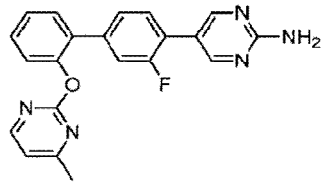


5-[3-Fluoro-2'-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina

[1720] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)-4-metilpirimidina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{16}FN_5O$, 373,13; *m/z* encontrado, 374,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (d, *J* = 5,1, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,6, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,6, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,5, 1,7, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7, 41 - 7,24 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 5,1, 1H), 6,70 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 546

[1721]

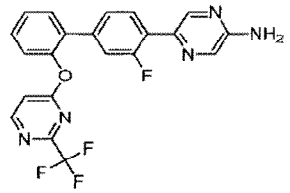


5-{3-Fluoro-2'-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[1722] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)-4-metilpirimidina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{16}FN_5O$, 373,13; *m/z* encontrado, 374,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 2H), 8,39 (d, *J* = 5,1, 1H) 7,57 - 7,44 (m, 3H), 7, 41 - 7,31 (m. 3H), 7,25 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,07 (d, *J* = 4,9, 1H), 6,89 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 547

[1723]

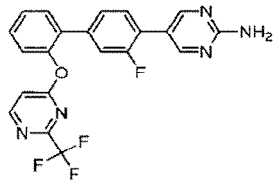


5-{3-Fluoro-2'-{[2-trifluorometil)pirimidin-4-il]oxi}bifenil-4-il}pirazin-2-amina

[1724] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofenoxi)-2-(trifluorometil)pirimidin. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{13}F_4N_5O$, 427, 11; *m/z* encontrado. 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, *J* = 5,8, 1H), 8,29 - 8,24 (m, 1H). 7,95 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,58 (d d, *J* = 7,5, 1,8, 1H), 7,54 - 7, 48 (m, 1H), 7,45 (m, 1H). 7,39 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,27 (m, 3H), 6,66 (s, 2H).

Ejemplo 548

[1725]

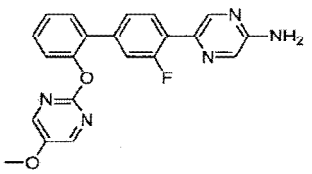


5-{3-Fluoro-2'-{[2-trifluorometil)pirimidin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina

[1726] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofenoxi)-2-(trifluorometil)pirimidin y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{13}F_4N_5O$, 427,11; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, *J* = 5,7, 1H), 8,37 (m, 2H), 7,57 (dd, *J* = 7,5, 1,8, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,39 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 3H), 6,85 (s, 2H).

Ejemplo 549

[1727]

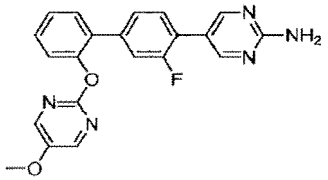


5-{3-Fluoro-2'-{[5-metoxipirimidin-2-il)oxi]bifenil-4-il)pirimidin-2-amina

[1728] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 8 8** utilizando 2-(2-bromofenoxi)-5-metoxipirimidina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{16}FN_5O_2$, 389,13; *m/z* encontrado, 390,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7, 42 - 7,32 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,89 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

Ejemplo 550

[1729]

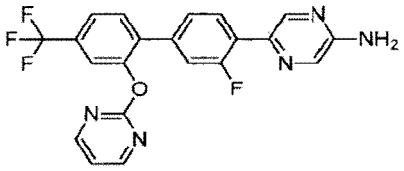


5-{3-Fluoro-2'-{[5-metoxipirimidin-2-il)oxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[1730] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)-5-metoxipirimidina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{16}FN_5O_2$, 389,13; *m/z* encontrado, 390,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 - 8,26 (m, 3H), 7,96 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,6, 1,7, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 8,1, 1,2, 1H), 6,66 (s, 2H), 3,76 (d, *J* = 1,9, 3H).

Ejemplo 551

[1731]

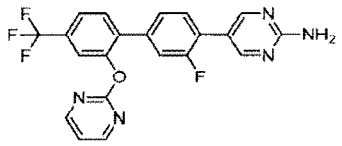


5-{3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}pirazin-2-amina

[1732] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromo-5-(trifluorometil) fenoxi)pirimidin. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{13}F_4N_5O$, 427, 11; *m/z* encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 - 8,27 (d, *J* = 1,7, 1 H), 8,13 - 8,10 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,73 - 7, 68 (m, 1H), 7,63 - 7,59 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,42 - 7,38 (dd, *J* = 8,1, 1,7, 1H), 7,37 - 7,33 (dd, *J* = 12,4, 1,7, 1H), 7,14 - 7,07 (t, *J* = 4,9, 1H).

Ejemplo 552

[1733]

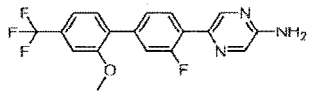


5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1734] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromo-5-(trifluorometil) fenoxi)pirimidin. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{13}F_4N_5O$, 427, 11; *m/z* encontrado, 428,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45- 8,43 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,62 - 7,60 (d, *J* = 1,6, 1H), 7,49 - 7, 44 (m, 1H), 7,41 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,34 (dd, *J* = 11,9, 1,7, 1H), 7,14 - 7,11 (t, *J* = 4,8, 1H).

Ejemplo 553

[1735]

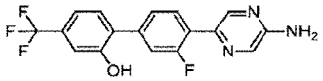


5-[3-Fluoro-2'-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1736] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 1-bromo-2-metoxi-4-(trifluorometil)benceno. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{13}F_4N_3O$, 363, 10; *m/z* encontrado, 364,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,39 - 8,37 (m, 1H), 8,11 - 8,08 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,45- 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 3,90 (s, 3H).

Ejemplo 554

[1737]

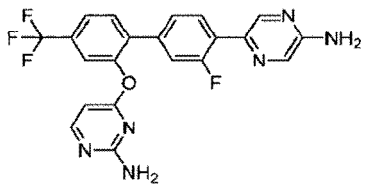


4-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina

[1738] A una solución agitada de 5-[3-fluoro-2'-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina (370 mg, 1,02 mmol) en diclorometano seco (9,8 ml) a -78°C , se añadió un tribromuro de boro en diclorometano (3,1 ml, 1 M). El matraz se calentó lentamente hasta ta y se agitó durante la noche. La reacción se vertió en una solución sat. NH_4Cl y el pH ajustado a 8 con $NaHCO_3$ saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 30 ml) y los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. $C_{17}H_{11}F_4N_3O$, 349, 08; *m/z* encontrado, 350,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,35 (m, 1H), 8,17 - 8,10 (d, J = 1.5,^1H), 7,99 -7.88 (m, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,19-7,17 (d, J = 1,7, 1H).

Ejemplo 555

[1739]



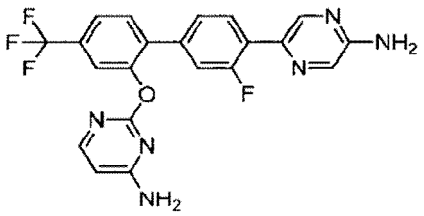
4-{[4'-(5-Aminopirimidin-2-il)-3'-fluoro-4--(trifluorometil)bifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina

[1740] A un vial de 5 ml se añadieron una barra de agitación, 4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-

2-ol (40 mg, 0,12 mmol), 4-cloropirimidina-2-amina (17,8 mg, 0,14 mmol), DMSO (1 ml) y CS_2CO_3 (52 mg, 0,16 mmol). El vial se lavó con nitrógeno y se calentó durante 15 horas a 120°C . La reacción se diluyó con 5 ml de acetato de etilo y 5 ml de salmuera. Después, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{14}F_4N_6O$, 442,12; *m/z* encontrado, 443,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,09 - 8,07 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,07 - 8,05 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,82 - 7,74 (d, *J* = 1,6, 2H), 7,71 (s, 1H), 7.41 - 7,37 (dd, *J* = 8,1, 1,7, 1H), 7,37 - 7,32 (dd, *J* = 12,4, 1, 7, 1H), 6,64 - 6, 56 (d, *J* = 7,0, 1H).

Ejemplo 556

[1741]

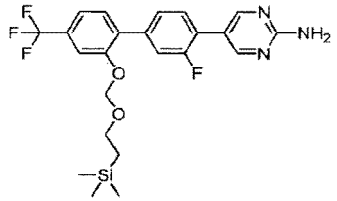


2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4--(trifluorometil)bifenil-2-il]oxi}pirimidin-4-amina

[1742] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 555** usando 2-cloropirimidina-4-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{14}F_4N_6O$, 442,12; *m/z* encontrado, 443,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,10 - 8,04 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 1H), 7,89 - 7,84 (d, *J* = 6,9, 1H), 7,78 (s, 3H), 7,40 - 7,37 (dd, *J* = 8,1, 1,8, 1H), 7,37 - 7,33 (dd, *J* = 12,4, 1,7, 1H), 6,36 - 6,26 (d, *J* = 6,9, 1H).

Ejemplo 557

[1743]

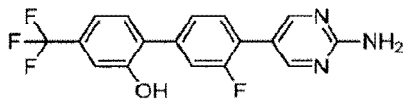


5-[3-Fluoro-4'-(trifluorometil)-2'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}bifenil-4-il]-piridin-2-amina

[1744] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (2-((2-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi)metoxi)etil) trimetilsilano y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-pirimidina-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{23}H_{25}F_4N_3O_2$ Si, 479,17; *m/z* encontrado, 480,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,55 - 8,48 (m, 2H), 7,60 - 7,51 (m, 3H), 7,48 - 7,36 (m, 3H), 5,33 - 5,29 (d, *J* = 1,0, 2H), 3,73 - 3,66 (m, 2H), 0,93 - 0,84 (t, *J* = 8,0, 2H), -0,03 - -0,07 (m, 9H).

Ejemplo 558

[1745]



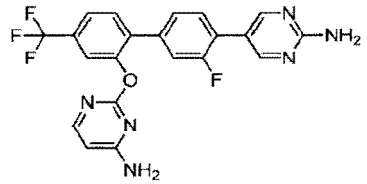
4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-ol

[1746] A una solución agitada de 5-[3-Fluoro-4'-(trifluorometil)-2'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]-metoxi}-bifenil-4-il]pirimidin-2-amina en 14 ml de THF se agregaron agua (1,40 ml), ácido acético (1,40 ml) y ácido clorhídrico (0,43 ml, 6 N). La reacción se agitó durante la noche a 65°C , antes de diluir con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, y

se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó mediante FCC para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{11}F_4N_3O$, 349, 08; *m/z* encontrado, 350,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 2H), 7,61 - 7,48 (m, 4H), 7,23 - 7,19 (dd, *J* = 8,3, 1,8, 1H), 7,19 - 7,17 (d, *J* = 1,6, 1H).

Ejemplo 559

[1747]

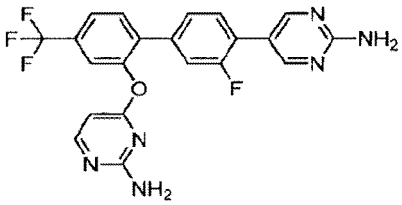


5-{2'-[(4-Aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[1748] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 555** usando 2-cloropirimidin-4-amina y 4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-ol. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{14}F_4N_6O$, 442,12; *m/z* encontrado, 443,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 2H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,31 (dd, *J* = 17,9, 10, 0, 2H), 6,20 - 6,08 (dd, *J* = 6,0, 1,4, 1H).

Ejemplo 560

[1749]

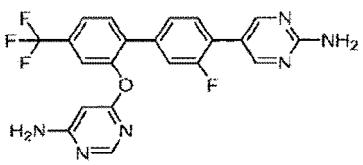


4-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina

[1750] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 555** usando 4-cloropirimidina-2-amina y 4'-(2-aminopirimidina-5-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometilo)bifenil-2-ol. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{14}F_4N_6O$, 442,12; *m/z* encontrado, 443,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,51 - 8,43 (d, *J* = 1,3,2H), 8,06 - 7,94 (d, *J* = 5,7, 1H). 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7, 39 - 7,31 (m, 2H), 6,31 - 6,03 (d, *J* = 5,7, 1H).

Ejemplo 561

[1751]

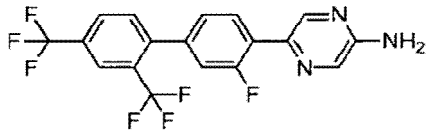


5-{2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)oxi]-3-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[1752] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 555** usando 6-cloropirimidina-4-amina y 4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-ol. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{14}F_4N_6O$, 442,12; *m/z* encontrado, 443,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 - 8,54 (d, *J* = 1,3,2H), 8,11 - 8,07 (d, *J* = 0,9, 1H), 7,82 - 7,69 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 5,95-5,88 (d, *J* = 0,9, 1H).

Ejemplo 562

[1753]

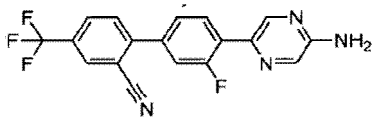


5-[3-Fluoro-2',4'-bis(trifluorometil)bifenil-4-il]-pirazin-2-amina

[1754] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 1-((2-bromo-5-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-metilpiperazin. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{10}F_7N_3$, 401,08; *m/z* encontrado, 402,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 - 8,39 (m, 1H). 8,11 - 8,07 (m, 2H), 8,04 - 8,00 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,29 - 7,25 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,25 - 7,20 (d, *J* = 11,6, 1H).

Ejemplo 563

[1755]

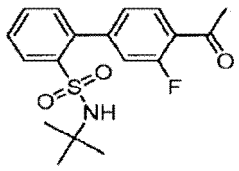


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbonitril

[1756] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-bromo-5-(trifluorometil) benzonitril. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{10}F_4N_4$, 358, 08; *m/z* encontrado, 359,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 - 8,08 (m, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 2H), 7,91 - 7,84 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H).

Intermedio HW

[1757]

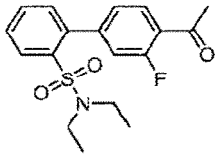


4'-Acetil-*N*-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1758] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando (2-(N-(terc-butil)sulfamoil)fenil)ácido borónico y 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 58,19 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H). 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,28 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H). 2,70 (d, *J* = 4,9, 3H), 1,05 (m, 9H).

Intermedio HX

[1759]

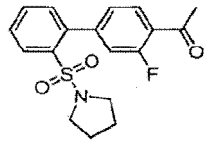


4'-Acetil-*N*-*N*-dietil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1760] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en **Example 1** usando (4-acetil-3-fluorofenil)ácido borónico y 2-bromo-*N,N*-dietilbencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{20}FNO_3S$, 349,11; *m/z* encontrado, 350,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (dd, J = 7,9, 1,2, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,24 (m, 1H), 2,95 (q, *J* = 7, 1, 4H), 2,69 (d, *J* = 4,9, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,1, 6H).

Intermedio HY

[1761]

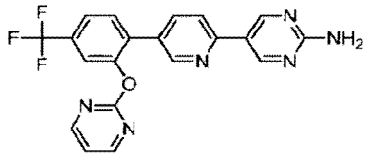


1-[3-Fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]etanona

[1762] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en **Example 1** usando (4-acetil-3-fluorofenil)ácido borónico y clorhidrato de 1-(2-bromofenilsulfonil)pirrolidin. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{18}FNO_3S$, 347,10; *m/z* encontrado, 348,0 $[M+H]^+$ ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (dd, *J* = 7,9, 1,3, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,25 (m, 1H), 2,98 - 2,90 (m, 4H), 2,69 (d, *J* = 4,9, 3H), 1,76 - 1,67 (m, 4H).

Ejemplo 564

[1763]

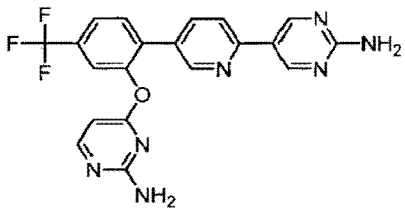


5-{5-[2-(Pirimidin-2-iloxi)-4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina

[1764] El compuesto del título fue prepa rojo de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando 2-(2-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi)pirimidin y 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{13}F_3N_6O$, 410,11; *m/z* encontrado, 411,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,98 (s, 2H), 8,73 (d, *J* = 2,3, 1H), 8,50 (d, *J* = 4,8, 2H), 8,04 (dd, *J* = 8,3, 2,4, 1H). 7,85 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 1,7, 1H), 7,13 (t, *J* = 4,8, 1H).

Ejemplo 565

[1765]

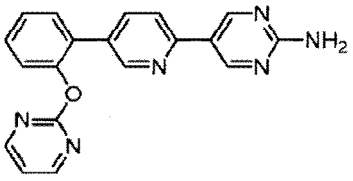


4-{2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)fenoxi}pirimidin-2-amina

[1766] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi)pirimidin-2-amina y 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{14}F_3N_7O$, 425,12; *m/z* encontrado, 426,0 $[M+H]^+$ ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 2H), 8,67 (dd, *J* = 2,3, 0,8, 1H). 7,99 (d, *J* = 5,6, 1H). 7,95 (dd, *J* = 8,3, 2,3, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,2, 0,9, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 5,8, 1H).

Ejemplo 566

[1767]

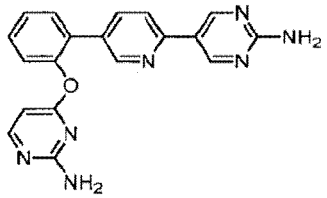


5-{5-[2-(Pirimidin-2-iloxi)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina

[1768] El compuesto del título se preparó en una forma similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando 2-(2-bromofenixi)pirimidin y 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{19}H_{14}N_6O$, 342,12; *m/z* encontrado, 343,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,97 (s, 2H), 8,70 (dd, *J* = 2,3, 0,8, 1H). 8,48 (d, *J* = 4,8, 2H), 8,06 (dd, *J* = 8,3, 2,3, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,3, 0,9, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,6, 1,8, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7, 30 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,10 (t, *J* = 4,8, 1H).

Ejemplo 567

[1769]

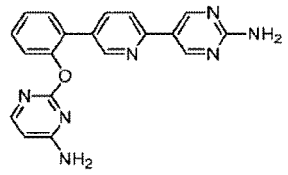


4-{2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]fenoxi}pirimidin-2-amina

[1770] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofenoxi)pirimidin-2-amina y 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{19}H_{15}N_7O$, 357,13; *m/z* encontrado, 358,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,91 (s, 2H), 8,68 - 8,59 (m, 1H), 8,03 (dd, *J* = 6,9, 0,9, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,3, 1H). 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,52 - 7,44 (m, 1H). 7,35 (d, *J* = 7,9, 1H). 6,53 (dd, *J* = 6,9, 0,9, 1H).

Ejemplo 568

[1771]

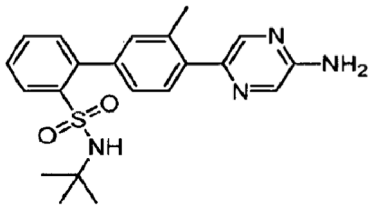


5-(5-{2-[(4-Aminopirimidin-2-il)oxi]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina

[1772] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)pirimidin-4-amina y 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{19}H_{15}N_7O$, 357,13; *m/z* encontrado, 358,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (s, 2H), 8,64 (dd, *J* = 2,3, 0,8, 1H). 7,95 (dd, *J* = 8,3, 2,3, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,38 (m, 1H). 7,23 (dd, *J* = 8,1, 1,2, 1H), 6,11 (d, *J* = 5,9, 1H).

Ejemplo 569

[1773]

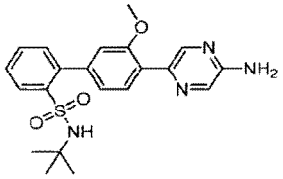


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N-terc*-butil-3'-metilbifenil-2-sulfonamida

[1774] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 571** usando ácido (4-bromo-2-metil fenil)ácido borónico en el Paso A. EM (ESI): masa calc. $C_{21}H_{24}N_4O_2S$, 396, 16; *m/z* encontrado, 397,2 $[M+H]^+$ ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 - 8,17 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8, 13 - 8,07 (m, 2H), 7,61 - 7,5 4 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 3H), 7,36 - 7,31 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,16 - 4,09 (m, 1H). 2,41 (s, 3H), 1,05 (s, 9H).

Ejemplo 570

[1775]

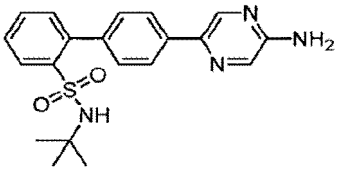


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N-terc*-butil-3'-metoxibifenil-2-sulfonamida

[1776] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 571** usando ácido (4-bromo-2-metoxifenil)ácido borónico en el Paso A. EM (ESI): masa calc. $C_{21}H_{24}N_4O_3S$, 412, 16; *m/z* encontrado, 413,3 $[M+H]^+$ ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) 58,51 - 8,45 (d, *J* = 1,6, 1H), 8,21 - 8,16 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,16 - 8,11 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H). 7,84 - 7,78 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,45 - 7, 38 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,32 - 7,25 (d, *J* = 1,6, 1H), 7,15 - 7,09 (dd, *J* = 7, 9, 1,6, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).

Ejemplo 571

[1777]



4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N-terc*-butilbifenil-2-sulfonamida

Paso A: 5-(4-Bromofenil)pirazin-2-amina.

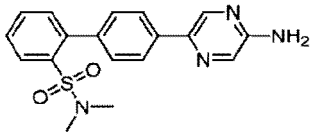
[1778] (4-Bromofenil)ácido borónico (100 mg, 0,498 mmol) y 5-bromopirazin-2-amina (173 mg, 0,996 mmol) se añadieron a un vial de 5 ml sellable equipado con una barra de agitación. A este vial se añadió tolueno (1,5 ml), etanol (1,5 ml) y K_2CO_3 (0,7 ml, 2 M). El disolvente se roció con argón durante 10 minutos antes de agregar $Pd(PPh_3)_4$ (17 mg, 0,004 mmol), el vial se selló y la mezcla se agitó a 50°C durante 15 horas. La reacción se enfrió a ta y luego se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó FCC para dar 5-(4-bromofenil)pirazin-2-amina. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 - 8,31 (d, *J* = 1,5, 1H). 8,08 - 7,95 (d, *J* = 1,6, 1H), 7,86 - 7,71 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,63 - 7,49 (d, *J* = 8,6, 2H), 4,70 (s, 2H).

Paso B: 4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N-terc*-butilbifenil-2-sulfonamida.

[1779] A un vial de 5 ml sellable equipado con una barra de agitación se añadieron 5-(4-bromofenil)pirazin-2-amina (40 mg, 0,16 mmol), (2-(N-(terc-butil)sulfamoil)fenil)ácido borónico (62 mg, 0,24 mmol), K_2CO_3 (66 mg, 0,48 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (12 mg, 0,016 mmol). El vial se selló, se evacuó, se rellenó con argón y se cargó con DMSO rociado con argón (0,64 ml). El vial se calentó a 70°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta diluida con acetato de etilo (2 ml) y agua (2 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron después con Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{22}N_4O_2S$, 382,15; *m/z* encontrado, 383,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 - 8,39 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,23 - 8,18 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 8,18 - 8,15 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,99 - 7,95 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,65- 7,61 (m, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,38-7, 31 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 3,70 (s, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,03 (s, 9H).

Ejemplo 572

[1780]

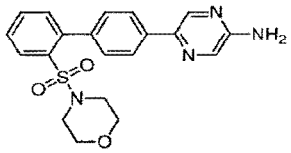


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N,N*-dimetilbifenil-2-sulfonamida

[1781] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 571** usando ácido (2-(N, N-*d*imetilsulfamoil)fenil)ácido borónico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. $C_{16}H_{18}N_4O_2S$, 354,12; *m/z* encontrado, 355,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 - 8,32 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,09 - 8,05 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 8,05-8,02 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,72-7,62 (m, 1H), 7, 61 - 7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 2, 40 (s, 6H).

Ejemplo 573

[1782]

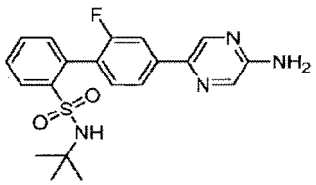


5-[2'-(Morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1783] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 571** usando (2-(morfolinosulfonil)fenil)ácido borónico en el Paso B. EM (ESI): masa calc. $C_{20}H_{20}N_4O_3S$, 396,13; *m/z* encontrado, 397,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 - 8,55 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,05- 8,00 (dd, *J* = 8,0, 1, 3, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 3H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,49 - 7, 39 (m, 3H), 6,61 (s, 2H), 2,76 - 2,68 (t, *J* = 4,7, 3H).

Ejemplo 574

[1784]

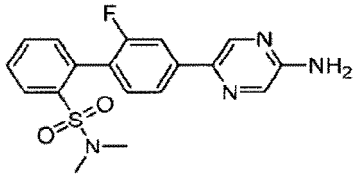


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-*terc*-butil-2'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1785] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 571** usando (4-bromo-3-fluoro-fenil)ácido borónico en el Paso A. EM (ESI): masa calc. $C_{20}H_{21}FN_4O_2S$, 400,14; *m/z* encontrado, 401,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,50 - 8,43 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,18-8, 12 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H). 8,05-8,02 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,60-7, 53 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (dd, *J* = 7,5, 1,5, 1H), 1,11 (s, 9 H).

Ejemplo 575

[1786]



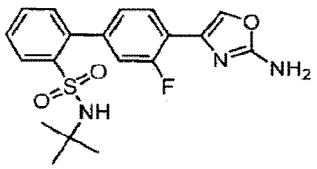
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-2'-fluoro-*N,N*-dimetilbifenil-2-sulfonamida

[1787] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 571** usando ácido (4-bromo-3-fluorofenil)ácido borónico en el Paso A y usando (2-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)ácido borónico en el Paso B. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{17}FN_4O_2S$, 372, 11; *m/z* encontrado, 373,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,51 - 8,41 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,10 - 8,06 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 8,06 - 8,02 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,67 - 7,59 (m, 1H), 7, 43 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 2,49 (s, 6H).

El título

Ejemplo 576

[1788]



4'-(2-Amino-1,3-oxazol-4-il)-*N*-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

Paso A: 4-(4-Bromo-2-fluoroFenil) oxazol-2-amina.

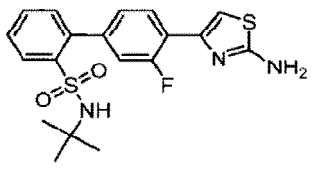
[1789] Una solución de 2-bromo-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona (53 mg, 0,18 mmol) y urea (10,6 mg, 0,18 mmol) en CH_3CN (0,7 mL) se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a ta y se hizo básica con NaOH (2 N). La solución resultante se extrajo con EtOAc y el extracto se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó usando FCC para dar 4-(4-bromo-2-fluorofenil) oxazol-2-amina (37 mg, 82%). MS (ESI): masa calc. $C_9H_6BrFN_2O$, 255,96; *m/z* encontrado, 257,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 4,3, 1H). 7,36 - 7,32 (m, 1H). 7,28 (dd, *J* = 10,5, 1,9, 1H), 4,60 (s, 2H).

Paso B:

[1790] El compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en el **Ejemplo 42** 7 usando 4-(4-bromo-2-fluorofenil)oxazol-2-amina y (2-(*N*-(*terc*-butil)sulfamoil)fenil)ácido borónico. MS (ESI): masa calc. $C_{19}H_{20}FN_3O_3S$, 389,12; *m/z* encontrado, 390,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 4,2, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 3, 64 (s, 1H), 1,03 (s, 9H).

Ejemplo 577

[1791]

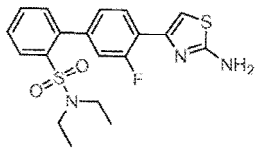


4'-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-*N*-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1792] Una solución de 4'-acetil-*N*-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida (100 mg, 0,29 mmol), yodo (94,6 mg, 0,37 mmol), tiourea (44, 01, 0,57 mmol) en EtOH (1,1 ml) se calentó a 100°C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el precipitado se recogió por filtración proporcionando así el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. $C_{19}H_{20}FN_3O_2S_2$, 405, 10; *m/z* encontrado, 406,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 2H), 8,19 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,54 (dd, *J* = 11,6, 3,8, 1H), 7,44 (dd, *J* = 12,1, 1,6, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8, 1, 1,7, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,3, 1H), 1,08 (s, 9 H).

Ejemplo 578

[1793]

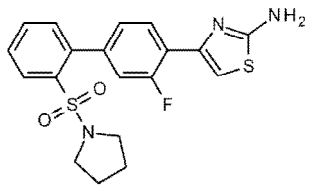


4'-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-*N,N*-dietil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1794] El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 577** usando 4'-acetil-*N,N*-dietil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida. MS (ESI): masa calc. $C_{19}H_{20}FN_3O_2S_2$, 405, 10; *m/z* encontrado, 406,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (s, 2H), 8,06 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,93 (m, 1H). 7,59 (td, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,39-7,28 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 1,1, 1H). 2,97 (q, *J* = 7,2, 4H), 1,02 (t, *J* = 7,1, 6H).

Ejemplo 579

[1795]

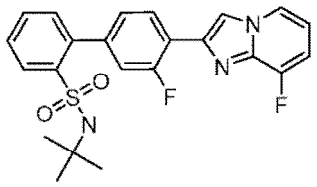


4-[3-Fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]-1,3-tiazol-2-amina

[1796] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 577** usando 1-[3-fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]etanona. MS (ESI): masa calc. $C_{19}H_{18}FN_9O_2S_2$, 403,08; *m/z* encontrado, 404,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, *J* = 6,7, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,61 (td, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 3H), 6,94 (d, *J* = 1,2, 1H), 2,95 (t, *J* = 6, 7, 4H), 1,85 - 1,64 (m, 4H).

Ejemplo 580

[1797]

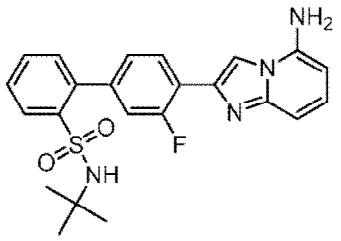


4'-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-*N,N*-dietil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1798] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 577** usando 3-fluoropiridina-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{23}H_{21}F_2N_3O_2S$, 441,13; *m/z* encontrado, 442,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 - 8,51 (m, 1H). 8,51 - 8,45 (m, 2H), 8,20 (d, *J* = 6,6, 1H), 7,68 - 7,53 (m, 3H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,6, 2H), 1,16 - 1,08 (m, 9H).

Ejemplo 581

[1799]

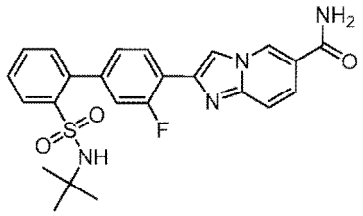


4'-(5-Aminoimidazol[1,2-*a*]piridin-2-il)-*N*-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1800] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 577** usando piridina-2,3-diamina. MS (ESI): masa calc. $C_{23}H_{23}FN_4O_2S$, 438,15; *m/z* encontrado, 439,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 - 8,11 (m, 2H), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,1, 6,8, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 3H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 6,36 (d, *J* = 8,5, 1H), 1,13 (s, 9 H).

Ejemplo 582

[1801]

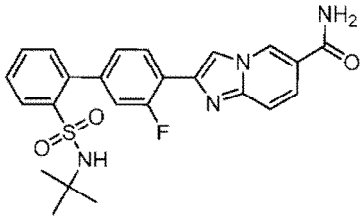


2-[2'-(*terc*-Butilsulfamoil)-3-fluorobifenil-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carboxamida

[1802] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 577** usando 6-aminonicotinamida. MS (ESI): masa calc. $C_{24}H_{23}FN_4O_3S$, 466, 15; *m/z* encontrado, 467,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 6,5, 1H), 8,14 - 8,03 (m, 2H), 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,64 - 7,52 (m, 3H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 11,7, 1H), 6,49 - 6,40 (m, 1H), 1,28 - 1,20 (m, 9H).

Ejemplo 583

[1803]

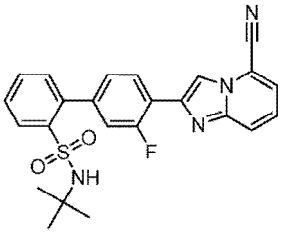


2-[2'-(*terc*-Butilsulfamoil)-3-fluorobifenil-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carboxamida

[1804] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 577** usando 6-aminonicotinamida. MS (ESI): masa calc. $C_{24}H_{23}FN_4O_3S$, 466, 15; *m/z* encontrado, 467,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 6,5, 1H). 8,14 - 8,03 (m, 2H), 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7, 64 - 7,52 (m, 3H), 7,49 - 7,42 (m, ^1H)), 7,35 (d, *J* = 11,7, 1H), 6,49 - 6,40 (m, 1H), 1,28 - 1,20 (m, 9H).

Ejemplo 584

[1805]

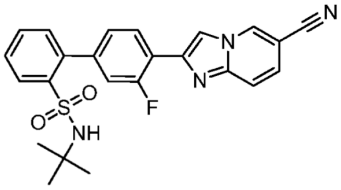


N-terc-Butil-4'-(5-cianoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1806] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 577** usando 2-amino-4-cianopiridina. MS (ESI): masa calc. $C_{24}H_{21}FN_4O_2S$, 448, 14; *m/z* encontrado, 449,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 - 8,33 (m, 2H), 8,32 - 8,25 (m, 2H), 8,20 (dd, *J* = 8,0, 1, 2, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,54 (td, *J* = 7,8, 1,4, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,35 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,16 (dd, *J* = 7,0, 1,6, 1H), 1,07 (s, 9H).

Ejemplo 585

[1807]

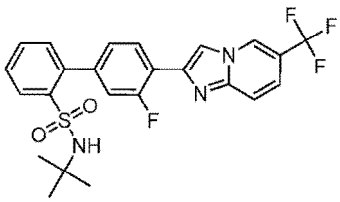


N-terc-Butil-4'-(6-cianoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1808] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 577** usando 2-amino-5-cianopiridin. MS (ESI): masa calc. $C_{24}H_{21}FN_4O_2S$, 448,14; *m/z* encontrado, 449,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 8,28 (m, 1H). 8,25- 8,19 (m, 2H), 8,14 (d, *J* = 9,4, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,35 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 1,07 (s, 9H).

Ejemplo 586

[1809]

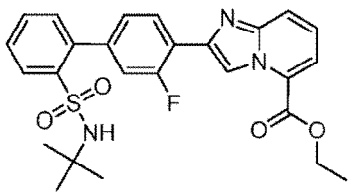


N-terc-Butil-3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]bifenil-2-sulfonamida

[1810] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 577** usando 2-amino-5-(trifluorometil)piridina. MS (ESI): masa calc. $C_{24}H_{21}F_4N_3O_2S$, 491,13; *m/z* encontrado, 492,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 16,6, 8,7, 2H), 8,25 (d, *J* = 2,8, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,65- 7,59 (m, 1H), 7, 59 - 7,49 (m, 2H), 7,43 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,35 (dd, *J* = 7,5, 1,2, 1H), 1,05 (m, 9H).

Ejemplo 587

[1811]

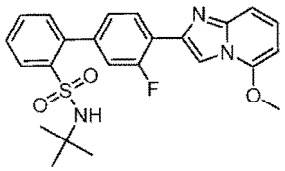


Etil 2-[2'-*terc*-butilsulfamoil)-3-fluorobifenil-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-5-carboxilato

[1812] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 577** usando ácido 2-aminonicotínico. El éster etílico se formó como resultado de llevar a cabo la reacción en EtOH. MS (ESI): masa calc. $C_{26}H_{26}FN_3O_4S$, 495, 16; *m/z* encontrado, 496,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 - 8,55 (m, 1H), 8,36 (d, *J* = 6,5, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 2H), 8,01 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 3H), 6,91 (m, 1H), 4,54 (dd, *J* = 14,2, 7,1, 2H), 1,51 (t, *J* = 7,2, 3H), 1, 03 (s, 9H).

Ejemplo 588

[1813]



N-terc-Butil-3'-fluoro-4'-[5-metoxiimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]bifenil-2-sulfonamida

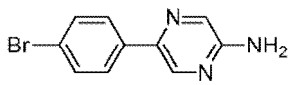
Paso A: 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridina.

[1814] Una solución de 2-bromo-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona (100 mg, 0,34 mmol) y 2-amino-3-metoxipiridina (42 mg, 0,34 mmol)) en EtOH (0,8 ml) se calentó a 90°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridina (35 mg, 32%) que se usó sin purificación adicional.

Paso B:

[1815] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 88** usando 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridina y 2-(*terc*-butilamino)ácido sulfonilfenilborónico. MS (ESI): masa calc. $C_{24}H_{24}FN_3O_3S$, 453, 15; *m/z* encontrado, 454,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (m, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 8,10 (d, *J* = 3,9, 1H), 7,81 (dd, *J* = 6,7, 0,9, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 12,1, 1,7, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 6,73 (dd, *J* = 7,6, 6,7, 1H), 6,50 (d, *J* = 7,6, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,68 (s, 1H), 1,02 (s, 9H).

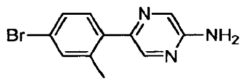
Intermedio HZ



5-(4-Bromofenil)pirazin-2-amina

[1816] 5-Bromopirazin-2-amina (173 mg, 0,99 mmol) y (4-bromofenil)ácido borónico (100 mg, 0,490 mmol) se colocaron en un vial sellable seguido de tolueno (1,5 ml), etanol (1,5 ml) y K_2CO_3 (0,7 ml, 2 M). La mezcla resultante se roció luego con argón durante 10 minutos antes de agregar tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (17 mg, 0,15 mmol), y calentamiento a 50°Celsius. El progreso de la reacción fue monitoreado por LCMS. Una vez que se completó la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite y el filtrado resultante se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante FCC para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 - 8,31 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,08 - 7,95 (d, *J* = 1,6, 1H), 7, 86 - 7,71 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,63 - 7,49 (d, *J* = 8,6, 2H), 4,81 - 4,61 (s, 2H).

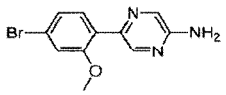
Intermedio IA



5-(4-Bromo-2-metilfenil)pirazin-2-amina

[1817] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HZ** usando (4-bromo-2-metilfenil)ácido borónico. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,01 - 7,9 7 (m, 2H), 7,47 (dd, *J* = 1,9, 0,9, 1H), 7,43 - 7, 38 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,2, 1H), 2,31 (s, 3H).

Intermedio IB

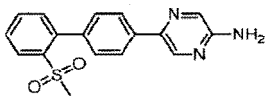


5-(4-Bromo-2-metoxifenil)pirazin-2-amina

[1818] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el **Intermedio HZ** usando ácido (4-bromo-2-metoxifenil) borónico.

Ejemplo 589

[1819]

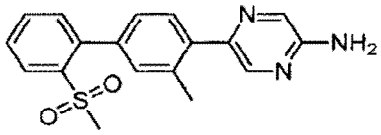


5-[2'-(Metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1820] 5-(4-Bromofenil)pirazin-2-amina (51 mg, 0,20 mmol), (2-(metilsulfonil)fenil)ácido borónico (61 mg, 0,31 mmol), K_2CO_3 (85 mg, 0,61 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (15 mg, 0,020 mmol) se pesaron en un vial sellable que contenía una barra de agitación. El vial se selló y se evacuó antes de rellenar con argón y agregar DMSO desoxigenado (0,8 ml). El vial se calentó a 70°C durante 3 horas, momento en el que se consumió el material de partida. El vial se enfrió a ta, se diluyó con MeOH (1 ml), se filtró con un filtro de jeringa y el filtrado se sometió a purificación por HPLC para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. $C_{17}H_{15}N_3O_2S$, 325,39; *m/z* encontrado, 326,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dd, *J* = 8,1, 1,4, 2H), 8,26 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 8, 00 - 7,90 (m, 2H), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 3H), 7,41 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 2,70 (s, 3H).

Ejemplo 590

[1821]

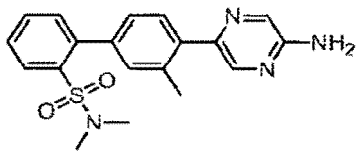


5-[3-Metil-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1822] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 589** usando 5-(4-bromo-2-metilfenil)pirazin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{17}N_3O_2S$, 339,42; *m/z* encontrado, 340,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,6, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7, 43 - 7,36 (m, 3H), 4,75 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 591

[1823]

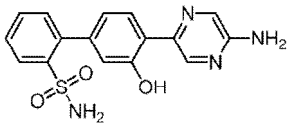


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N,N*,3'-trimetilbifenil-2-sulfonamida

[1824] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 589** usando 5-(4-bromo-2-metilfenil)pirazin-2-amina y (2-(*N,N*-dimetilsulfamoyl)fenil)ácido borónico. MS (ESI): masa calc. $C_{19}H_{20}N_4O_2S$, 368,46; *m/z* encontrado, 369,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,8, 1H), 7, 35-7,29 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,42 (s, 6H).

Ejemplo 592

[1825]

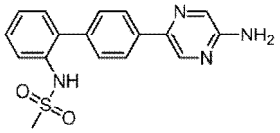


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-hidroxibifenil-2-sulfonamida

[1826] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 589** usando (2-(N-(terc-butil)sulfamoil)fenil)ácido borónico y 5-(4-bromo-2-metoxifenil)pyi-azin-2-amina. Después del acoplamiento, el grupo *terc*-butil y grupo metil se eliminaron por tratamiento de una solución que consta de 4'-(5-aminopirazin-2-il)-*N*-(*terc*-butil)-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (48 mg, 0,12 mmol) y DCM (2 ml), con BBr_3 (0,14 ml, 1 M en DCM) a -78°Celsius. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de que se consumió el material de partida la mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl saturada (10 ml) y se extrajo con DCM (3 X 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo resultante se sometió a purificación por HPLC para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. $C_{16}H_{14}N_4O_3S$, 342,38; *m/z* encontrado, 343,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 8,18 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,1, 1,9, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 1H), 4,38 (s, 2H).

Ejemplo 593

[1827]

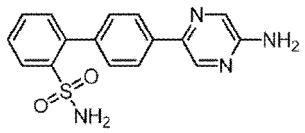


N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)bifenil-2-il]metanosulfonamida

[1828] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 589** usando (2-(metilsulfonamido)fenil)ácido borónico. MS (ESI): masa calc. $C_{17}H_{16}N_4O_2S$, 340,41; *m/z* encontrado, 341,1 $[M+H]^+$, ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, *J* = 1,4, 1 H), 8,26 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,03 - 7,94 (m, 2H), 7,67 (dd, *J* = 8,2, 1,1, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,3, 2H), 7,45- 7,40 (m, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 6,49 (s, ^1H)). 2,93 (s, 3H).

Ejemplo 594

[1829]

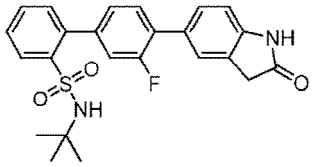


4'-(5-Aminopirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida

[1830] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 589** usando (2-sulfamoilfenil)ácido borónico. MS (ESI): masa calc. $C_{16}H_{14}N_4O_2S$, 326,38; *m/z* encontrado, 327,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,3, 2H), 7,67 - 7,59 (m, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 3H)), 7,37 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H).

Ejemplo 595

[1831]

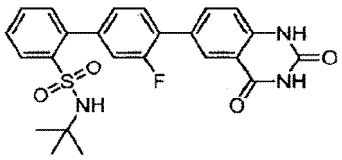


N-terc-Butil-3'-fluoro-4'-(2-oxo-2,3-dihidro-*1H*-indol-5-il)bifenil-2-sulfonamida

[1832] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** utilizando 5-bromoindolin-2-ona. MS (ESI): masa calc. $C_{24}H_{23}FN_2O_3S$, 438,52; *m/z* encontrado, 439,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 7,35 (dd, *J* = 7, 6, 1,4, 1H), 7,32 (dd, *J* = 11,4, 1,8, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,9, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 1,08 (s, 9H).

Ejemplo 596

[1833]

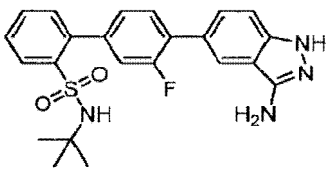


N-terc-Butil-4'-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1834] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** utilizando 6-bromoquinazolina-2,4 (1*H*, 3*H*)-diona. MS (ESI): masa calc. $C_{24}H_{22}FN_3O_4S$, 467,52; *m/z* encontrado, 468,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,30 - 8,21 (m, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,1, 1,4, 1H), 7,97-7, 88 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,35- 7,32 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,5, 1H), 1,08 (s, 9H).

Ejemplo 597

[1835]

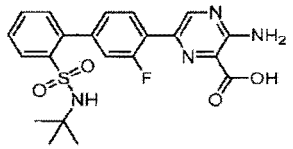


4'-(3-Amino-1*H*-indazol-5-il)-*N-terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[1836] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** utilizando 5-bromo-1*H*-indazol-3-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{23}H_{23}FN_4O_2S$, 438,53; *m/z* encontrado, 439,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8, 6, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,49 (dd, *J* = 8,8, 0,9, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,37 - 7,35 (m, 1H), 7,34 (dd, *J* = 6,0, 1,6, 1H), 1,10 (s, 9H).

Ejemplo 598

[1837]

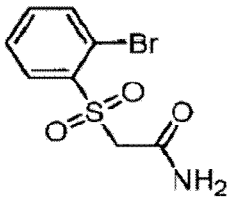


3-Amino-6-[2'-(*terc*-butilsulfamoil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-ácido carboxílico

[1838] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 427** utilizando 3-amino-6-bromopirazin-2-ácido carboxílico. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{21}FN_4O_4S$, 444,49; *m/z* encontrado, 445,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,89 (s, 1H), 7, 65 (td, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,56 (td, *J* = 7,8, 1,4, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,4, 1H), 7,37 - 7,22 (m, 2H), 1,07 (s. 8H).

Intermedio IC

[1839]



2-((2-Bromofenil)sulfonil)acetamida.

Paso A: 2-((2-Bromofenil)tio)acetamida.

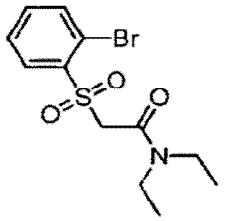
[1840] A un vial de 20 ml se añadieron una barra de agitación 2-cloroacetamida (783 mg, 8,37 mmol) 2-bromtiofenol (1,00 ml, 8,32 mmol) de *N,N-d*iisopropiletilamina (1,5 ml, 8,7 mmol) y THF seco (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 días antes de concentrarse y sometiendo el producto bruto a FCC para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 3,69 (s, 2H).

Paso B: 2-((2-Bromofenil)sulfonil)acetamida.

[1841] A un vial de 40 ml se agregaron 2-((2-bromofenil)tio)acetamida (1,00 g, 4,06 mmol), Oxona (7,51 g, 12,2 mmol), metanol (12 ml) y agua (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 21 horas, momento en el que se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso (25 ml). Las capas orgánica y acuosa se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto bruto se sometió a FCC para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 - 7,95 (m, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,41 (s, 2H).

Intermedio ID

[1842]

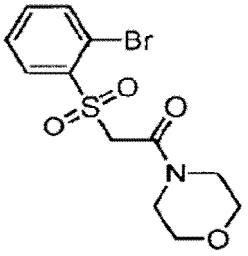


2-({2-Bromofenil)sulfonil)-*N,N*-dietilacetamida.

[1843] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita para 2-((2-bromofenil)sulfonil)acetamida usando 2-cloro-*N,N*-dietilacetamida en el Paso A. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,47 - 3,39 (q, *J* = 7,1, 2H), 3,25 - 3,14 (q, J = 7,0, 2H), 1,18 - 1,09 (t, *J* = 7,1, 3H), 0,99 - 0,8 7 (t, *J* = 7,0, 3H).

Intermedio IE

[1844]

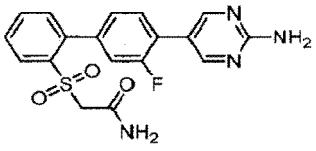


2-((2-Bromofenil)sulfonil)-1-morfinoetanona

[1845] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita para la 2-((2-bromofenil)sulfonil)acetamida usando 2-cloro-1-morfolinoetanona en el Paso A. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO)-d_6) δ 8,06 - 8,01 (m, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 4H), 3,53 - 3,48 (dd, *J* = 5,6, 4,0, 2H), 3,42 - 3,37 (d, *J)* = 5,2, 2H).

Ejemplo 599

[1846]

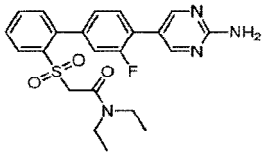


2-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetamida

[1847] El compuesto del título se preparó utilizando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 2-((2-bromofenil)sulfonil)acetamida MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{15}FN_4O_3S$, 386,41; *m/z* encontrado, 387,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,15 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H).

Ejemplo 600

[1848]

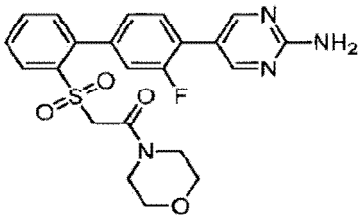


2-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-*N,N*-dietilacetamida

[1849] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil)pirimidin-2-amina y 2-((2-bromofenil)sulfonil)-N,N-dietilacetida. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{23}FN_4O_3S$, 442,52; *m/z* encontrado, 443,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,13 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,39 (dd, *J* = 4,5, 1,7, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 4H), 1,07 (t, *J* = 7,2, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,2, 3H).

Ejemplo 601

[1850]

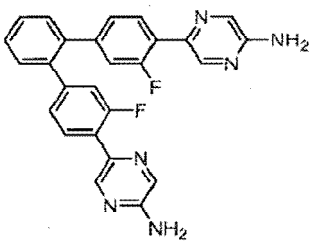


5-{3-Fluoro-2'[(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)sulfonil]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[1851] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 2-((2-bromofenil)sulfonil)-1-morfolinoetanona. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{21}FN_4O_4S$, 456,5; *m/z* encontrado, 457,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, *J* = 1,4., 2H), 8,15 (dd, *J* = 7,7, 1,3, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,5, 7,7, 1H), 7,45 (dd, *J* = 7,2, 1,2, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 4H), 3,48 (t, *J* = 4,8, 2H)), 3,39 (t, *J* = 4,8, 2H).

Ejemplo 602

[1852]

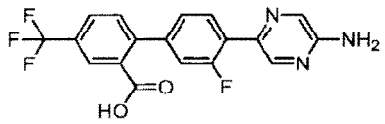


5,5'-(3,3'-Difluoro-1,1':2',1"-terfenil-4,4"-diil)dipirazin-2-amina

[1853] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 1-bromo-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calc. $C_{26}H_{18}F_2N_6$, 452,47; *m/z* encontrado, 453,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,35 - 8,30 (m, 2H), 8,02 (d, *J* = 1,6, 2H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,49 (s, 4H), 7,07 (dd, *J* = 8,1, 1,7, 2H), 7,04 (dd, *J* = 12,4, 1,7, 2H).

Ejemplo 603

[1854]

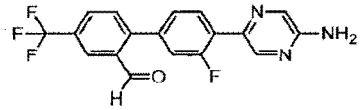


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-ácido carboxílico

[1855] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-bromo-5-(trifluorometil)ácido benzoico. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{11}F_4N_3O_2$, 377.3; *m/z* encontrado, 378,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 - 7,84 (m, 2H)), 7,65 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,24 (d, *J* = 12,6, 1H).

Ejemplo 604

[1856]

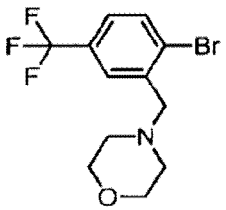


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbaldehído

[1857] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{11}F_4N_3O$, 361,3; *m/z* encontrado, 362,1 $[M+H]^+$. El compuesto del título puede existir como el aldehído o el hidrato (gem-diol). Hidrato: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 5,47 (s, 1H). Aldehído: ^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 10,04 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,4 4-7, 36 (m, 2H).

Intermedio IF

[1858]

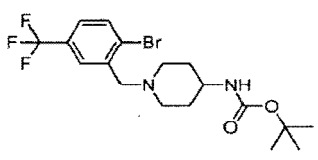


4-(2-Bromo-5-(trifluorometil)bencil)morfolin

[1859] El 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído (266 mg, 1,05 mmol) y la morfolina (0,10 ml, 1,2 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml), se agitaron durante 20 minutos, y luego se trató con $NaBH_4$ (79 mg, 2,1 mmol). La reacción se agitó durante una noche a ta, después de lo cual, la reacción se detuvo mediante la adición lenta de agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El producto bruto se purificó mediante FCC para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,3, 1H), 3,80 - 3,69 (m, 4H), 3,63 (d, *J* = 1,7, 2H), 2,59 - 2,49 (m, 4H).

Intermedio IG

[1860]

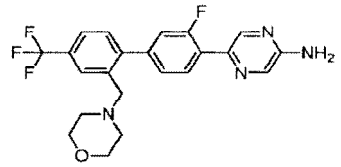


terc-Butil (1-(2-bromo-5-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)carbamato

[1861] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio IF** que utiliza *terc*-butil piperidin-4-ilcarbamato. ^{1}H RMN (500 MHz CDCl. $_{3)}$ δ 7,82 (s, 1H), 7,71 - 7,59 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3, 1H), 4, 80 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,14 - 2,89 (m, 2H), 2,65 (t, *J* = 12,0, 2H), 1,93 (d, *J* = 12,0, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,36-1,16 (m, 2H).

Ejemplo 605

[1862]

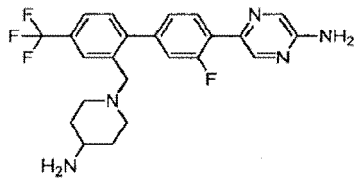


5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilmetil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1863] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando 4-(2-bromo-5-(trifluorometil)bencil)morfolina. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{20}F_4N_4O$, 432,42; *m/z* encontrado, 433,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (s, 1H), 8,21 - 8, 11 (m, 2H), 8,11 - 8, 04 (m, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,2, 1,8, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,07 (s, 4H).

Ejemplo 606

[1864]



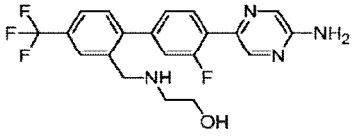
5-{2'-[(4-Aminopiperidin-1-il)metil]-3-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina

[1865] El compuesto del título se preparó utilizando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 6** utilizando *carbamato* de *terc*-butil (1-(2-bromo-5-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il), seguido de la eliminación del grupo Boc.

[1866] La eliminación del grupo Boc: A una solución agitada de *terc*-butil (1-((4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)piperidin-4-il)carbamato (83 mg, 0,15 mmol) en DCM (2,4 ml) se añadió TFA (0,64 ml, 8,4 mmol) a temperatura ambiente. Cuando la reacción se había completado, seguido de LCMS, se eliminó la barra de tiros y la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo resultante se sometió a purificación por HPLC para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. $C_{23}H_{23}F_4N_5$, 445,47; *m/z* encontrado, 446,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,44 - 8,40 (m, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,35 (dd, *J* = 11,8, 1,7, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 3,29 - 3,26 (m, 1H), 2,82 2,69 (m, 2H), 2,14 2,06 (m, 2H), 1,87 - 1,72 (m, 2H).

Ejemplo 607

[1867]

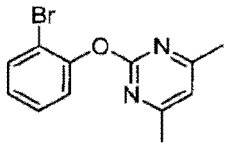


2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}amino)etanol.

[1868] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio IF** usando 4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-ácido carboxílico y etanolamina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{18}F_4N_4O$, 406,39; *m/z* encontrado, 407,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 - 8,01 (m, 2H), 7,86 (dd, *J* = 8,1, 1,7, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,34 (dd, *J* = 3,5, 1,6, 1H), 7,33 - 7,31 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,78 - 3,63 (m, 2H), 3,09 - 3,00 (m, 2H).

Intermedio IH

[1869]

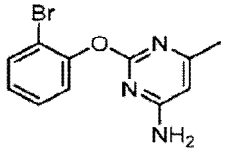


2-(2-Bromofenoxi)-4,6-dimetilpirimidin

[1870] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 2,32 (s, 6H).

Intermedio ZZ

[1871]

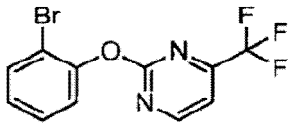


2-(2-Bromofenoxi)-6-metilpirimidin-4-amina

[1872] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para **Intermedio HI** usando 2-cloro-6-metilpirimidin-4-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,15- 7,09 (m, 1H), 6,83 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 2,07 (s, 3H).

Intermedio II

[1873]

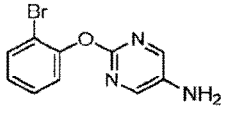


2-(2-Bromofenoxi)-4-(trifluorometil)pirimidin

[1874] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para **Intermedio HI** utilizando 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,86 - 7,73 (m, 2H), 7,55 - 7,42 (m, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 1H).

Intermedio IJ

[1875]

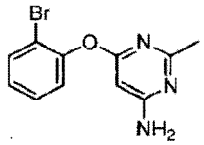


2-(2-Bromofenoxi)pirimidin-5-amina

[1876] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 2-cloropirimidina-5-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98-7,94 (m, 2H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 5,22 (s, 2H).

Intermedio IK

[1877]

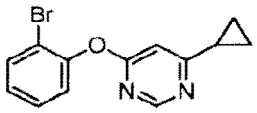


6-(2-Bromofenoxi)-2-metilpirimidin-4-amina

[1878] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 6-cloro-2-metilpirimidin-4-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (dd, *J* = 8,3, 1,5, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 1H), 7,17 (ddd, *J* = 7,2, 3,8, 1,3; 2H), 6,54 (s, 2H), 5,46 (s, 1H), 2,14 (s, 3H).

Intermedio IL

[1879]

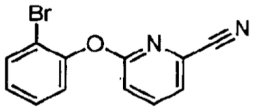


4-(2-Bromofenoxi)-6-ciclopropilpirimidin

[1880] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 4-cloro-6-ciclo propilpirimidina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (s, 1H), 7,81 - 7,64 (m, 1H), 7,47 - 7,4 1 (m, 1H), 7, 36 - 7,28 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 2,16 - 2,08 (m, 1H), 1,06 - 0,99 (m, 4H).

Intermedio IM

[1881]

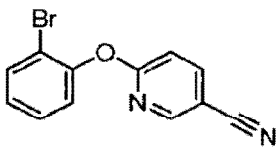


6-(2-Bromofenoxi)picolinonitril

[1882] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 6-cloropicinonitril. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (dd, *J* = 8,5, 7,3, 1H), 7,82 (dd, *J* = 7,3, 0,7, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,0, 1,5, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 8,1, 1,6, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H).

Intermedio IN

[1883]



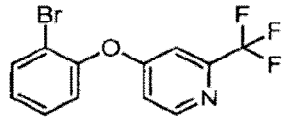
6-(2-Bromofenoxi)nicotinonitril

[1884] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 6-

cloronicinotinonitril. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 - 8,56 (m, 1H), 8,39 - 8,34 (m, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H).

Intermedio IO

[1885]

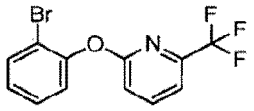


4-(2-Bromofenoxi)-2-(trifluorometil)piridin

[1886] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 4-cloro-2-(trifluorometil)piridina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,0, 1,5, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,31 (m 1H), 7,03 (dd, *J* = 5,7, 2,4, 1H).

Intermedio IP

[1887]

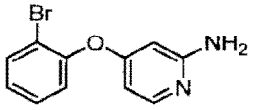


2-(2-Bromofenoxi)-6-(trifluorometil)piridin

[1888] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 - 8,12 (m, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,4, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H).

Intermedio IQ

[1889]

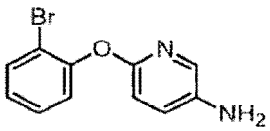


4-(2-Bromofenoxi)piridin-2-amina

[1890] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** utilizando 4-cloropiridin-2-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (s, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 6,11 (dd, *J* = 5,9, 2,3, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,73 (d, *J* = 2,3, 1H).

Intermedio IR

[1891]



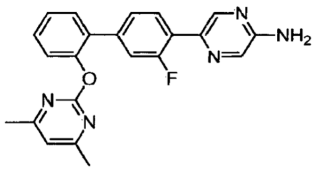
6-(2-Bromofenoxi)piridin-3-amina

[1892] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Intermedio HI** usando 6-cloropiridina-3-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,21 (dd, *J* =

8,0, 1,6, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,83 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 608

[1893]

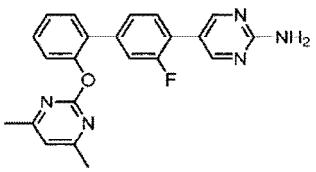


5-{2'-[(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina

[1894] El título del compuesto se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)-4,6-dimetilpirimidina. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{18}FN_5O$, 387,15; *m/z* encontrado, 388,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,42 (m 1H), 7,35-7,23 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 7,8, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 2,22 (s, 6H).

Ejemplo 609

[1895]

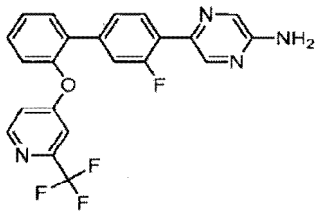


5-{2'-[(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[1896] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)-4,6-dimetilpirimidina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{18}FN_5O$, 387,15; *m/z* encontrado, 388,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ d 8,40 (s, 2H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 2,24 (s, 6H).

Ejemplo 610

[1897]

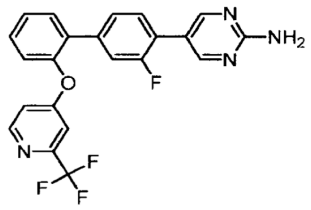


5-(3-Fluoro-2'-{[2-trifluorometil)piridin-4-il)oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina

[1898] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofenoxi)-2-(trifluorometil)piridina. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{14}F_4N_4O$, 426, 11; *m/z* encontrado, 426,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, *J* = 5,7, 1H), 8,30 - 8,25 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 1, 5, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7,6, 1,8, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 4H), 7,04 (dd, *J* = 5,7, 2,4, 1H), 6,68 (s, 2H).

Ejemplo 611

[1899]

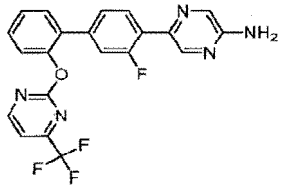


5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina

[1900] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofenoxi)-2-(trifluorometil)piridina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{14}F_4N_4O$, 426, 11; *m/z* encontrado, 426,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, *J* = 5,7, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,5, 2H), 7,62 (dd, *J* = 7,6, 1,8, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 3H), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,04 (dd, *J* = 5,6, 2, 4, 1H), 6,84 (s, 2H).

Ejemplo 612

[1901]

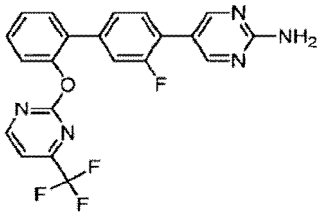


5-(3-Fluoro-2'-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina

[1902] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)-4-(trifluorometil)pirimidin. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{13}F_4N_5O$, 427, 11; *m/z* encontrado, 428,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,91 (d, *J* = 4,9, 1H), 8,34 - 8,28 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 6,70 (s, 2H).

Ejemplo 613

[1903]

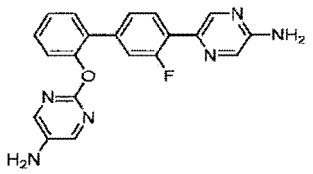


5-(3-Fluoro-2'-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina

[1904] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)-4-(trifluorometil)pirimidin y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{13}F_4N_5O$. 427,11; *m/z* encontrado, 428,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (d, *J* = 4,9, 1H), 8,41 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,69 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 6,88 (s, 2H).

Ejemplo 614

[1905]

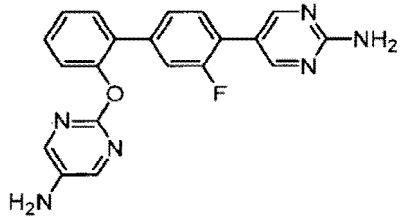


2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-5-amina.

[1906] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)pirimidin-5-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{15}FN_6O$, 374,13; *m/z* encontrado, 375,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 - 8,31 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 2H), 7, 83 (m, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,6, 1,7, 1H), 7,44 - 7,26 (m, 4H), 7,13 (dd, *J* = 8,1, 1,2, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,16 (s, 2H).

Ejemplo 615

[1907]

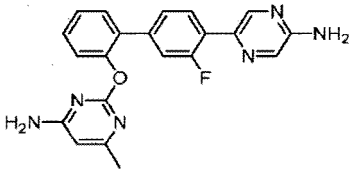


5-{2'-[(5-Aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.

[1908] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)pirimidin-5-amina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{15}FN_6O$, 374,13; *m/z* encontrado, 374,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, *J* = 1,5, 2H), 7,95 - 7,90 (m, 2H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,34 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,1, 1,2, 1H), 6,86 (s, 2H), 5,19 (s, 2H).

Ejemplo 616

[1909]

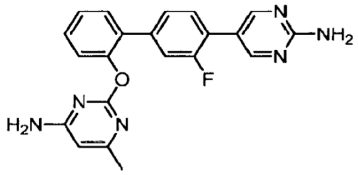


2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}-6-metilpirimidin-4-amina.

[1910] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)-6-metilpirimidin-4-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{17}FN_6O$, 388,15; *m/z* encontrado, 389,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,42 - 7,25 (m, 4H), 7,13 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,66 (s, 2H), 5,92 (s, 1H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 617

[1911]

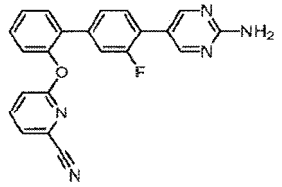


5-{2'-[(4-Amino-6-metilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il]oxi}pirimidin-2-amina.

[1912] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** 2-(2-bromofenoxi)-6-metilpirimidin-4-amina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{17}FN_6O$, 388, 15; *m/z* encontrado, 389,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, *J* = 1,2, 2H), 7,53 (t, *J* = 8,2, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 5,94 (s, 1H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 618

[1913]

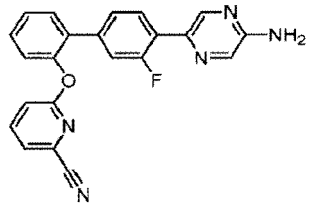


6-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-2-carbonitril.

[1914] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando 6-(2-bromofenoxi)picolinonitril y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{22H14}FN_5O$, 383,12; *m/z* encontrado, 383,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,99 (dd, *J* = 8,5, 7,4, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,6, 1,7, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H). 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 4H), 6,85 (s, 2H).

Ejemplo 619

[1915]

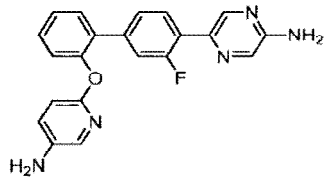


6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-2-carbonitril.

[1916] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando 6-(2-bromofenoxi)picolinonitril. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{14}FN_5O$, 383,12; *m/z* encontrado, 383,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 - 8,27 (m, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,68 - 7, 64 (m, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,6, 1,7, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 3H), 6,67 (s, 2H).

Ejemplo 620

[1917]

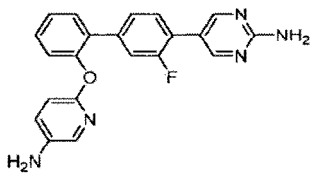


5-{2'-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.

[1918] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 6-(2-bromofenoxi)piridin-3-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{16}FN_5O$, 373, 14; *m/z* encontrado, 373,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,2, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 3H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 1H), 6, 94-6,90 (m, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,6, 1H), 6,66 (s, 2H), 5,01 (s, 2H).

Ejemplo 621

[1919]

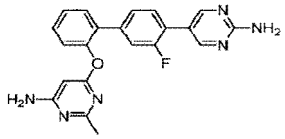


5-{2'-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.

[1920] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 6-(2-bromofenoxi)piridin-3-amina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{16}FN_5O$, 373, 14; *m/z* encontrado, 373,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,4, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,72 (d, *J* = 8,6, 1H), 5,03 (s, 2H).

Ejemplo 622

[1921]

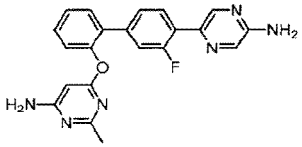


5-{2'-[(6-Amino-2-metilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.

[1922] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 6-(2-bromofe-noxi)-2-metilpirimidin-4-amina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{17}FN_6O$, 388, 14; *m/z* encontrado, 389,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,54 (dd, *J* = 7,6, 1,7, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 3H), 7,20 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 5,43 - 5,31 (m, 1H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 623

[1923]

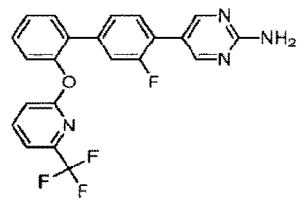


6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]-2-metilpirimidin-4-amina.

[1924] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 6-(2-bromofenoxi)-2-metilpirimidin-4-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{17}FN_6O$, 388,14; *m/z* encontrado, 389,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (dd, *J* = 2,1, 1,6, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,5, 1,8, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 3H), 7,30 (dd, *J* = 12,6, 1,7, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 5,39 (s, 1H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 624

[1925]

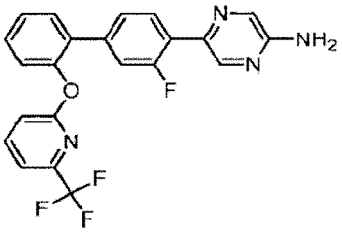


5-(3-Fluoro-2'-{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina.

[1926] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)-6-(trifluorometil)piridina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{14}F_4N_4O$, 426,11; *m/z* encontrado, 427,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 4H), 6,89 (s, 2H).

Ejemplo 625

[1927]

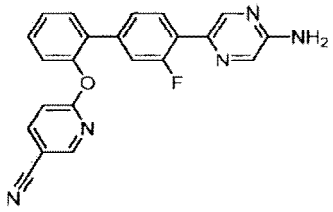


5-(3-Fluoro-2'-{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina.

[1928] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)-6-(trifluorometil)piridina. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{14}F_4N_4O$, 426,11; *m/z* encontrado, 427,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 - 8,27 (m, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 4H), 6,70 (s, 2H).

Ejemplo 626

[1929]

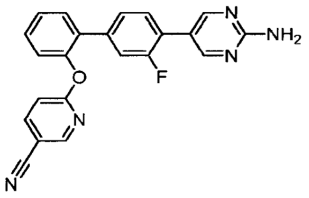


6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-3-carbonitril.

[1930] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 6-(2-bromofenoxi)nicotinonitril. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{14}FN_5O$, 383,12; *m/z* encontrado, 384,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (dd, *J* = 2,3, 0,8, 1H), 8,34 - 8,31 (m, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,8, 2,3, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,6, 1,6, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 8,6, 0,6, 1H), 6,70 (s, 2H).

Ejemplo 627

[1931]

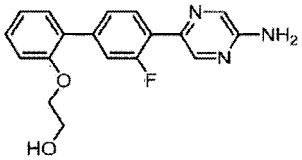


6-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-3-carbonitril.

[1932] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando 6-(2-bromofenoxi)nicotinonitril y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{22}H_{14}FN_5O$, 383,12; *m/z* encontrado, 384,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (dd, *J* = 2,3, 0,8, 1H), 8,44 (d, *J* = 1,6, 2H), 8,26 (dd, *J* = 8,6, 2,3, 1H). 7,59 (dd, *J* = 7,6, 1,8, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,36 - 7, 27 (m, 3H), 7,21 (dd, *J* = 8,7, 0,7, 1H), 6,89 (s, 2H).

Ejemplo 628

[1933]

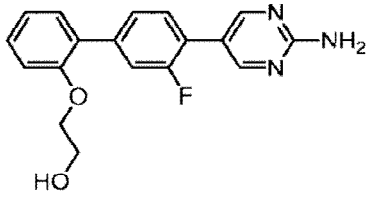


2-{[4'-(5-Aminopirimidin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}etanol.

[1934] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando 2-(2-bromofenoxi) etanol. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{16}FN_3O_2$, 325,12; *m/z* encontrado, 326,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 58,35 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,2, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,55- 7,45 (m, 2H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,66 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,04 (t, *J* = 5,0, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 2H).

Ejemplo 629

[1935]

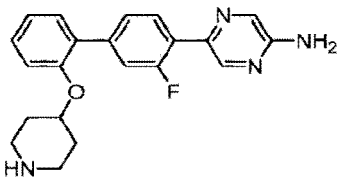


2-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}etanol.

[1936] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)etanol y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{16}FN_3O_2$, 325,12; *m/z* encontrado, 326,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 1,0, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 4,05 (t, *J* = 5,0, 2H), 3,68 (t, *J* = 5,0, 2H).

Ejemplo 630

[1937]

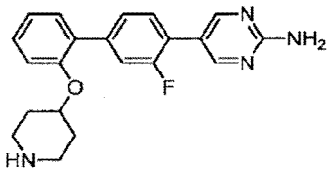


5-[3-Fluoro-2'-(piperidin-4-iloxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.

[1938] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofenoxi)piperidin. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{21}FN_4O$, 364,17; *m/z* encontrado, 365,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 4H), 7,19 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,68 - 4,59 (m, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 4H), 2,07 - 1,93 (m, 2H), 1,82 - 1,54 (m, 2H).

Ejemplo 631

[1939]

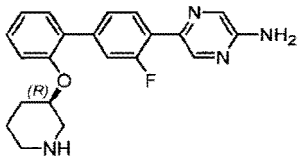


5-[3-Fluoro-2'-(piperidin-4-iloxi)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina.

[1940] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofenoxi)piperidin y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{21}FN_4O$, 364,17; *m/z* encontrado, 365,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 4H), 7,20 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,86 (s, 2H), 4,62 - 4,66 (m, 1H), 2, 91 - 2,93 (m, 4H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 2H).

Ejemplo 632

[1941]

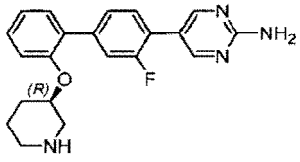


5-[3-Fluoro-2'-[(3*R*)-piperidin-3-iloxi)bifenil-4-il}pirazin-2-amina.

[1942] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (R)-3-(2-bromofenoxi)piperidin. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{21}FN_4O$, 364,17; *m/z* encontrado, 365,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (dd, *J* = 2,1, 1,6, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 4H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 3,30 - 3,24 (m, 2H), 3,20 - 3,06 (m, 2H), 2,01 - 1,69 (m, 4H).

Ejemplo 633

[1943]

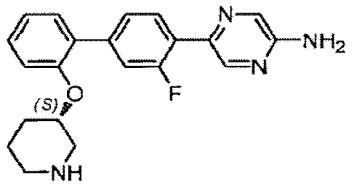


5-[3-Fluoro-2'-[(3*R*)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}piridin-2-amina.

[1944] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (R)-3-(2-bromofenoxi)piperidin y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{21}FN_4O$, 364,17; *m/z* encontrado, 365,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 - 8,45 (m, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,34 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 4,68 - 4,56 (m, 1H), 3,35 - 3,30 (m, 1H), 3,11 - 2,99 (m, 2H), 2,98 - 2,89 (m, 1H), 2,03- 1,93 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,72 - 1,58 (m, 2H).

Ejemplo 634

[1945]

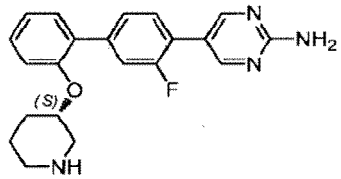


5-{3-Fluoro-2'-[(3*S*)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina.

[1946] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (*S*)-3-(2-bromofenoxi)piperidin. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{21}FN_4O$, 364,17; *m/z* encontrado, 365,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1 H), 7,52 - 7, 45 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,4, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,1, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,57 (br m, 1H), 3,09 - 3,04 (m, 3H), 2, 98 - 2,92 (m, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,70 - 1,58 (m, 2H).

Ejemplo 635

[1947]

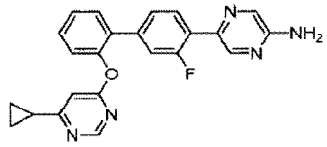


5-{3-Fluoro-2'-[(3*S*)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina.

[1948] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (*S*)-3-(2-bromofenoxi)piperidin y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{21}FN_4O$, 364,17; *m/z* encontrado, 365,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (s, 2H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 4,73 - 4,53 (m, 1H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 3,12 - 2,86 (m, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 1H).

Ejemplo 636

[1949]

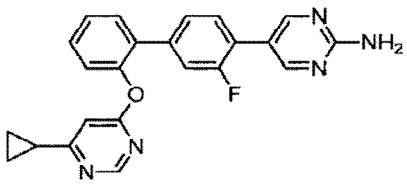


5-{2'-[(6-Ciclopropilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.

[1950] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofenoxi)-6-ciclopropilpirimidina. MS (ESI): masa calc. $C_{23}H_{18}FN_5O$, 399,15; *m/z* encontrado, 399,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,68 (s, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,02 - 0,89 (m, 4H).

Ejemplo 637

[1951]

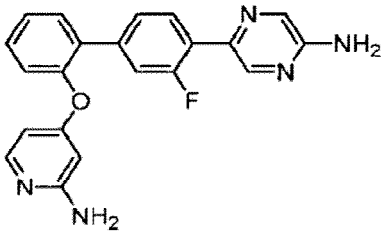


5-{2'-[(6-Ciclopropilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.

[1952] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofenoxi)-6-ciclopropilpirimidina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{23}H_{18}FN_5O$, 399,15; *m/z* encontrado, 399,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,02 - 0,92 (m, 4H).

Ejemplo 638

[1953]

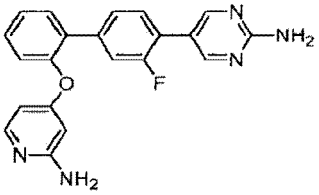


5-{2'-[(2-Aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.

[1954] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofenoxi)piridin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{16}FN_5O$, 373,13; *m/z* encontrado, 374,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 - 8,30 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 6, 5, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,7, 1,7, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,70 (s, 2H), 6, 55 (s, 2H), 6,23 (dd, *J* = 6,4, 2,2, 1H), 5,86 (d, *J* = 2,3, 1H).

Ejemplo 639

[1955]

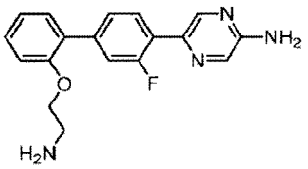


5-{2'-[(2-Aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.

[1956] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofenoxi)piridin-2-amina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{16}FN_5O$, 373,13; *m/z* encontrado, 374,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 2H), 7,77 (d, *J* = 6,3, 1H), 7,65 - 7,48 (m, 3H), 7,45 - 7,32 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,52 (s, 2H), 6,23 (dd, *J* = 6,3, 2,2, 1H), 5,87 (d, *J* = 2,2, 1H).

Ejemplo 640

[1957]

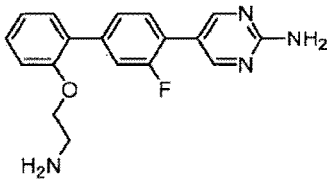


5-[2'-(2-Aminoetoxi)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina.

[1958] El compuesto de título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 88** usando 2-(2-bromofenoxi)etanamina. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{17}FN_4O$, 324,14; *m/z* encontrado, 325,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,3, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,08 - 7,05 (m, 1H), 6,67 (s, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,4, 2H), 3,01 (t, *J* = 5,4, 2H).

Ejemplo 641

[1959]

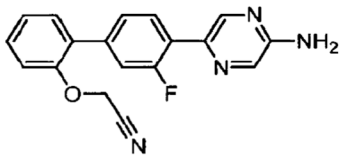


5-[2'-(2-Aminoetoxi)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina.

[1960] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 88** usando 2-(2-bromofenoxi)etanamina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{17}FN_4O$, 324,14; *m/z* encontrado, 325,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 0,9, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7, 53 - 7,49 (m, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 6,86 (s, 2H), 4,13 (t, *J* = 5,4, 2H), 3,05 (t, *J* = 5,4, 2H).

Ejemplo 642

[1961]

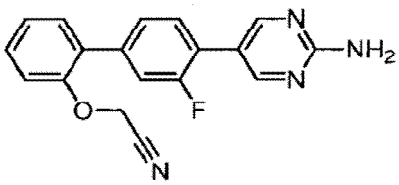


{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}acetonitril.

[1962] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-(2-bromofenoxi)acetonitril. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{13}FN_4O$, 320,11; *m/z* encontrado, 320,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 - 8,33 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,18 (s, 2H).

Ejemplo 643

[1963]

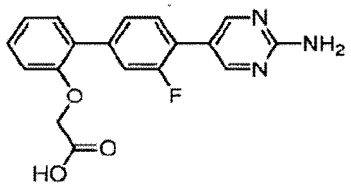


{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}acetonitril.

[1964] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando 2-(2-bromofenoxi)acetonitril y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{13}FN_4O$, 320,11; *m/z* encontrado, 320,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 1,5, 2H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 4H), 7,26 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,18 (s, 2H).

Ejemplo 644

[1965]

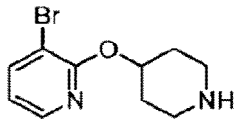


{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}ácido acético.

[1966] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando 2-(2-bromofenoxi)ácido acético y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{14}FN_3O_3$, 339,10; *m/z* encontrado, 339,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,71 (d, *J* = 13,3, 1H), 7,51 (d, *J* = 5,7, 2H), 7,29 (dd, *J* = 7,5, 1,7, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 6,92 - 6,89 (m, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 3H), 4,14 (s, 2H).

Intermedio IS

[1967]



3-Bromo-2-(piperidin-4-iloxi)piridin

Paso A: *terc*-Butil 4-((3-bromopiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

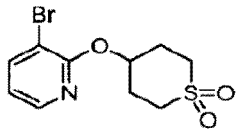
[1968] Una suspensión de 2-bromofenol (2,0 g, 10 mmol), *terc*-butil 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (2,09 g, 10,4 mmol) y carbonato de cesio (6,8 g, 21 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se calentó a 130°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 10 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título.

Paso B: 3-Bromo-2-(piperidin-4-iloxi)piridina.

[1969] A una solución de *terc*-butil 4-((3-bromopiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato en MeOH (10 ml) se le añadió HCl (2 ml, 1 N). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2H antes de ajustar el pH a ~ 9 con NH_4OH. La mezcla se concentró luego a sequedad y el producto bruto se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,7, 1,7, 1H), 6,98 (dd, *J* = 7,7, 4,9, 1H), 5,31 (m, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 4H), 2,22 - 2,05 (m, 2H), 1,92 (m, 2H).

Intermedio TI

[1970]



4-((3-Bromopiridin-2-il)oxi)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido

Paso A: 3-Bromo-2-((tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)piridina.

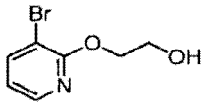
[1971] A un tubo de reacción de 100 ml, equipado con un condensador de reflujo y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución que consta de tetrahidro-2H-tiopiran-4-ol (1,04 g, 8,78 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla se enfrió a 0°C y luego se trató con NaH (0,540 g, 60% de dispersión en aceite mineral, 13,5 mmol). Cuando se completó la adición, la reacción se calentó a ta y se agitó 30 min antes de agregar 3-bromo-2-cloropiridina (1,3 g, 6,8 mmol) y se calentó a 130°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se inactivó cuidadosamente con H_2O, se concentró para eliminar el disolvente, y se extrajo con agua (20 ml) y EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El material bruto se purificó mediante FCC para proporcionar el compuesto del título.

Paso B: 4-((3-Bromopiridin-2-il)oxi) tetrahidro-2H-tiopiran 1,1-dióxido.

[1972] A un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió una solución, que consta de 3-bromo-2-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-yloxi)piridina (1,6 g, 5,8 mmol) y DCM (25 mL), bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió *m*-CPBA (3,63 g, 14,6 mmol, 77%) en porciones. Cuando se completó la adición, la reacción se calentó a ta y se agitó durante 3 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (10 ml) y la capa orgánica aislada. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a sequedad. El producto bruto se purificó mediante FCC para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (dd, *J* = 4,9, 1,6, 1H), 8,07 (dd, *J* = 7,8, 1,6, 1H), 6,99 (dd, *J* = 7,7, 4,9, 1H), 5,43 - 5,36 (m, 1H), 3,23 - 3,19 (m, 2H), 3,15 (dd, *J* = 14,3, 7,3, 2H), 2,31 - 2,25 (m, 4H).

intermedio IU

[1973]

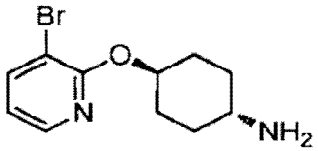


2-((3-Bromopiridin-2-il)oxi)etanol

[1974] Se añadió hidruro de sodio (1,6 g, 42 mmol) a un (baño de agua enfriada con hielo) etano-1,2-diol (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 3 minutos antes de agregar 3-bromo-2-cloropiridina (2,0 g, 100 mmol). La mezcla se calentó luego a 130ºC bajo una atmósfera de N_2 durante la noche antes de enfriarse a ta y someter la mezcla de reacción a purificación por FCC para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (dd, *J* = 4,9, 1,7, 1H), 7,82 (dd, *J* = 7,6, 1,7, 1H), 6, 80 (dd, *J* = 7,6, 4,9, 1H), 4,54 - 4,50 (m, 2H), 3,97 (dd, *J* = 8,8, 5,5, 2H), 3,18 (t, *J* = 5, 8, 1H).

Intermedio IV

[1975]



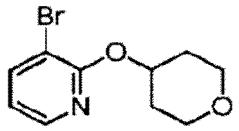
trans-4-((3-Bromopiridin-2-il)oxi)ciclohexanamina

[1976] A un tubo de reacción enfriado (0°C) de 150 ml equipado con condensador de reflujo y bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron *trans*-4-aminociclohexanol (2,0 g, 17 mmol), NaH (2,08 g), 60% de dispersión en aceite mineral, 52,1 mmol) y DMF (25 ml) para dar una solución incolora. Después de agitarse durante 1 hora, se añadió 3-bromo-2-cloropiridina (3,34 g, 17,4 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 5 horas. Después de que se consumió el material de partida, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con H_2O (2 ml). La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo resultante se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 7,98 (dd, *J* = 7,7, 1,6, 1H), 6,89 (dd, *J* = 7,7, 4,8, 1H), 4,92 (dd, *J* = 9,4,5,2, 1H), 2,98 (s, 1H), 2, 05 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,53 - 1,38

(m, 4H)

Intermedio IW

[1977]

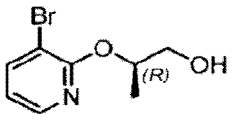


3-Bromo-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)piridin

[1978] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Paso A para la síntesis de 4-((3-bromopiridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-tiopiran1,1-dióxido usando tetrahidro-2*H*-piran-4-ol. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,7, 1,7, 1H), 6,90 (dd, *J* = 7,7, 4,8, 1H), 5,22 (m, 1H), 3,86 - 3,77 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,61 (m, 2H).

Intermedio IX

[1979]



(R)-2-((3-Bromopiridin-2-il)oxi)propan-1-ol

Paso A: (*R*)-2-((1-(Benciloxi)propan-2-il)oxi)-3-bromopiridina.

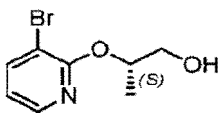
[1980] A una solución agitada de (*R*)-1-(benciloxi)propan-2-ol (2,0 g, 12 mmol) en DMF seco (5 ml) se le añadió NaH (1,5 g, 36 mmol) a 0°Celsius. La mezcla de reacción luego se agitó durante 30 min antes de añadir 3-bromo-2-cloropiridina (2,3 g, 12 mmol) y la agitación continuó durante otras 4 h. La reacción se detuvo mediante la adición lenta de agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron hasta sequedad, y el producto bruto se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título.

Paso B: (*R*)-2-((3-Bromopiridin-2-il)oxi)propan-1-ol.

[1981] A una solución agitada de (*R*)-2-(1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-3-bromopiridina (2,4 g, 7,5 mmol) en DCM seco (10 ml) se añadió BBr_3 (7,5 ml, 22 mmol, 3 M en DCM) a -78°Celsius de una manera gota a gota y la agitación continuó durante 3 h. la mezcla de reacción se calentó a ta y el pH se ajustó a ~ 7-8 con $NaHCO_3$ sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 10 ml), y los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante FCC para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 1H), 6,83 - 6,71 (m, 1H), 5,25 - 5,12 (m, 1H), 3,78 (d, *J* = 5,1, 2H), 3,29 (s, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,4, 3H).

Intermedio IY

[1982]

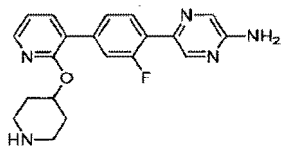


(S)-2-((3-Bromopiridin-2-il)oxi)propan-1-ol

[1983] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para (*R*)-2-((3-bromopiridin-2-il)oxi)propan-1-ol usando (*S*)-1-(benciloxi)propan-2-ol. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 - 7,97 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,26 - 5,12 (m, 1H), 3,77 (t, *J* = 6,1, 2H), 3,35 (s, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,3, 3H).

Ejemplo 645

[1984]

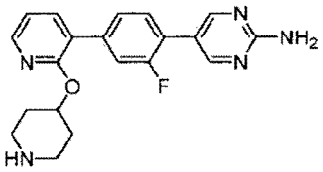


5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina

[1985] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 3-bromo-2-(piperidin-4-iloxi)piridina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{20}FN_5O$, 365,17; *m/z* encontrado, 366,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (dd, *J* = 2,3, 1,5, 1H), 8,20 (dd, *J* = 4,9, 1,9, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,00 - 7,88 (m, 2H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7, 15 (dd, *J* = 7,4, 4,9, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,45-5,32 (m, 1H), 3,11 (t, *J* = 5,9, 4H), 2,23 - 2,06 (m, 2H), 2,04 - 1,83 (m, 2H).

Ejemplo 646

[1986]

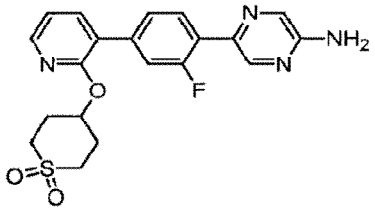


5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina

[1987] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 3-bromo-2-(piperidin-4-iloxi)piridina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{20}FN_5O$, 365,17; *m/z* encontrado, 366,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, *J* = 1,5, 2H), 8,20 (dd, *J* = 4,9, 1,9, 1H), 7,89 (dd, *J* = 7,4, 1,9, 1H), 7,68 - 751 (m, 3H), 7,14 (dd, *J* = 7,4, 4,9, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 3,06 (d, *J* = 11,3, 4H), 2,13 (s, 2H), 1,86 (s, 2H).

Ejemplo 647

[1988]

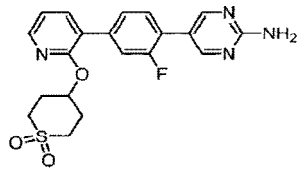


5-4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina

[1989] El título los ound se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 88** utilizando 4-((3-bromopiridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-tiopiran 1,1-dióxido. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{19}FN_4O_3S$, 414,12; *m/z* encontrado, 415,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8, 21 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 - 7,88 (m, 2H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,16 (dd, *J* = 7,4, 5,0, 1H), 6,71 (s, 2H), 5,49 - 5,38 (m, 1H), 3,21 - 3,15 (m, 2H), 3,10 - 2,99 (m, 2H), 2,30 (d, *J)* = 5,1, 4H).

Ejemplo 648

[1990]

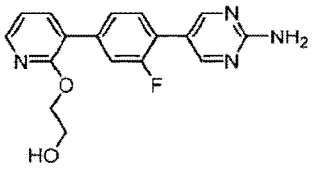


5-4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina.

[1991] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 88** utilizando 4-((3-bromopiridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-tiopiran 1,1-dióxido y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{19}FN_4O_3S$, 414,12; *m/z* encontrado, 415,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, *J* = 1,3,2H), 8,21 (dd, *J* = 4,9, 1,8, 1H), 7,90 (dd, *J* = 7,4, 1,8, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 12,4, 1,5, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,16 (dd, *J* = 7,4, 4,9, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,42 (dd, *J* = 6, 3, 3,0, 1H), 3,21 (dd, *J* = 14,5, 8,0, 2H), 3,09 - 3,01 (m, 2H), 2,34 - 2,24 (m, 4H).

Ejemplo 649

[1992]

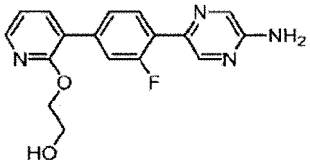


2-({3-[4-(2-Aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]pirimidin-2-il}oxi)etanol.

[1993] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-((3-bromopiridin-2-il)oxi)etanol y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{17}H_{18}FN_4O_2$, 326,12; *m/z* encontrado, 326,9 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 1,3, 2H), 8,15 (dd, *J* = 4,9, 1,8, 1H), 7,84 (dd, *J* = 7,4, 1,8, 1H), 7,65-7,52 (m, 3H), 7,08 (dd, *J* = 7,4,5,0, 1H), 6,87 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 2H), 3,70 (t, *J* = 5,0, 2H).

Ejemplo 650

[1994]

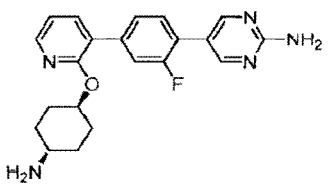


2-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)etanol.

[1995] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 2-((3-bromopiridin-2-il)oxi)etanol. MS (ESI): masa calc. $C_{17}H_{15}FN_4O_2$, 326,12; *m/z* encontrado, 327,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, *J* = 1,6, 1H), 8,15 (dd, *J* = 4,9, 1,8, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 7,4, 4,9, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 3,70 (d, *J* = 4,5, 2H).

Ejemplo 651

[1996]

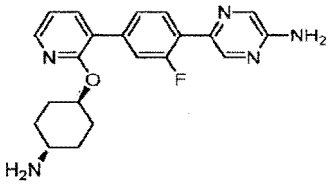


5-(4-{2-[(*trans*-4-Aminociclohexil)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil]pirimidin-2-amina.

[1997] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 88** usando trans-4-((3-bromopiridin-2-il)oxi)ciclohexanamina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{22}FN_5O$, 379,18; *m/z* encontrado, 380,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 1,1, 2H), 8,15 (dd, *J* = 4,9, 1,7, 1H), 7, 81 (dd, *J* = 7,4, 1,7, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,05 (dd, *J* = 7,4, 5,0, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,18 (m, 4H).

Ejemplo 652

[1998]

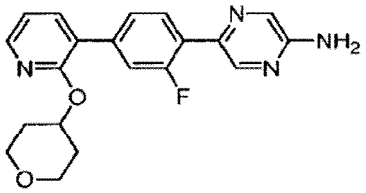


5-(4-{2-[(*trans*-4-Aminociclohexil)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil]pirazin-2-amina sal de ácido fórmico.

[1999] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 88** usando *trans*-4-((3-bromopiridin-2-il)oxi)ciclohexanamina. MS (ESI): masa calc. $C_{21}H_{22}FN_5O$, 379,18; *m/z* encontrado, 380,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,9, 1H), 8,15 (dd, *J* = 4,9, 1,8, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,4, 1,9, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 7,4, 4,9, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,45 - 1,33 (m, 4H).

Ejemplo 653

[2000]

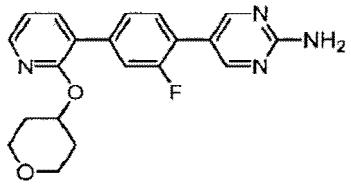


5-(2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridina-3-il]fenil}pirazin-2-amina.

[2001] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 88** usando 3-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{19}FN_4O_2$, 366,15; *m/z* encontrado, 367,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 - 8,31 (m, 1H), 8,15 (dd, *J* = 4,9, 1,9, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 2H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 7,4, 4,9, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,38 - 5,23 (m, 1H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 1, 98 (d, *J* = 7,5, 2H), 1,71 - 1,54 (m, 2H).

Ejemplo 654

[2002]

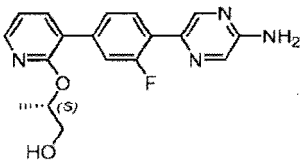


5-(2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridina-3-il]fenil}pirimidin-2-amina.

[2003] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 88** usando 3-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridina y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{19}FN_4O_2$, 366,15; *m/z* encontrado, 367,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 1,5, 2H), 8,15 (dd, *J* = 4,9, 1,9, 1H), 7,84 (dd, *J* = 7,4, 1,9, 1H), 7,64 - 7,48 (m, 3H), 7,07 (dd, *J* = 7,4, 4,9, 1H), 6,86 (s, 2H), 5,30 (m, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,70 - 1,55 (m, 2H).

Ejemplo 655

[2004]

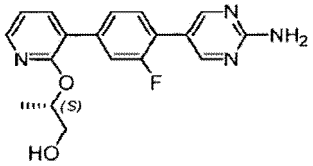


(*2R*)-*2*-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propan-1-ol.

[2005] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (*R*)-2-((3-bromopiridin-2-il)oxi)propan-1-ol. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{17}FN_4O_2$, 340,13; *m/z* encontrado, 341,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 - 8,35 (m, 1H), 8,17 (dd, *J* = 4,9, 1,8, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,94 - 7,84 (m, 2H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,09 (dd, *J* = 7,4, 4,9, 1H), 6,71 (s, 2H), 5,35 - 5,23 (m, 1H), 4,86 (t, *J* = 5,4, 1H), 3,62 - 3,51 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,3, 3H).

Ejemplo 656

[2006]

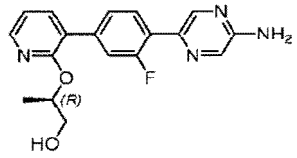


(*2R*)-2-({3-[4-(2-Aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propan-1-ol.

[2007] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (*R*)-2-((3-bromopiridin-2-il)oxi)propan-1-ol y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{17}FN_4O_2$, 340,13; *m/z* encontrado, 340,9 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,17 (dd, *J* = 4,9, 1,9, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,4, 1,9, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 3H), 7,09 (dd, *J* = 7,4, 4,9, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,35 - 5,23 (m, 1H), 4,86 (t, *J* = 5,4, 1H), 3,62 - 3,51 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,3, 3H).

Ejemplo 657

[2008]

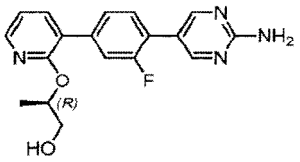


(*2S*)-2-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propan-1-ol.

[2009] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando (*S*)-2-((3-bromopiridin-2-il)oxi)propan-1-ol. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{17}FN_4O_2$, 340,13; *m/z* encontrado, 341,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,14 (dd, *J* = 4,9, 1,9, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 2H), 7,64 - 7,52 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 7,4, 4,9, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,32 - 5,22 (m, 1H), 4,82 (t, *J* = 5,3, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,3, 3H).

Ejemplo 658

[2010]

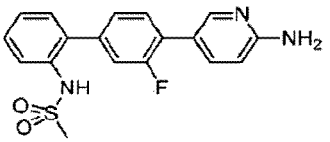


(2I)-2-({3-[4-(2-Aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propan-1-ol.

[2011] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando (*S*)-2-((3-bromopiridin-2-il)oxi)propan-1-ol y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. $C_{18}H_{17}FN_4O_2$, 340,13; *m/z* encontrado. 341,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 1,2, 2H), 8,14 (dd, *J* = 4,9, 1,8, 1H), 7,82 (dd, *J* = 7,4, 1,8, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 3H), 7,05 (dd, *J* = 7,4, 4,9, 1H), 6,86 (s, 2H), 5,34 - 5,21 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,58 - 3,47 (m, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,3, 3H).

Ejemplo 659

[2012]

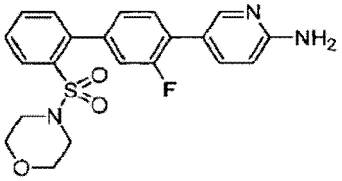


N-(4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il}oxi)metanosulfonamida.

[2013] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 341** utilizando (2-(metilsulfonamido)fenil)ácido borónico en el Paso B. MS (CI): calc. para $C_{18}H_{16}FN_3O_2S$, 357,09; *m/z* encontrado, 358,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,69 - 13,78 (m, 1H), 9,21 - 9,14 (s, 1H), 8,52 - 8,10 (m, 5H), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 7,52 - 7,36 (m, 10H), 7,18 - 7,10 (d, *J* = 9,3, 1H), 2,90 - 2, 80 (s, 3H) ,.

Ejemplo 660

[2014]

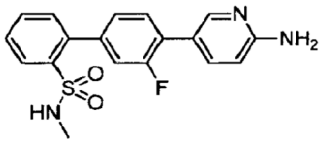


5-(3-Fluoro-2'-(morfinosulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-amina.

[2015] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 341** utilizando (2-(morfolino-sulfonil)fenil)ácido borónico en el Paso B. MS (CI): calc. para $C_{21}H_{20}FN_3O_3S$, 413,12; *m/z* encontrado, 414,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 - 8,13 (s, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 3H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 7,36 - 7,29 (dd, *J* = 12,0, 1,6, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 6,59 - 6,52 (d, *J* = 8,5, 1H), 6,26 - 6,14 (s, 2H), 3,4 4 - 3,36 (m, 5H), 2,82 - 2,72 (m, 5H).

Ejemplo 661

[2016]

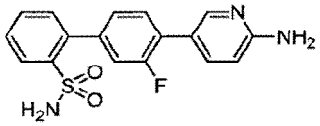


N-(4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-*N*-metil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida.

[2017] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 341** utilizando (2-(N-metilsulfamoil)fenil)ácido borónico en el Paso B. MS (CI): calc. para $C_{18}H_{16}FN_3O_2S$, 357,09; *m/z* encontrado, 358,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6) δ 8,29 - 8,20 (s, 1H), 7,73 - 7,28 (m, 9H), 6,72 - 6,65 (m, 1H), 5,74 - 5,53 (d, *J* = 8,2, 2H), 3,01 - 2,93 (s, 3H).

Ejemplo 662

[2018]

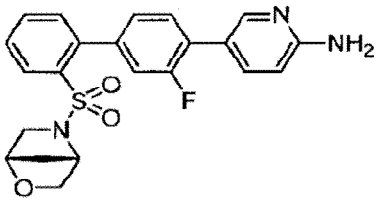


4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida trifluoroacetato.

[2019] Una mezcla de 4'-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(*terc*-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (55 mg, 0,14 mmol) y TFA (1 ml) se calentaron a 50°Celsius durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con éter (10 ml. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título MS (CI): masa calc. para $C_{17}H_{14}FN_3O_2S$, 343,08; *m/z* encontrado, 344,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 - 7,90 (m, 4H), 7,70 - 7,58 (m, 4H), 7,46 - 7,30 (m, 6H), 7,14 - 7,04 (d, *J* = 9,2, 1H).

Ejemplo 663

[2020]

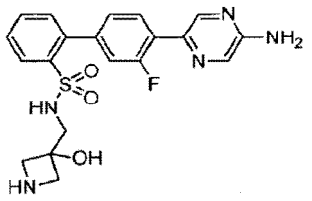


5-(2'-((1S,4S)-2-Oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-ilsulfonil-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-amina.

[2021] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 347** usando (1S,4*S*)-5-((2-bromofenil)sulfonil)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan. MS (CI): masa calc. para $C_{21}H_{19}FN_4O_3S$, 426,12; *m/z* encontrado, 427,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 - 8,13 (s, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 3H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (dd, *J* = 7,6, 1,2, 1H), 7,36 - 7,29 (dd, *J* = 12,0, 1,6, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 6,59 - 6,52 (d, *J* = 8, 5, 1H), 6,26 - 6,14 (s, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 5H), 2,82 - 2,72 (m, 5H).

Ejemplo 664

[2022]

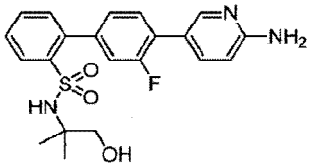


4'-(6-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-((3-hidroxiacetidin-3-il)metil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida.

[2023] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 347** utilizando 2-bromo-*N*-((3-hidroxiacetidin-3-il)metil)bencenosulfonamida. MS (CI): calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O3S$, 429,13; *m/z* encontrado, 430,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 - 8,64 (s, 1H), 8,63 - 8,51 (s, 1H), 8,43 - 8,37 (m, 1H), 8,06 - 8,02 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 6,89 - 6,55 (s, 2H), 6,36 - 6,08 (s, 1H), 3,93 - 3,88 (m, 2H). 3,72 - 3,70 (m, 2H), 3,04 - 2,97 (d, *J* = 6,5, 2H).

Ejemplo 665

[2024]

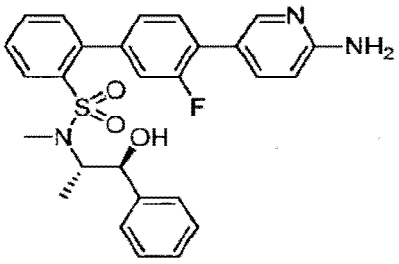


4'-(6-Aminopirazin-3-il)-3'-fluoro-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida.

[2025] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 347** usando 2-bromo-N-(1- hidroxi-2-metilpropan-2-il) bencenosulfonamida. MS (CI): masa calcd. para $C_{21}H_{22}FN_3O_3S$, 415,14; *m/z* encontrado, 418,0 (desactivado) $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 - 7,97 (m, 5H), 7,71 - 7,57 (m, 3H), 7,42 - 7,29 (m, 3H), 7,12 - 7,06 (d, *J* = 9,2, 1H), 6,70 - 6,63 (s, 1H), 3,20 - 3,13 (s, 2H), 1,00 - 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 666

[2026]

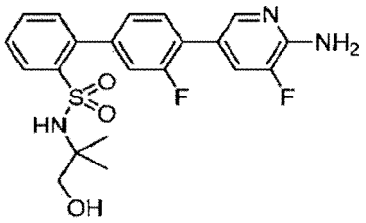


4'-(6-Aminopiridin-3-il)-3'-fluoro-*N*-((1*S*,2*S*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-*N*-metil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida.

[2027] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 347** utilizando 2-bromo-N-((1S,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-*N*-metilbencenosulfonamida. MS (CI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_3O_3S$, 494,17; *m/z* encontrado, 494,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,27 - 8,21 (d, *J* = 9,5, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 2H), 7,72 - 7, 65 (m, 1H), 7,65- 7,54 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 3H), 7,33 - 7,24 (m, 5H), 7,19 - 7,12 (d, *J* = 9,3, 1H), 4,57 - 4,49 (d, *J* = 8,4, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 2,63 - 2,52 (s, 3H), 0,94 - 0,61 (d, *J* = 6,9, 3H).

Ejemplo 667

[2028]



4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida.

Paso A: (4-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3-fluorofenil)ácido borónico.

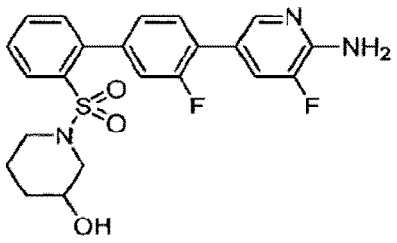
[2029] Una mezcla de 4-cloro-2-ácido fluorofenilborónico (820 mg, 4,70 mmol), 2-amino-3-fluoro-5-bromopirazina (900 mg, 4,70 mmol), trifluoroacetato de paladio (31 mg , 0,094 mmol), trifenilfosfina (49 mg, 0,19 mmol), tolueno (15 ml), EtOH (15 ml) y Na_2CO_3 (9 ml, 2 M) se desoxigenó mediante la purga con nitrógeno. La mezcla se calentó luego a 50°C mientras que se agitaba durante 1 hora y media. La mezcla se enfrió luego a ta y se diluyó con EtOAc. La mezcla se filtró y el filtrado se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica se aisló y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentró hasta sequedad, y se sometieron a FCC para dar 5-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-fluoropiridin-2-amina (980 mg). Este material se combinó con bis(pinacolato)diboron (1,03 g, 4,94 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil)]paladio(II) (62 mg, 0,079 mmol) y acetato de potasio anhidro (1,06 g, 11,8 mmol) en un recipiente sellable bajo nitrógeno. 1,4-dioxane deoxigenado (150 ml) se añadió, y el recipiente de reacción se selló y se calentó a 60° Celsius durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró para dar un residuo marrón. Este material se recogió en HCl (40 ml, 1 M) y MeOH (aproximadamente 5 ml), y cualquier material insoluble se eliminó por filtración. La solución resultante se trató con $NaHCO_3$ sólido para conseguir un pH 7, se recogió el precipitado y se secó para dar 4-(6-amino-5-fluoropiridin-3-il)-3-fluorofenil)ácido borónico (968 mg, 84%). MS (CI): masa calc. para $C_{11}H_9BF_2N_2O_2$, 250,01; *m/z* encontrado, 252,0 $[M+H]^+$.

Paso B: 4'-(6-amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida, sal trifluoroacetato.

[2030] Una mezcla de 4-(6-amino-5-fluoropiridin-3-il)-3-fluorofenil)ácido borónico (80 mg, 0,32 mmol), 2-bromo-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)bencenosulfonamida (118 mg, 0,380 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (12 mg, 0,016 mmol), K_2CO_3 (0,80 mL, 1,6 mmol, 2 M), y 1,4-dioxano (2 ml) se deoxigenó por burbujeo con nitrógeno durante 10 min, después se calentó a 80° Celsius durante 16 h. La mezcla se filtró usando un filtro de jeringa y se sometió directamente a purificación por HPLC para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 42%). MS (CI): masa calc. para $C_{21}H_{21}F_2N_3O_3S$, 433,13; *m/z* encontrado, 435,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 - 8,04 (m, 2H), 7,80 - 7,73 (d, *J* = 12,3, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 6,62 - 6,55 (s, 1H), 3,19 - 3,11 (s, 2H), 1,01 - 0,87 (s, 6H).

Ejemplo 668

[2031]



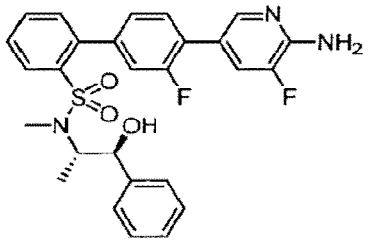
(*racémico*)-1-((4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-3-ol.

[2032] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 676** usando (*racémico*)-1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-3-ol en el Paso B. MS (CI): masa calc. para $C_{22}H_{21}F_2N_3O_3S$, 445,13; *m/z* encontrado, 448,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,11 - 8,06 (m, 1H), 8,06 - 7,98 (m, 2H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 1H), 1,71 - 1,62 (m, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 3,17 - 3,09 (d, *J* = 12,7, 1H), 2, 52 - 2,42 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (dd, *J* = 12,0, 9,1, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H),

1,43 - 1,31 (m, 1H), 1,28 - 1,17 (m, 1H).

Ejemplo 669

[2033]

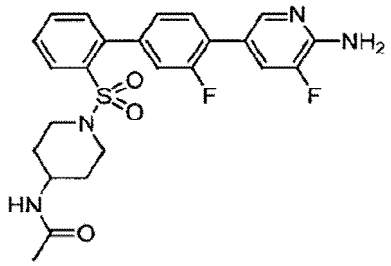


4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 676** utilizando 2-bromc)-N-((1S, 2S)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il))-*N*-metilbencenosulfonamida en el Paso B. MS (CI): masa calc. para $C_{27}H_{25}F_2N_3O_3S$, 509,16; *m/z* encontrado, 510,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,15 - 8,09 (m, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 2H), 7,69 - 7,63 (m, 1H) , 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,38 - 7,22 (m, 8H), 4,55 - 4,45 (d, *J* = 8,4, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 1H), 2,59 - 2,49 (s, 3H), 0,79 - 0,70 (d, *J* = 6,9, 3H).

Ejemplo 670

[2034]

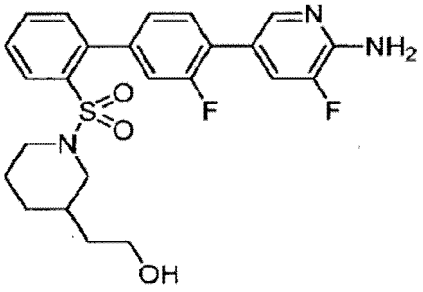


N-(1-((4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-4-il)acetamida.

[2035] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 676** usando N-(1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-4-il)acetamida en el Paso B. MS (CI): masa calc. para $C_{24}H_{24}F_2N_4O_3S$, 486.15; *m/z* encontrado, 487,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,11 - 8,01 (m, 3H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,65- 7,57 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 3,68 - 3,57 (m, 1H), 3,38 - 3,32 (d, *J* = 13,1, 2H), 2,58 - 2,48 (m, 2H), 1,90 - 1,86 (s, 3H), 1,78 - 1,69 (m, 2H), 1, 38 - 1,25 (m, 2H).

Ejemplo 671

[2036]

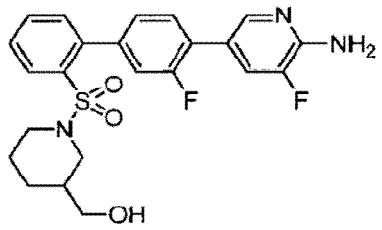


2-(1-((4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-3-il)etanol racémico.

[2037] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 676** utilizando 2-(1-((2-cromofenil)sulfonil)piperidin-3-il)etanol racémico en el Paso B. MS (CI): masa calc. para $C_{24}H_{25}F_2N_3O_3S$, 473,16; *m/z* encontrado, 474,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,12 - 7,99 (m, 3H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 3,51 - 3,45 (m, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,54 - 1,43 (m, 1H), 1,42 - 1,27 (m, 3H), 1,04 - 0,89 (m, 1H).

Ejemplo 672

[2038]

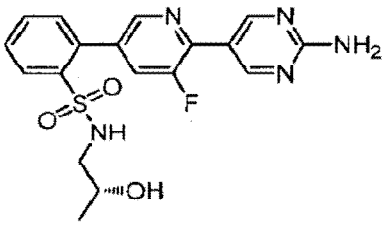


(1-((4'-(6-Amino-5-fluoropiridin-3-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-3-il)metanol racémico.

[2039] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 676** utilizando 2-(1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-3-il)metanol racémico en el Paso B. MS (CI): masa calc. para $C_{23}H_{23}F_2N_3O_3S$, 459,14; *m/z* encontrado, 460,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,11 - 8,00 (m, 3H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H) , 7,45- 7,30 (m, 3H), 3,45 - 3,39 (m, 1H), 3,38 - 3,34 (dd, *J* = 11,0, 5,2, 1H), 3,29 - 3,24 (d, *J* = 11,7, 1H), 3,24 - 3,18 (dd, *J* = 11,0, 7,7, 1H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 1,68 - 1,56 (m, 2H), 1,55 - 1,43 (m, 1H), 1,39 - 1, 26 (m, 1H), 1,04 - 0,92 (m, 1H).

Ejemplo 673

[2040]

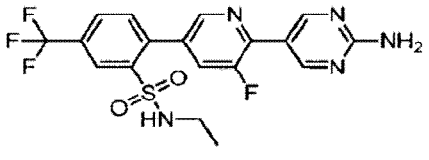


2-{6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il}-*N*-[(2*R*)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida.

[2041] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando (6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il)ácido borónico y (*R*)-2-bromo-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calcd. para $C_{18}H_{18}FN_5O_3S$, 403,11; *m/z* encontrado, 404,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (d, *J* = 0,8, 2H), 8,52 - 8,47 (m, 1H), 8,09 (dd, *J* = 7, 9, 1,4, 1H), 7,81 (dd, *J* = 11,9, 1,8, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 3,74 - 3,59 (m, 1H), 2,84 - 2,66 (m, 2H), 1,06 (d, *J* = 6 , 3, 3H).

Ejemplo 674

[2042]

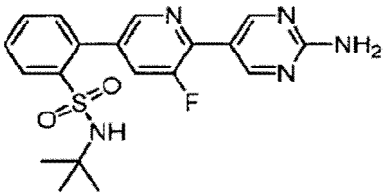


2-{6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-*N*-etil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida.

[2043] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando (6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il)ácido borónico y 2-bromo-N-etil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{15}F_4N_5O_2$ S, 441,09; *m/z* encontrado, 442,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,94 (d, *J* = 1,1, 2H), 8,51 - 8,46 (m, 1H), 8,37 - 8,31 (m, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,1, 1,9, 1H), 7,81 (dd, *J* = 11,9, 1,8, 1H), 7,68 (d, *J* = 7 , 9, 1H), 2,86 (q, *J* = 7,3, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,2, 3H).

Ejemplo 675

[2044]

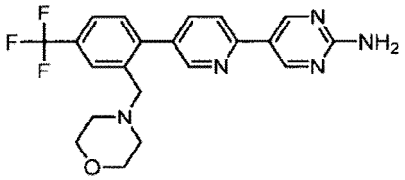


2-{6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-*N*-*terc*-butilbencenosulfonamida.

[2045] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando (2-(N-(*terc*-butil)sulfamoil)fenil)ácido borónico y 5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{20}FN_5O_2S$, 401,13; *m/z* encontrado, 402,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,97 (d, *J* = 1,1, 2H), 8,50 - 8,44 (m, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8, 0, 1,3, 1H), 7,79 (dd, *J* = 12,0, 1,8, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,5, 1,5, 1H), 1,09 (s, 9H).

Ejemplo 676

[2046]

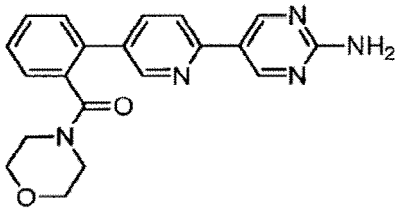


5-{5-(2-Morfolin-4-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenil-2-il)pirimidin-2-amina.

[2047] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** utilizando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina y 4-(2-bromo-5-(trifluorometil)bencil)morfolina. MS (ESI): masa calcd. para $C_{21}H_{20}F_3N_5O$, 415,16; *m/z* encontrado, 416,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s, 2H), 8,67 (dd, *J* = 2,3, 0,9, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8, 2, 2,3, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,2, 0,9, 1H), 7,86 - 7,84 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m , 1H), 7,52 (d, *J* = 7,9, 1H), 3,63 - 3,58 (m, 4H), 3,54 - 3,48 (m, 2H), 2,41 - 2 , 28 (m, 4H).

Ejemplo 677

[2048]



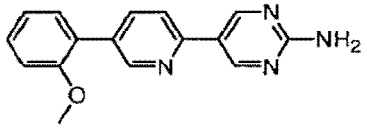
5-{5-(2-Morfolin-4-ilcarbonil)fenil]piridin-2-il}piridin-2-amina.

[2049] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina y (2-bromofenil)(morfolino)metanona. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}N_5O_2$, 361,15; *m/z* encontrado, 362,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s,

2H), 8,69 - 8,64 (m, 1H), 7,95- 7,87 (m, 2H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 3,69 - 3,54 (m, 3H), 3 , 48 - 3,33 (m, 2H), 3,20 - 3,07 (m, 1H), 2,97 - 2,80 (m, 2H).

Ejemplo 678

[2050]

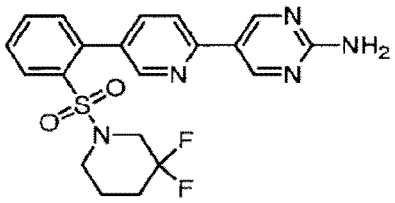


5-[5-(2-Metoxifenil)piridin-2-il]pirimidin-2-amina.

[2051] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina y 1-bromo-2-metoxibenceno. MS (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{14}N_4O$. $C_2HF_3O_2$, 278.12; *m/z* encontrado, 279,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,00 (s, 2H), 8,81 (d, *J* = 2,2, 1H), 8,28 (dd, *J* = 8,4, 2,2, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,11 (m, 1H), 3,87 (s, 3H).

Ejemplo 679

[2052]

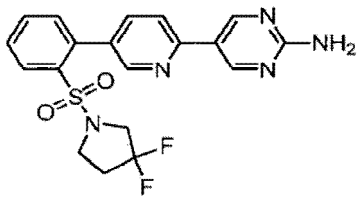


5-(5-{2-[(3,3-Difluoropiperidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.

[2053] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-3,3-difluoropiperidina. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}F_2N_5O_2S$, 431,12; *m/z* encontrado, 432,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 2H), 8,62 (dd, *J* = 2,1, 1,1, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,00 - 7,91 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 3,07 (t, *J* = 11,3, 2H), 2,98 - 2,90 (m, 2H), 1,99 - 1,80 (m, 2H), 1,70 - 1,55 (m, 2H).

Ejemplo 680

[2054]

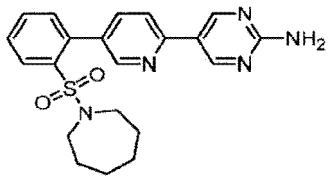


5-(5-{2-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.

[2055] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-3,3-difluoropirrolidina. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}F_2N_5O_2S$, 417,11; *m/z* encontrado, 418,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 2H), 8,63 (m, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 7,3, 2H), 2,35 - 2,06 (m, 2H).

Ejemplo 681

[2056]

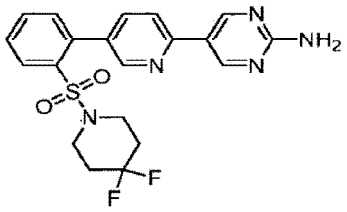


5-(5-{2-(Azepan-1-ilsulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.

[2057] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)azepan. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,16; *m/z* encontrado, 410,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 2H), 8,62 (m, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,8, 1,4, 1H), 7 , 98 - 7,92 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 3 , 01 - 2,91 (m, 4H), 1,65 - 1,51 (m, 8H).

Ejemplo 682

[2058]

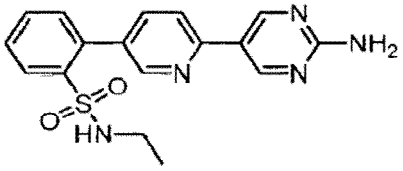


5-(5-{2-[(4,4-Difluoropiperidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.

[2059] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2)-il)pirimidin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-4,4-difluoropiperidina. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}F_2N_5O_2S$, 431,12; *m/z* encontrado, 432,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,08 (s, 2H), 8,63 (m, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,0, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,47 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H) , 3,09 - 2,95 (m, 4H), 1,97 - 1,71 (m, 4H).

Ejemplo 683

[2060]

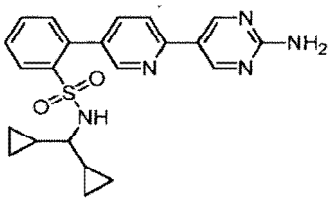


2-{6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-*N*-etilbencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.

[2061] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2)-il)pirimidin-2-amina y 2-bromo-N-etilbencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{17}N_5O_2S$, 355,11; *m/z* encontrado, 356,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 2H), 8,66 (dd, *J* = 2,3, 0,9, 1H), 8,08 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,3, 2,3, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,3, 0,9, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 2,86 (q, *J* = 7,2, 2H), 1 , 02 (t, *J* = 7,2, 3H).

Ejemplo 684

[2062]

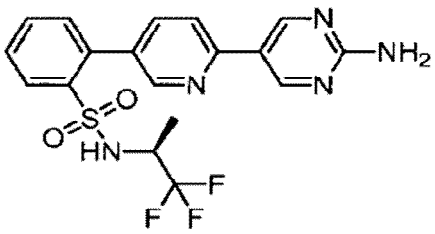


Ejemplo 14: 2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-*N*-(diciclopropilmetil)bencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.

[2063] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2)-il)pirimidin-2-amina y 2-bromo-N-(diciclopropilmetil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}N_5O_2S$, 421,16; *m/z* encontrado, 422,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,99 (s, 2H), 8,65 (dd, *J* = 2,3, 0,8, 1H), 8,16 (dd, *J* = 7, 9, 1,3, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,3, 2,3, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,3, 0,8, 1H), 7,70 (td, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 2,07 (t, *J* = 8,3, 1H), 0,89 - 0,75 (m, 2H), 0,49 - 0,36 (m, 2H), 0,30 - 0,13 (m, 4H), 0, 00 - 0,09 (m, 2H).

Ejemplo 685

[2064]

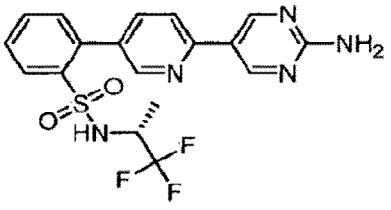


2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-*N*-[(1*S*)-2.2.2-trifluoro-1-metiletil)bencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.

[2065] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetramettiyl-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2)-il)pirimidin-2-amina y (*S*)-2-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}F_3N_5O_2SC_{18}H_{16}F_3N_5O_2S$, 423,10; *m/z* encontrado, 424,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 2H), 8,64 (dd, *J* = 2,2, 0,9, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,2, 2,2, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,2, 0,9, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 3,96 - 3,71 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 7,0, 3H).

Ejemplo 686

[2066]

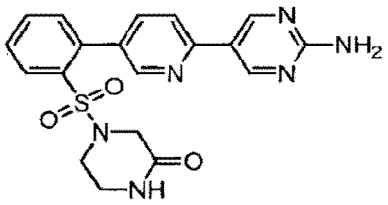


2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-*N*-[(1*R*)-2.2.2-trifluoro-1-metiletil)bencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.

[2067] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2)-il)pirimidin-2-amina y (*R*)-2-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}F_3N_5O_2SC_{18}H_{16}F_3N_5O_2S$, 423,10; *m/z* encontrado, 424,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (d, *J* = 0,9, 2H), 8,63 (m, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,42 (dd , *J* = 7,5, 1,3, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 7,0, 3H).

Ejemplo 687

[2068]

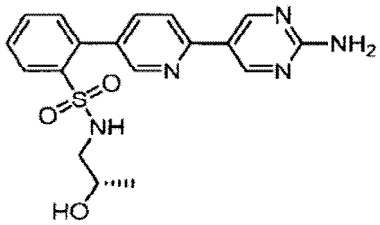


4-{(2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]fenil}sulfonil)piperazin-2-ona.

[2069] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2)-il)pirimidin-2-amina y 4-((2-bromofenil)sulfonil)piperazin-2-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{18}N_6O_3S$, 410,12; *m/z* encontrado, 411,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,97 (s, 2H), 8,60 (dd, *J* = 2,2, 0,9, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8, 0, 1,3, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,2, 2,2, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,2, 1,0, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,5, 1,3, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,15 (s, 4H)).

Ejemplo 688

[2070]

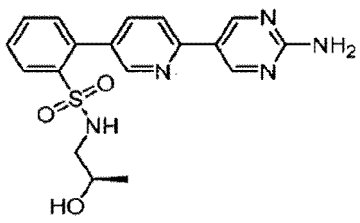


2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-*N*-{(2*S*)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida.

[2071] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2)-il)pirimidin-2-amina y (*S*)-2-bromo-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{19}N_5O_3S$, 385,12; *m/z* encontrado, 386,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,92 (s, 2H), 8,61 - 8,57 (m, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,0, 1H), 7 , 91 (dd, *J* = 8,2, 2,3, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 6,8, 1H), 3,70 - 3,61 (m, 1H), 2,79 - 2,66 (m, 2H), 1,04 (d, *J* = 6,3, 3H).

Ejemplo 689

[2072]

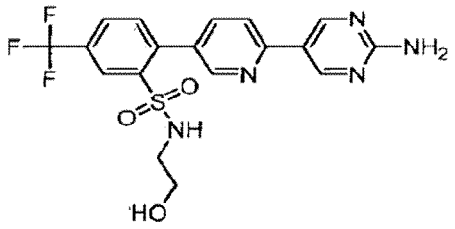


2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-*N*-{(2*R*)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida.

[2073] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2)-il)pirimidin-2-amina y (*R*)-2-bromo-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{19}N_5O_3S$, 385,12; *m/z* encontrado, 386,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,92 (s, 2H), 8,60 (dd, *J* = 2,3, 0,8, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,2, 2,3, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,2, 0,9, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 2,79 - 2,67 (m, 2H), 1,04 (d, *J* = 6,3, 3H).

Ejemplo 690

[2074]

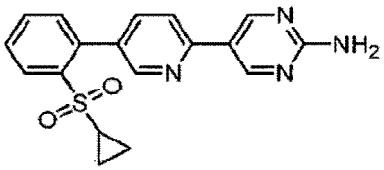


2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-*N*-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida.

[2075] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2)-il)pirimidin-2-amina y 2-bromo-N-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}F_3N_5O_3S$, 439,09; *m/z* encontrado, 440,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s, 2H), 8,64 (d, *J* = 1,7, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,2, 2,3, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,46 (t, *J* = 5,9, 2H), 2,91 (t, *J* = 5,9, 2H).

Ejemplo 691

[2076]

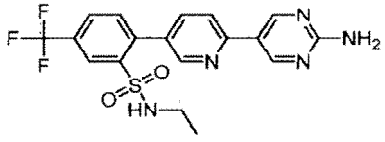


5-{5-[2-(Ciclopropilsulfonil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.

[2077] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2)-il)pirimidin-2-amina y 1-bromo-2-(ciclopropilsulfonil)benceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}N_4O_2S$, 352,10; *m/z* encontrado, 353,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (s, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 6,69 - 6,64 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,20 (dd, *J* = 7,5, 1,2, 1H), 1,08 - 0,98 (m, 1H), -0,28 - -0,39 (m, 4H).

Ejemplo 692

[2078]

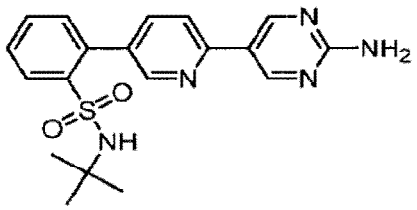


2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-*N*-etil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.

[2079] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2)-il)pirimidin-2-amina y 2-bromo-N-etil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}F_3N_5O_2S$, 423,10; *m/z* encontrado, 424,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (s, 2H), 8,62 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,9, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,2, 2,3, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,9, 1H), 2,84 (q, *J* = 7,2, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,2, 3H).

Ejemplo 693

[2080]

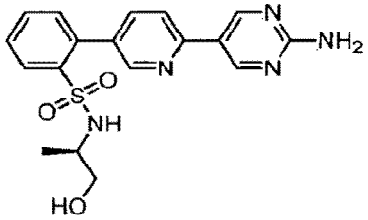


2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-*N*-*terc*-butilbencenosulfonamida

[2081] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2)-il)pirimidin-2-amina y 2-bromo-N-(*terc*-butil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{21}NSO_2S$, 383,14; *m/z* encontrado, 384,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s, 2H), 8,62 (dd, *J* = 2,3, 0,9, 1H), 8,34 (d, *J* = 1, 8, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,2, 2,3, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,2, 0,9, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,9, 1H), 2,84 (q, *J* = 7,2, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,2, 3H).

Ejemplo 694

[2082]

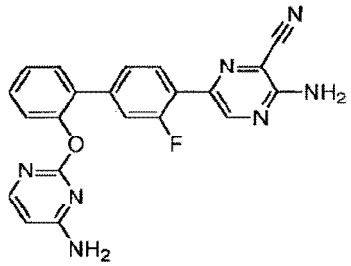


2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida

[2083] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2)-il)pirimidin-2-amina y (*R*)-2-bromo-N-(1-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{19}N_5O_3S$, 385,12; *m/z* encontrado, 386,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,92 (s, 2H), 8,66 - 8,56 (m, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,2, 2,3, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,2, 0,9, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,5, 1,4, 1H), 3,43 - 3,16 (m, 4H), 1,03 (d, *J* = 6, 6, 3H).

Ejemplo 695

[2084]

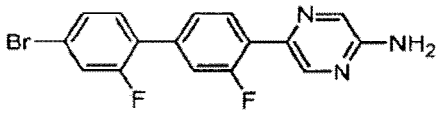


3-Amino-6-(2'-[(4-aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorofenil-4-il}pirazin-2-carbonitril sal de ácido trifluoroacético

[2085] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2)-il)pirimidin-2-amina y 2-(2-bromofenoxi)pirimidin-4-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{14}FN_7O$, 399,12; *m/z* encontrado, 400,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,73 - 8,70 (m, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 4H), 7,23 (m, 1H).

Ejemplo 696

[2086]

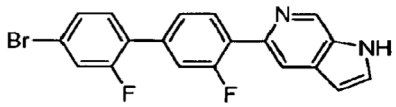


5-(4'-Bromo-2',3-difluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina

[2087] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita para el **Intermedio D** con DME como disolvente, calentando a 100°C durante 1 hora y usando 2-amino-5-bromopirazina y 4-bromo-2-ácido fluorobencenoborónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{10}BrF_2N_3$, 361,00; *m/z* encontrado, 362,0, 364,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,12-8,02 (m, 1H), 7,49 - 7,32 (m, 5H), 6,37 - 5,94 (m, 1H), 6,15 (s, 2H).

Ejemplo 697

[2088]

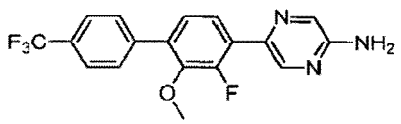


5-(4'-Bromo-2',3-difluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina

[2089] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **intermedio HF** calentando a 90 ° Celsius durante 16 horas y el uso de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina y 4-bromo-2-ácido fluorobencenoborónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{11}BrF_2N_2$, 384,01; *m/z* encontrado, 385,0, 387,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,29 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,50 - 7,34 (m, 5H), 6,73 (s, ^{1} H),

Ejemplo 698

[2090]

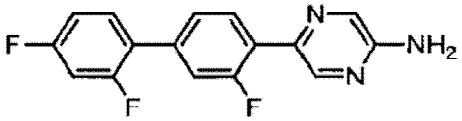


5-(3-Fluoro-2-metoxi-4-'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina.

[2091] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Ejemplo 850** usando 5-(4-bromo-2-fluoro-3-metoxifenil)pirazin-2-amina y 4-(trifluorometil)ácido fenilborónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{13}F_4N_3$ O, 363,10; *m/z* encontrado, 363,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 - 8,56 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,72-7,66 (m, 4H), 7,22 (dd, *J* = 8,3, 1,4, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,77 (d, *J* = 1,2, 3H).

Ejemplo 699

[2092]



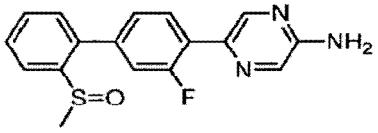
5-(2',3,4'-Trifluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina.

[2093] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer Ejemplo 6

utilizando 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina y (2,4-difluorofenil)ácido borónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{10}F_3N_3$, 301,08; *m/z* encontrado, 302,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 - 8,35 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,54-7,35 (m, 3H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,74 (s, 2H).

Ejemplo 700

[2094]

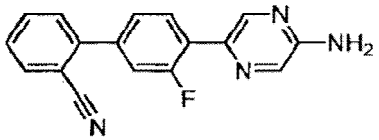


5-[Fluoro-2'-(metilsulfinil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina racémica.

[2095] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para hacer el **Intermedio EB** utilizando 5-(3-fluoro-2'-(metilsulfinilo)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{14}FN_3OS$, 327,08; *m/z* encontrado, 328,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 8,10 - 7,89 (m, 3H), 7,79 - 7,58 (m, 2H), 7,51 - 7,28 (m, 3H), 6,75 (s, 2H)), 2,49 (s, 3H).

Ejemplo 701

[2096]

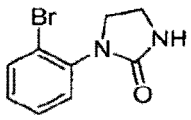


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-carbonitril

[2097] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para preparar el Ejemplo 6 utilizando 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina y (2-cianofenil)ácido borónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{11}FN_4$, 290,10; *m/z* encontrado, 291,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 3H), 7,83 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,66 - 7,47 (m, 3H), 6,77 (s, 2H).

Intermedio IZ

[2098]

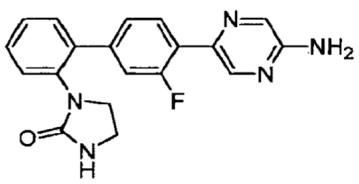


1-(2-Bromofenil)imidazolidin-2-ona

[2099] A una solución de imidazolidin-2-ona (86 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió CS_2CO_3 (651 mg, 2,00 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (15 mg, 0,050 mmol). La mezcla se purgó con N_2 varias veces. Se agregaron XantPhos (43 mg, 0,075 mmol) y 1-bromo-2-yodobenceno 4 (280 mg, 1,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °Celsius durante 14 horas bajo una atmósfera de N_2. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por FCC para dar el compuesto del título (60 mg, 25% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_9H_9N_2OBr$ 239,99, *m/z* encontrado 240,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65- 7,61 (m, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 7,25- 7,19 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 2H), 3,66 - 3,61 (m, 2H).

Ejemplo 702

[2100]

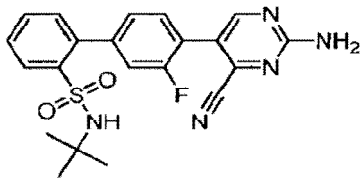


1-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)imidazolidin-2-ona

[2101] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-(2-bromofenil)imidazolidina-2-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}FN_5O$, 349,13; *m/z* encontrado, 350,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 5H), 3,51 (t, *J* = 6,2, 2H), 3,37 (t, *J* = 6,2, 2H).

Ejemplo 703

[2102]

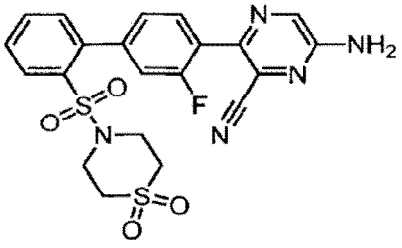


4'-(2-Amino-4-cianopirimidin-5-il)-*N*-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida

[2103] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando (2'-(*N*-(*terc*-butil)sulfamoil)-3-fluoro-**[1,1'-**bifenil]-4-il)ácido borónico y 2-amino-5-bromo-4-cianopirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_5O_2S$, 327,08; *m/z* encontrado, 328,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64-8,59 (m, 1H), 8,07 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,65- 7,59 (m, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,45- 7,39 (m, 2H), 7,36 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 6,89 (s, 1H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo 704

[2104]

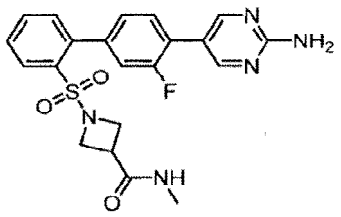


6-Amino-3-{2'-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-carbonitril.

[2105] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 6-amino-3-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril y 4-((2-bromofenil)sulfonil)tiomorfolina 1,1-dióxido. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}FN_5O_4S_2$, 487,08; *m/z* encontrado, 488,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-6) δ 8,26 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,44 (dd, *J* = 10,9, 1,7, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,35 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 4H), 3,11 - 3,04 (m, 4H).

Ejemplo 705

[2106]

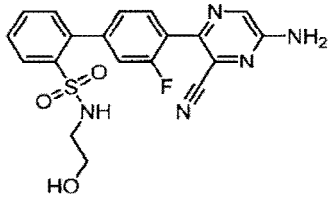


1-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil-*N*-metilacetidin-3-carboxamida.

[2107] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-N-metil-acetidina-3-carboxamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_5O_3S$, 441,13; *m/z* encontrado, 441,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8,52 (s, 2H), 8,02 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,84 (d, *J* = 4,8, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,33 (d, *J* = 11,7, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,8, 1H), 6,89 (s, 2H), 3,70 (t, *J* = 7,0, 2H), 3,63 (t, *J* = 8,0, 2H), 3,19 - 3,08 (m, 1H), 2,56 (d, *J* = 4,4, 3H).

Ejemplo 706

[2108]

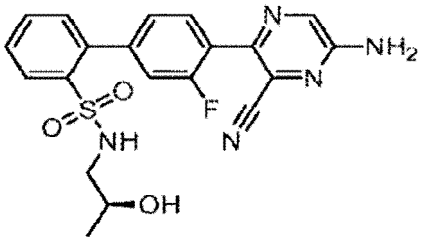


4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida.

[2109] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 6-amino-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril y 2-bromo-N-(2-hidroxidiletil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}FN_5O_3S$, 413.10; *m/z* encontrado, 414,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-6) δ 8,26 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,72-7,59 (m, 3H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 4H), 4,70 - 4,64 (t, *J* = 5,5, 1H), 3,45- 3,27 (m, 2H), 2,85- 2,78 (m, 2H).

Ejemplo 707

[2110]

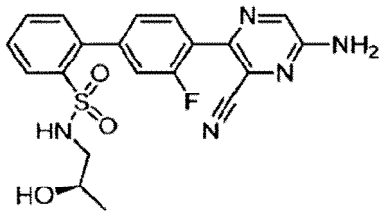


4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida.

[2111] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 6-amino-3-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril y S-2-bromo-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}FN_5O_3S$, 427,11; *m/z* encontrado, 428,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8,26 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,72-7,59 (m, 3H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 4H), 4,71 (d, *J* = 4,7, 1H), 3,61 - 3,53 (m, 1H), 3,17 (d, *J* = 5,3, 1H), 2,73 - 2,59 (m, 2H), 0,98 (d, *J* = 6,2, 3H).

Ejemplo 708

[2112]

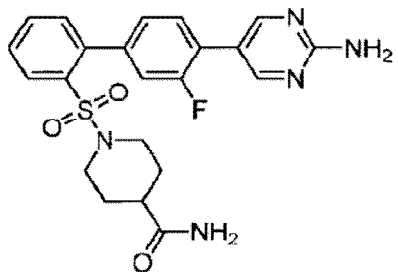


4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(2*R*)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida.

[2113] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 6-amino-3-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril y *R*-2-bromo-*N*-(-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida. Los datos de caracterización fueron idénticos al enantiómero (Ejemplo X).

Ejemplo 709

[2114]

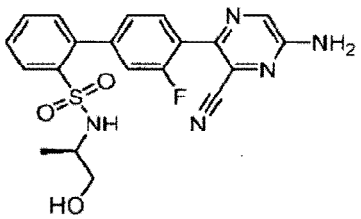


1-((4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1.1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-4-carboxamida.

[2115] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)piperidin-4-carboxamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_3S$, 455,14; *m/z* encontrado, 455,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8,51 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,02 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,45 (dd, *J* = 7,6, 1,4, 1H), 7,32 (dd, *J* = 11,8, 1,7, 1H), 7,26 (dd, *J* = 7,9, 1,8, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,26 - 3,19 (m, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1, 59 (dd, *J* = 13,9, 3,8, 2H), 1,31 a 1,17 (m, 2H).

Ejemplo 710

[2116]

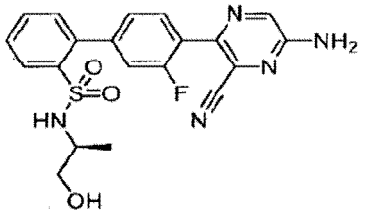


4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil]-2-sulfonamida.

[2117] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 6-amino-3-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril y R-2-bromo-N-(1- hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{13}FN_5O_3S$, 426.11; *m/z* encontrado, 427,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,0, 1,4, 1H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,46 - 7,33 (m, 3H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,25- 3,14 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,6, 3H).

Ejemplo 711

[2118]

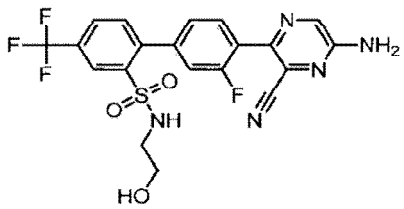


4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil]-2-sulfonamida.

[2119] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 6-amino-3-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril y S-2-bromo-N-(1-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida. Los datos de caracterización fueron idénticos al enantiómero (Ejemplo X).

Ejemplo 712

[2120]

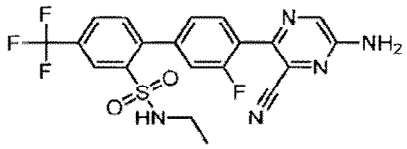


4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxietil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida.

[2121] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 6-amino-3-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril y 2-bromo-N-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}F_4N_5O_3S$, 481,08; *m/z* encontrado, 482,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-6) δ 8,35- 8,31 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,46 (dd, *J* = 10,9, 1,7, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 3H), 4,75 (t, *J* = 5,4, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 2H), 2,88 - 2,78 (m, 2H).

Ejemplo 713

[2122]

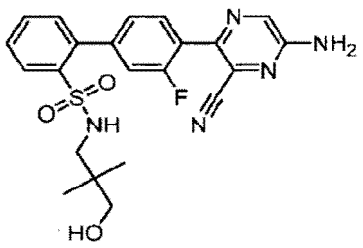


4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-*N*-etil-3'-fluoro-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida.

[2123] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 6-amino-3-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril y 2-bromo-N-etil-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}F_4N_5O_2S$, 465,09; *m/z* encontrado, 465,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-δ6) δ 8,26 (s, 2H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,45 (dd, *J* = 10,8, 1,7, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 3H), 2,78 (qd, *J* = 7,2, 5,5, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,2, 3H)).

Ejemplo 714

[2124]

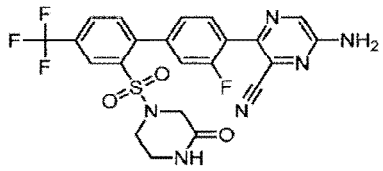


4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropilbifenil]-2-sulfonamida.

[2125] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 6-amino-3-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril y 2-bromo-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_22H_{22}FN_5OS$, 455.14; *m/z* encontrado, 456,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-6) δ 8,26 (s, 1H), 7,93 (dd, *J* = 7,8, 1,5, 1H), 7,72-7,60 (m, 3H), 7,47 (dd, *J* = 7,4, 1,5, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 5H), 4,49 (t, *J* = 5,4, 1H), 3,08 (d, *J* = 5,4, 2H), 2,62 (d, *J* = 6,5, 2H), 0,73 (s, 6H).

Ejemplo 715

[2126]

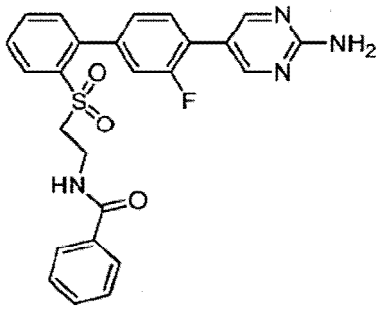


6-Amino-3-(3-flouro-2'-[{3-oxopiperazin-1-il)sulfonil]-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}pirazin-2-carbonitril.

[2127] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 6-amino-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril y 4-((2-bromo-5-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperazin-2-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{16}F_4N_6O_3S$, 520,09; *m/z* encontrado, 520,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-δ_6) δ 8,29 (d, *J* = 1,9, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,2, 1,9, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,49 (dd, *J* = 10,8, 1,7, 1H), 7,44-7,36 (m, 3H), 3, 39 (s, 2H), 3,07 - 2,96 (m, 4H).

Ejemplo 716

[2128]

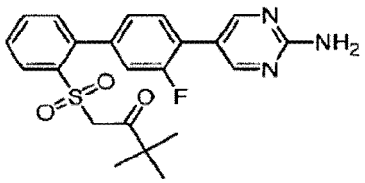


N-(2-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil]-2-il]sulfonil}etil)sulfonamida.

[2129] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para hacer el **Ejemplo 337** utilizando N-(2-((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)tio)etil)benzamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{21}FN_4O_3S$, 476,13; *m/z* encontrado, 477,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,52-8,46 (m, 3H), 8,11 (dd, *J* = 7,8, 1,4, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 3H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H). 7,43 - 7,38 (m, 3H), 7,36 (dd, *J* = 11,7, 1,7, 1H), 7,30 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,47 - 3,40 (m, 2H), 3,30 - 3,24 (t, *J* = 6,7, 2H).

Ejemplo 717

[2130]

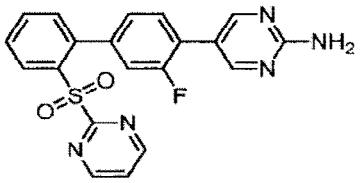


1-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil]-2-il]sulfonil}-3,3-dimetilbutan-2-ona

[2131] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)-3,3-dimetil-butan-2-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_3O_3S$, 427,14; *m/z* encontrado, 428,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, *J* = 1,5, 2H), 8,09 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,39 - 7,34 (dd, *J* = 11,6, 1,8, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 0,94 (s, 9H).

Ejemplo 718

[2132]



5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina

Paso A: 3-(4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-5'-fluorobifenil-2-iltio)propanato de etil.

[2133] Una mezcla de 3-((2-bromofenil)tio)propanato de etil (5,8 g, 20 mmol), 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (6,95 g, 22,1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (1,7 g, 2,0 mmol), Na_2CO_3 (4.25 g, 40,1 mmol) y 1,4-dioxano/agua (80 mL/10 mL) se agitó a 90 °C durante la noche bajo N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo resultante se sometió a FCC para dar el compuesto del título (6,5 g, 82%). MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_3O_2S$, 397,13; *m/z* encontrado, 397,9 $[M+H]^+$.

Paso B: 4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-5'-fluorobifenil-2-tiol.

[2134] A una solución de 3-(4'-(2-aminopirimidin-5-il)-5'-fluorobifenil-2-iltio)propanato de etil (6,5 g, 16 mmol) en THF (70 mL) se añadió *t*-BuOK (3,68 g, 32,8 mmol) bajo una atmósfera de N_2. Después de agitarse durante 10 min, se añadió metanol (5 mL) y la mezcla resultante se purificó por FCC para dar el compuesto del título (4,8 g, 16 mmol, 98%). MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{12}FN_3S$, 297,07; *m/z* encontrado, 298,1 $[M+H]^+$.

Paso C: 5-(3-Fluoro-6'-(pirimidin-2-iltio)bifenil-4-il)pirimidin-2-amina.

[2135] Una solución de 4'-(2-aminopirimidin-5-il)-5'-fluorobifenil-2-tiol (300 mg, 1,00 mmol), 2-cloropirimidin (229 mg, 2,00 mmol), PPH_3 (262 mg, 1,00 mmol) y TEA (0,38 mL) en DMF (10 mL) se agitó a 120ºC bajo una atmósfera de N_2 durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta, se concentró a sequedad y el residuo se sometió a purificación con FCC para dar el compuesto del título (170 mg, 45%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{14}FN_5S$, 375,10; *m/z* encontrado, 375,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 2H), 8,56 (d, *J* = 4,9, 2H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,55- 7,48 (m, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,21 (t, *J* = 4,9, 1H), 6,23 (s, 2H).

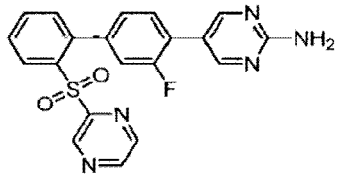
Paso D: 5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina.

[2136] A una solución a ta de 5-(3-fluoro-6'-(pirimidin-2-iltio)bifenil-4-il)pirimidin-2-amina (100 mg, 0,270 mmol), $NaIO_4$ (170 mg, 0,810 mmol) en $CH_3CN/DCM/H_2O$ (5 mL/5 mL/5 mL) se añadió $RuCl_3$ (6 mg, 0,03 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h antes de diluir con $NaHCO_3$ saturado (15 mL). El disolvente orgánico se eliminó al vacío y el sólido resultante se aisló por filtración. La torta del filtro se lavó con agua, se secó al vacío y luego se sometió a purificación por HPLC para dar el compuesto del título (12 mg, 11%). MS (ESI): masa calc. para

$C_{20}H_{14}FN_5O_2S$, 407,09; *m/z* encontrado, 408,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (d, *J* = 4,8, 2H), 8,42 (s, 2H), 8,33 (d, *J* = 7,6, 1H), 7, 86 (m, 1H), 7,80 (t, *J* = 7,6, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,1, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,80 (d, *J* = 11,7, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,0, 1H).

Ejemplo 719

[2137]

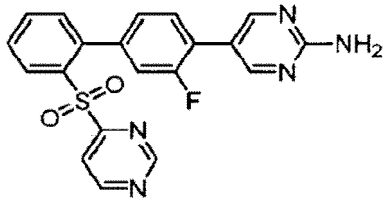


5-[3-Fluoro-2'-(pirazin-2-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina

[2138] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para preparar el **Ejemplo 718**. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{14}FN_5O_2S$, 407,09; *m/z* encontrado, 408,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (d, *J* = 2,3, 1H), 8,71 (dd, *J* = 2,3, 1,5, 1H), 8,55 (d, *J* = 1,3, 1H), 8,44 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,35 (dd, *J* = 7,8, 1,4, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,4, 1,3, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,80 (dd, *J* = 7,9. 1,7, 1H), 6,75 (dd, *J* = 11,4, 1,6, 1H).

Ejemplo 720

[2139]

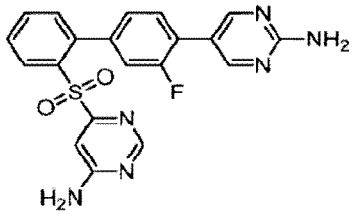


5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina

[2140] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para realizar el **Ejemplo 718**. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{14}FN_5O_2S$, 407,09; *m/z* encontrado, 408,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (d, *J* = 1,3, 1H), 8,96 (d, *J* = 5,1, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,35 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 5,1, 1,3, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,4, 1,2, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,86 - 6,81 (m, 2H).

Ejemplo 721

[2141]

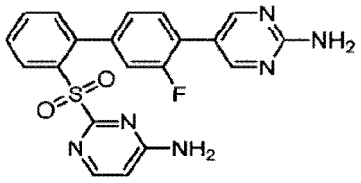


5-(2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[2142] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para preparar el **Ejemplo 718**. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6O_2S$, 422.10; *m/z* encontrado, 423,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 2H), 8,27 - 8,25 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,56 - 7,35 (m, 4H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 6,45 (s, 1H).

Ejemplo 722

[2143]

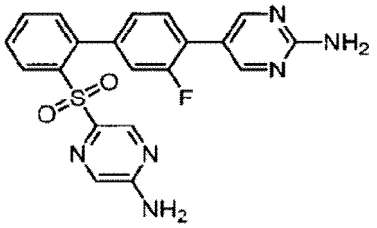


5-(2'-[(4-Aminopirimidin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[2144] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para preparar el **Ejemplo 718**. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6O_2S$, 422.10; *m/z* encontrado, 423,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 2H), 8,22 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,98 (d, *J* = 5,8, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,89 - 6,84 (m, 2H), 6,43 (d, J) = 5,9, 1H).

Ejemplo 723

[2145]

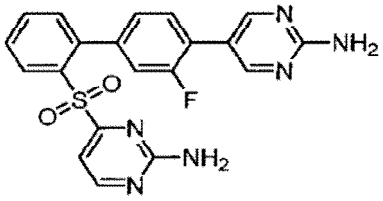


5-(2'-[(4-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[2146] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para preparar el **Ejemplo 718**. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6O_2S$, 422.10; *m/z* encontrado, 423,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 2H), 8,34 (dd, *J* = 7,8, 1,5, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,2, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,3, 1,4, 1H), 7,04 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 6,98 (dd, *J* = 11,4, 1,5, 1H).

Ejemplo 724

[2147]

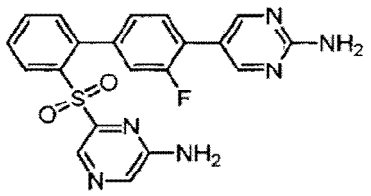


4'-{[4-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-2-amina

[2148] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para preparar el **Ejemplo 718**. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6O_2S$, 422,10; *m/z* encontrado, 423,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 2H), 8,28 (d, *J* = 4,8, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 6,1, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,98 - 6,83 (m, 4H), 6,50 (d, *J* = 4,8, 1H).

Ejemplo 725

[2149]

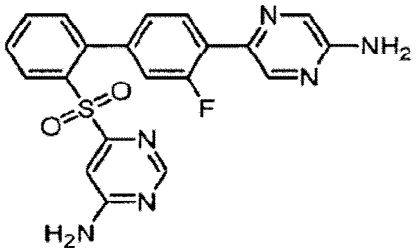


5-{2'-[(6-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[2150] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para hacer el **Ejemplo 718**. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6O_2S$, 422,10; *m/z* encontrado, 423,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 2H), 8,36 (dd, *J* = 7,8, 1,3, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,4, 1,2, 1H), 7,03 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 6,96 (dd, *J* = 11,4, 1,5, 1H).

Ejemplo 726

[2151]

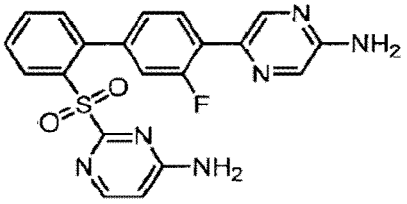


6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-2-amina

[2152] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para preparar el **Ejemplo 718**. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6O_2S$, 422,10; *m/z* encontrado, 423,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,25 - 8,22 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,85- 7,71 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,2, 1H), 6,47 (s, 1H).

Ejemplo 727

[2153]

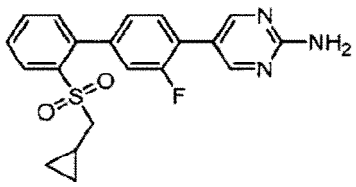


2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-2-amina

[2154] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para preparar el **Ejemplo 718**. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6O_2S$, 422,10; *m/z* encontrado, 423,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,2, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,83 - 7,61 (m, 3H), 7,51 (s, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,5, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 6,43 (d, *J* = 5,9, 1H).

Ejemplo 728

[2155]

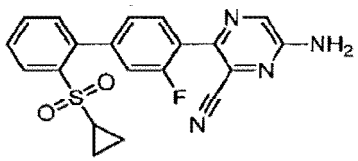


5-{2'-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[2156] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 1-bromo-2-((ciclopropilmetil)sulfonil)benceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}FN_3O_2S$, 383,11; *m/z* encontrado, 384,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J* = 1,5, 2H), 8,11 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,6, 1,1, 1H), 7,37 (dd, *J* = 11,8, 1,7, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 6,93 (s, 2H), 2,91 (d, *J* = 7,2, 2H), 0,78 - 0,69 (m, 1H), 0,45- 0,37 (m, 2H), 0,13 - 0,05 (m, 2H).

Ejemplo 729

[2157]

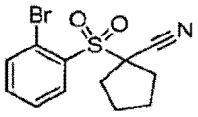


6-Amino-3-[2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-carbonitril

[2158] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 6-amino-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril y 1-bromo-2-(ciclo-propilsulfonil)benceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_4O_2S$, 394,09; *m/z* encontrado, 395,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-δ_6) δ 8,26 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,6, 1,3, 1H), 7,44 (dd, *J* = 10,8, 1,7, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 3H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 0,99 - 0,91 (m, 2H), 0,90 - 0,83 (m, 2H).

Intermedio JA

[2159]



1-((2-Bromofenil)sulfonil)ciclopentanocarbonitril

Paso A: 2-(2-Bromofeniltio)acetonitril.

[2160] Una mezcla de 2-bromobencenotiol (6,3 mL, 53 mmol), K_2CO_3 (13,8 g, 100 mmol) y 2-cloroacetonitril (3,2 mL, 50 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a 25 °C durante 6 h, se vertió en agua (700 mL) y se extrajo con éter de petróleo (300 mL) seguido de DCM (2X200 mL). Los extractos de DCM combinados se concentraron a sequedad y se redisolvieron en éter de petróleo/acetato de etil (10:1, 600 mL). La solución orgánica se lavó con agua (250 mL) y salmuera (250 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (11 g, 85%). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (dd, *J* = 7,8, 1,5, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,8, 1,5, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 3,68 (s, 2H).

Paso B: 2-(2-Bromofenilsulfonpl)acetonitril.

[2161] Una mezcla de 2-(2-bromofeniltio)acetonitril (10,8 g, 47,4 mmol), $NaIO_4$ (30,4 g, 142 mmol) y $RuCl_3$ (4 mg) en DCM/AC N/H_2O (1:1:1, 300 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y luego se filtró. El filtrado se diluyó con agua (600 mL), se extrajo con DCM (3X200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera

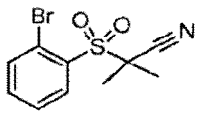
(200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron a través de una capa de gel de sílice y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (10,4 g, 84%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 - 8,24 (m, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,11 - 7,62 (m, 2H), 4,48 (s, 2H).

Paso C: 1-((2-Bromofenil)sulfonil)ciclopentanocarbonitril.

[2162] Una mezcla de 2-(2-bromofenilsulfonil)acetonitril (4,4 g, 17 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,82 g, 2,6 mmol), 1,4-dibromobutan (3,85 g, 17,8 mmol) y NaOH (14 mL, 5 N) en DCM (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, antes de diluirse con DCM (200 mL), se lavó con agua (2X80 mL) y salmuera (60 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se trató con IPA (20 mL) y se sonicó antes de aislar el compuesto del título (2,2 g) mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo resultante se sometió a FCC para dar un compuesto del título adicional. MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{12}BrFN_3O_2S$, 312,98; *m/z* encontrado, 314,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (dd, *J* = 7,5, 1,5, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,5, 1,5, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 2,80 - 2,68 (m, 2H)), 2,34-2,22 (m, 2H), 2,02-1,81 (m, 4H).

JB intermedio

[2163]

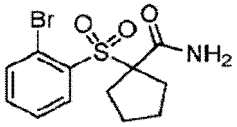


2-((2-Bromofenil)sulfonil)-2-metilpropanonitril

[2164] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para elaborar 1-((2-bromofenil)sulfonil)ciclopentanocarbonitrito utilizando MeI en el Paso A.

Intermedio JC

[2165]

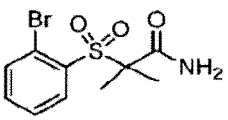


1-((2-Bromofenilsulfonil)ciclopentanocarboxamida

[2166] Se añadió gota a gota una solución de H_2O_2 al 30% (1,6 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de 1-(2-bromofenilsulfonil)ciclopentanocarbonitril (1,6 g, 5,1 mmol), K_2CO_3 (2,1 g, 15 mmol), y DMSO (5 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de diluirse con agua (40 mL) y aislar el precipitado mediante filtración al vacío. El precipitado se lavó con agua y se secó al aire para dar el compuesto del título (1,5 g, 89%). MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{19}NO_3S$, 330,99; *m/z* encontrado, 331,9 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,64-7,51 (m, 4H), 2,41 - 2,25 (m, 4H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 1,58 - 1,45 (m, 2H).

Intermedio JD

[2167]

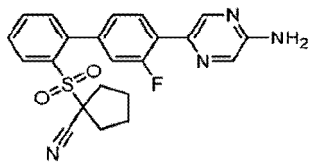


2-((2-Bromofenil)sulfonil)-2-metilpropanamida

[2168] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para producir 1-(2-bromofenilsulfonil)ciclopentanocarboxamida a partir de 2-((2-bromofenil)sulfonil)-2-metilpropanitril.

Ejemplo 730

[2169]

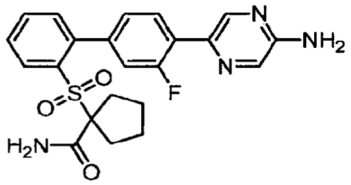


1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarbonitril

[2170] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)ciclopentanocarbonitril. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{19}FN_4O_2S$, 422,12; *m/z* encontrado, 423,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,0, 1,0, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,35 (dd, *J* = 12,3, 1,5, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 6,74 (s, 2H), 2,21 - 2,04 (m, 4H), 1,71 - 1,67 (m, 4H).

Ejemplo 731

[2171]

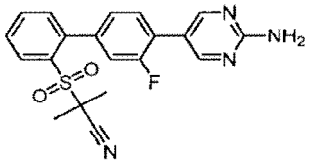


1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarboxamida

[2172] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-(2-bromofenilsulfonil)ciclopentanocarboxamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_3S$, 440,13; *m/z* encontrado, 441,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,4, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 6,77 (s, 2H), 2,20 (s, 2H), 2,05- 1,88 (m, 2H), 1,56 (s, 2H), 1,43 (s, 2H).

Ejemplo 732

[2173]

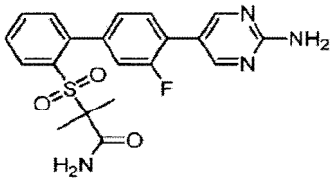


2-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanonitril

[2174] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 2-((2-bromofenil)sulfonil)-2-metilpropanonitril. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{17}FN_4O_2S$, 396,11; *m/z* encontrado, 397,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 2H), 8,19 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,40 (dd, *J* = 11,8, 1,1, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 1,51 (s, 6H).

Ejemplo 733

[2175]

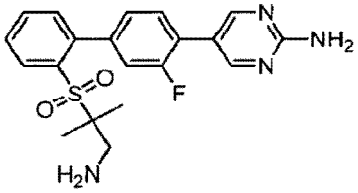


2-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanamida

[2176] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 2-((2-bromofenil)sulfonil)-2-metilpropanamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_3S$, 414,12; *m/z* encontrado, 415,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 2H), 7,97 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 7,9, 1H), 1,32 (s, 6H).

Ejemplo 734

[2177]



5-{2'-[(2-Amino-1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina

Paso A: 2-(2-Bromofenilsulfonil)-2-metilpropan-1-amina.

[2178] BH_3•THF (4 mL, 1 M en THF) se añadió gota a gota a una solución de 2-((2-bromofenil)sulfonil)-2-metilpropanonitril (258 mg, 1,00 mmol) en THF (1 mL) a la temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió HCl acuoso (5 mL, 6 *N*) y se continuó agitando durante 1 hora adicional. La mezcla se basificó a pH = 9 mediante la adición de NaOH (6 *N*), se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3X20 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (2X30 mL) y salmuera (60 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título bruto (203 mg, 70%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{14}NO_2S$, 290,99; *m/z* encontrado, 292,1 $[M+H]^+$.

Paso B: 2-(2-Bromofenilsulfonil)-2-metilpropilcarbamato de *terc*-butil.

[2179] Una mezcla de 2-(2-bromofenilsulfonil)-2-metilpropan-1-amina (203 mg, 0,700 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butil (152 mg, 0,700 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró a sequedad. El residuo resultante se sometió a purificación con FCC para dar el compuesto del título (180 mg, 65%). MS (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{22}NO_4S$, 391,05; *m/z* encontrado, 291,8 $[M\text{-Boc}+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,80 (dd, *J* = 7,7, 1,0, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,52 (d, *J* = 6,4, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (s, 6H).

Paso C: 2-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-ilsulfonil)-2-metilpropil carbamato de *terc*-butil.

[2180] Una mezcla de K_2CO_3 (55 mg, 0,40 mmol) y DMF seco (5 mL) se roció con N_2 durante 2 minutos y luego se trató con 2-(2-bromofenilsulfonil)-2-metilpropilcarbamato de *terc*-butil (78 mg, 0,20 mmol), 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina (66 mg, 0,21 mmol), *t*-BuXfos (14 mg, 0,020 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (18 mg, 0,020 mmol). La mezcla resultante se purgó con N_2 varias veces y luego se agitó a 80ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 mL) y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad y se sometió a FCC para dar el compuesto del título (52 mg, 52%). MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{29}N_4O_4S$, 500,19; *m/z* encontrado, 501,1 $[M+H]^+$.

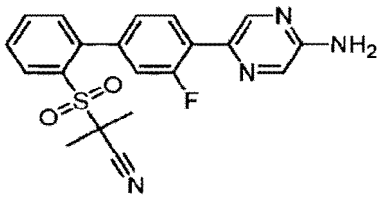
Paso D: 5-(6'-(1-Amino-2-metilpropan-2-ilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina.

[2181] A una solución de *terc*-butil 2-(4'-(5-aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-ilsulfonil)-2-metilpropil carbamato (52 mg, 0,10 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y

luego se concentró a sequedad. El residuo se basificó a pH ~ 7-8 mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con DCM (3X10 mL) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se concentraron a sequedad y el producto bruto resultante se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_2S$, 400,14; *m/z* encontrado, 401,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 2H), 8,18 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,40 (d, *J* = 3,1, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,18 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 735

[2182]

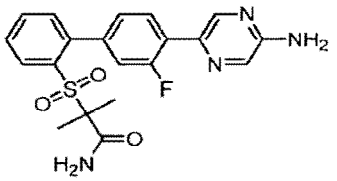


2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanonitril

[2183] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para preparar el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-((2-bromofenil)sulfonil)-2-metilpropanitril. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{17}FN_4O_2S$, 396,11; *m/z* encontrado, 397,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,0, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,2, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,37 (dd, *J* = 12,4, 1,4, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,1, 1,6, 1H), 1,50 (s, 6H).

Ejemplo 736

[2184]

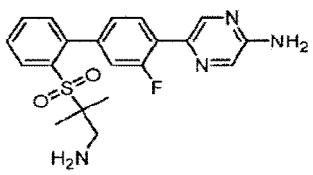


2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanamida

[2185] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-((2-bromofenil)sulfonil)-2-metilpropanamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_3S$, 414,12; *m/z* encontrado, 415,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,2, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,0, 0,9, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 7,6, 0,9, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (dd, *J* = 6,4, 1,3, 1H), 7,24 (s, 1H), 1,31 (s, 6H).

Ejemplo 737

[2186]

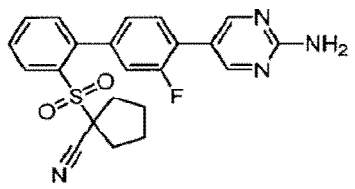


5-{2'-[(2-Amino-1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina

[2187] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para hacer el **Ejemplo 6** usando -(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-((2-bromofenil)sulfonil)-2-metilpropan-1-amina. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_2S$, 400,14; *m/z* encontrado. 401,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 6,9, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 6,5, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 1,12 (s. 6H).

Ejemplo 738

[2188]

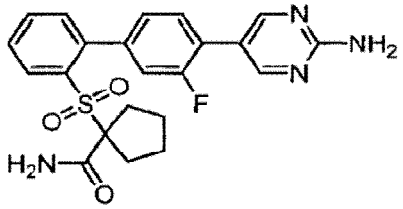


1-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarbonitril

[2189] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 1-((2-bromofenil)sulfonil)ciclopentanecarbonitril. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{19}FN_4O_2S$, 422,12; *m/z* encontrado, 423,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 2H), 8,21 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,37 (dd, *J* = 11,8, 1,4, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 6,92 (s, 2H), 2,22-2,07 (m, 4H), 1,72-1,68 (m, 4H).

Ejemplo 739

[2190]

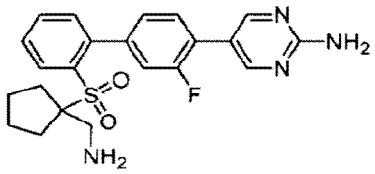


1-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarboxamida

[2191] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 1-(2-bromofenilsulfonil)ciclopentano-carboxamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_3S$, 440,13; *m/z* encontrado, 441,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 2H), 7,98 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 - 7,34 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 2H)), 1,57 (s, 2H), 1,49 - 1,35 (m,2H).

Ejemplo 740

[2192]

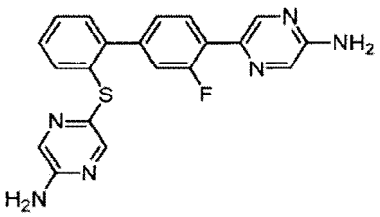


5-(2'-{[1-Aminometil)ciclopentil]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirimidin-2-amina

[2193] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y (1-((2-bromofenil)sulfonil)ciclopentil)metanamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_5O_2S$, 426,15; *m/z* encontrado, 427,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, *J* = 1,3, 2H), 8,20 (dd, *J* = 7,9, 1,2, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,35 - 7,32 (m. 2H), 2,92 (s, 2H), 2,13 - 1,99 (m. 2H), 1,65 - 1,42 (m, 6H).

Ejemplo 741

[2194]

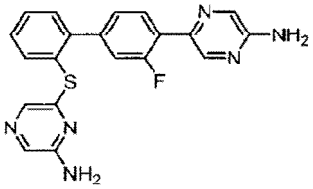


5-{[4'-(5-Aminopirazin)-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfanil}pirazin-2-amina

[2195] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para hacer el **Ejemplo 718**, Pasos A-C usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina en el Paso A y 2-amino-5-cloropirazin en el Paso C. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}FN_5O_3S$, 390,11; *m/z* encontrado, 391,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94-7,86 (m, 3H), 7,33 - 7,28 (m, 5H), 7,12-7,06 (m, ^1H)).

Ejemplo 742

[2196]

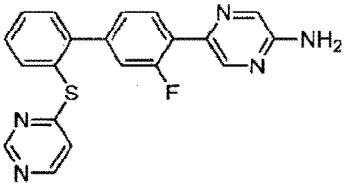


5-{2'-[(6-Aminopirazin)-2-il)sulfanil]-3'-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina

[2197] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para hacer el **Ejemplo 718**, Pasos A-C usando 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina en el Paso A y 2-amino-6-cloropirazin en el Paso C. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6S$, 390,11; *m/z* encontrado, 391,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,58 - 7,41 (m, 5H), 7, 28 - 7,21 (m, 2H), 7,20 - 7,10 (m, 2H).

Ejemplo 743

[2198]

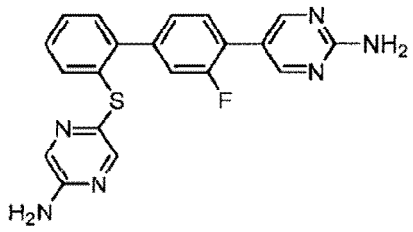


5-(3-Fluoro-2'-(pirimidin-4-iltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina

[2199] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para hacer el **Ejemplo 718**, Pasos A-C usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina en el Paso A y 4-cloropirimidin en el Paso C. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{14}FN_5S$, 375,10; *m/z* encontrado, 375,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,7, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 6,90 (dd, *J* = 5,6, 1,3, 1H).

Ejemplo 744

[2200]

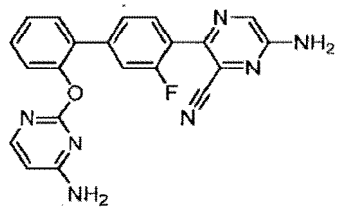


5-{2'-[(5-Aminopirazin)-2-il)sulfanil]-3'-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina

[2201] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para preparar el **Ejemplo 718**, Pasos A-C usando 2-amino-5-cloropirazin en el Paso C. MS (ESI): masa calc. $C_{20}H_{15}FN_6S$, 390,11; *m/z* encontrado, 391,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,79 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,32-7,17 (m, 6H).

Ejemplo 745

[2202]

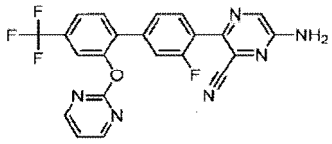


6-Amino-3-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-carbonitril

[2203] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 6-amino-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3.2-dioxaborolan-2)-il)fenil)pirazin-2-carbonitril y 2-(2-bromofenoxi)pirimidin-4-amina. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{14}FN_7OS_2$, 399,12; *m/z* encontrado, 400,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-δ_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,8, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,49 - 7,38 (m, 3H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 7,20 (dd, *J* = 8,0, 1,2, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,10 (d, *J* = 5,8, 1H).

Ejemplo 746

[2204]

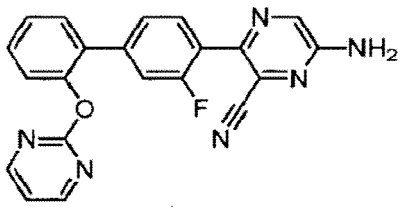


6-Amino-3-[3-fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-carbonitril

[2205] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 6-amino-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril y 2-(2-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi)pirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{12}F_4N_6O$, 452,10; *m/z* encontrado, 453,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-δ_6) δ 8,56 (d, *J* = 4,8, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m. 1H), 7,48 (dd, *J* = 11,1, 1,7, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,1, 1,7, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H).

Ejemplo 747

[2206]

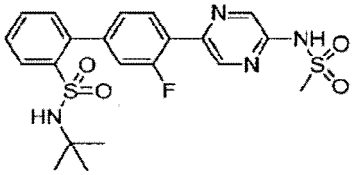


6-Amino-3-[3-fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]pirazin-2-carbonitril

[2207] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para hacer el **Ejemplo 6** utilizando 6-amino-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitril y 2-(2-bromofenoxi)pirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{13}FN_6O$, 384,11; *m/z* encontrado, 385,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-δ_6) δ 8,55 (d, *J* = 4,8, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,7, 1,7, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 3H), 7,35 (s, 2H), 7,32 (dd, *J* = 8,1, 1,2, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H).

Ejemplo 748

[2208]



N-(terc-Butil)-3'-fluoro-4'-(5-(metilsulfonamido)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

Paso A: N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(5-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida.

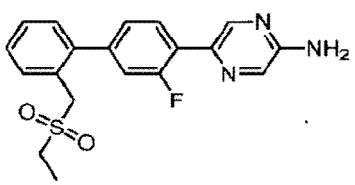
[2209] A un vial de 20 mL se le añadió una barra de agitación, 4'-(5-aminopirazin-2-il)-*N*-(*terc*-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (49 mg, 0,12 mmol), DCM seco (2,0 mL), DIPEA (0,10 mL, 0,58 mmol) y cloruro de metanosulfonil (0,020 mL, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17,25 h antes de someterla a FCC para dar el compuesto del título impuro. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso B: *N*-(*terc*-Butil)-3'-fluoro-4'-(5-(metilsulfonamido)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida.

[2210] A un vial de 20 mL que contiene N-(*terc*-butil)-3'-fluoro-4'-(5-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)pirazin-2-il)-[1.1'-bifenil]- Se añadió 2-sulfonamida (38 mg, 0,068 mmol) a una barra de agitación y DMSO (1 mL). La mezcla se sometió a ultrasonidos hasta que fue homogénea y luego se trató con NaOH (0,23 mL, 0,23 mmol, 1,0 N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18,7 h antes de pasarla a través de un filtro de jeringa y someterla a purificación por HPLC para obtener el compuesto del título (28 mg, 86%). MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_4S_2$, 478,11; *m/z* encontrado, 479,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-δ_6) δ 11,29 (s, 1H), 8,82-8,72 (m, 1H). 8,46 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,07 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,65- 7,58 (m, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).

Ejemplo 749

[2211]



5-(2'-[(Etilsulfonil)metil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina sal de cloruro de hidrógeno

Paso A: 5-(6'-(Clorometil)-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina.

[2212] Una mezcla de (4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)metanol (1,8 g, 6,1 mmol) y $SOCl_2$ (6 mL) en DCM (20 mL) se agitó a 70ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (1,86 g, 98%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 6,89 - 6,62 (m, 2H), 4,73 (s, 2H).

Paso B: S-(4-(5-Aminopirazin)-2-il)-5'-fluorobifenil-2-il)metiletato de metil.

[2213] Una mezcla de 5-(6'-(clorometil)-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina (1,86 g, 5,94 mmol) y KSAc (0,81 g, 7,1 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (30 mL/6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se purificó por FCC para dar el compuesto del título (1,42 g, 68%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}FN_3OS$, 353,10; *m/z* encontrado, 353,9 $[M+H]^+$.

Paso C: 5-(2'-(Etiltiometil)-3-Fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina.

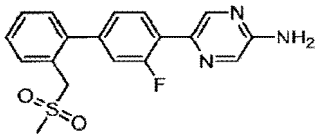
[2214] A una solución de S-(4'-(5-aminopirazin-2-il)-5'-fluorobifenil-2-il)metil etanotioato (100 mg, 0,280 mmol) en CH_3OH (30 mL) se añadió Ph_3P (150 mg, 0,560 mmol), K_2CO_3 (78 mg, 0,56 mmol) y bromoetano [adición gota a gota (60 mg, 0,56 mmol)] a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, antes de eliminar el disolvente a vacío. El producto crudo se purificó primero por TLC preparativa, seguido por HPLC para dar el compuesto del título (70 mg de sal HCOOH, 73%).

Paso D: 5-{2'-[(Etilsulfonil)]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.

[2215] Una mezcla de 5-(2'-(etiltiometil)-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina (70 mg, 0,21 mmol), *m*-CPBA (107 mg, 0,618 mmol) y TFA (0,2 mL) en DCM seco (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, y luego el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (40 mg, 52%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{18}FN_3O_2S$, 371,11; *m/z* encontrado, 371,9 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (d, *J* = 1,2, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,3, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,53 - 7,31 (m, 5H), 4,43 (s, 2H), 2,97 (q, *J* = 7,4, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,4, 3H).

Ejemplo 750

[2216]

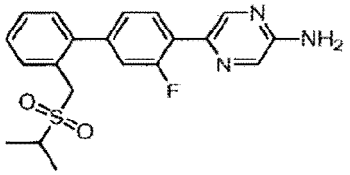


5-{3-Fluoro-2'-[(metilsulfonil)metil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina

[2217] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las usadas para preparar el **Ejemplo 749** utilizando 2-yodometano en el Paso C. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}FN_3O_2S$, 357,09; *m/z* encontrado, 357,9 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,3, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 3H), 4,49 (s, 2H), 2,83 (s, 3H).

Ejemplo 751

[2218]

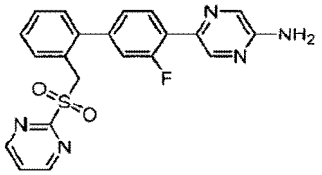


5-{3-Fluoro-2'-{[(1-metiletil)sulfonil]metil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina

[2219] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para preparar el **Ejemplo 749** utilizando 2-yodopropan en el Paso C. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O_3S$, 385,13; *m/z* encontrado, 386,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,72-8,61 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 1H), 7,54-7,28 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 1,23 (d. *J* = 6,8, 6H).

Ejemplo 752

[2220]

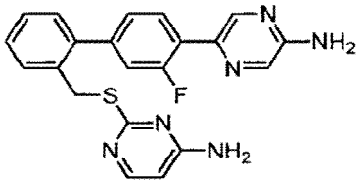


5-{3-Fluoro-2'-[(1-pirimidin-2-ilsulfonil)metil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina

[2221] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para hacer el **Ejemplo 749** utilizando 5-(3-Fluoro-2'-((pirimidin-2-iltio)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina en el Paso D. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{16}FN_5O_2S$, 421,10; *m/z* encontrado, 422,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,91 (d, *J* = 4,9, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,3, 1H), 7,90 (t, *J* = 8,1, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* = 7,3, 1,5, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 5,02 (s, 2H).

Ejemplo 753

[2222]

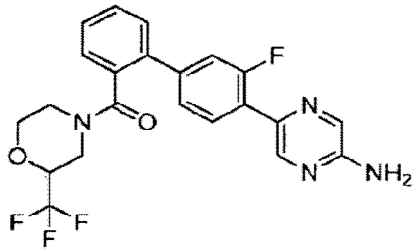


2-({[4'-(5-Aminopirimidin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil}sulfanil)pirimidin-4-amina

[2223] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las utilizadas para preparar el **Ejemplo 749**, Pasos A - C, que utiliza 4-amino-2-cloropirimidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}FN_6S$, 404,12; *m/z* encontrado, 405,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (d, *J* = 1,1, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,2, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 1H), 7,51 -7.39 (m, 2H), 7,37 - 7,23 (m, 3H), 6,40 (d, *J* = 7,2, 1H), 4,62 (s, 2H).

Ejemplo 754

[2224]

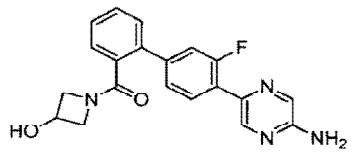


5-{3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina racémica

[2225] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando 2-(trifluorometil)morfolina racémica. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{18}F_4N_4O_2$, 446,14; *m/z* encontrado, 447,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) complejo debido a la presencia de múltiples conformaciones en la escala de tiempo de RMN, picos enumerados solo para fines de identificación: δ 8,61 (s), 8,18 - 7,95 (m), 7,59 - 7,29 (m), 4,88 - 4,41 (m), 4,11 - 3,51 (m), 3,32 (m), 3,17 - 3,00 (m), 3,00 - 2,84 (m), 2,68 - 2,41 (m), 2,37 - 2,16 (m).

Ejemplo 755

[2226]

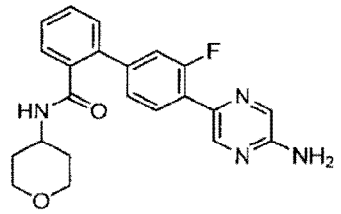


1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}acetidin-3-ol

[2227] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando 3-hidroxiacetidina. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{17}FN_4O_2$, 364,13; *m/z* encontrado, 364,9 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,55- 7,38 (m, 4H), 7,36 - 7,24 (m, 2H), 6,67 (s, 2H), 5,64 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,79 - 3,75 (m, 1H), 3,58 - 3,54 (m, 1H), 3,15 (s, 1H).

Ejemplo 756

[2228]

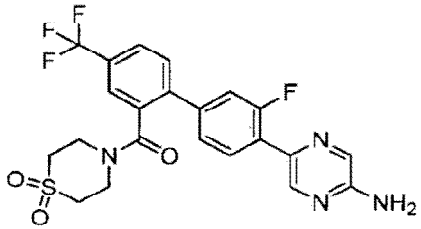


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bifenil-2-carboxamida

[2229] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando tetrahidro-2*H*-piran-4-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2$, 392,16; *m/z* encontrado, 392,9 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,7, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,1, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,54-7,38 (m, 4H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 6,65 (s, 2H), 3,86 - 3,77 (m, 1H), 3,73 - 3,70 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 1,61 - 1,59 (m, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 757

[2230]

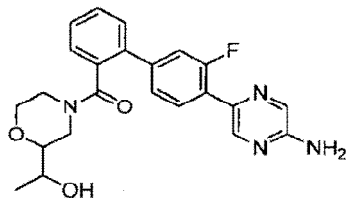


5-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]-3-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)pirazin-2-amina

[2231] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando 1,1-dióxido de tiomorfolina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{18}F_4N_4O_3S$, 494,10; *m/z* encontrado, 494,7 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 8,02-7,90 (m, 4H), 7,78 - 7,76 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 6,75 (s, 2H), 4,35 - 4,20 (m, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 2H), 3,31 - 3,12 (m, 4H), 3,04 - 2,90 (m, 1H).

Ejemplo 758

[2232]

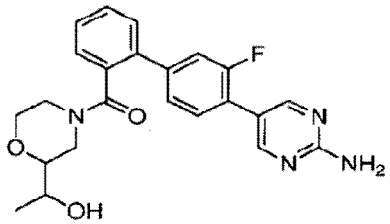


1-(4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}morfolin-2-il)etanol (mezcla diastereomérica)

[2233] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando una mezcla diastereomérica de 1-(piperidin-3-il)etanol que proporciona el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{23}FN_4O_3$, 422,18; *m/z* encontrado, 422,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ complejo debido a la presencia de múltiples conformaciones en la escala de tiempo de RMN y los diastereoisómeros, picos enumerados solo para fines de identificación: 8,30 (s), 8,01 - 7,80 (m), 7,53 - 7,14 (m), 4,55- 4,49 (m), 4,33 - 4,25 (m), 3,90 - 3,66 (m), 3,61 - 3,31 (m), 3,25 (s), 3,16 - 2,85 (m), 2,84-2,12 (m), 1,07 - 0,76 (m).

Ejemplo 759

[2234]

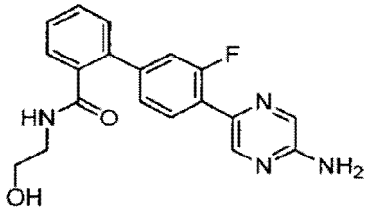


1-(4-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}morfolin-2-il)etanol (mezcla diastereomérica)

[2235] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando una mezcla diastereomérica de 1-(piperidin-3-il)etanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{23}FN_4O_3$, 422,18; *m/z* encontrado, 422,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) complejo debido a la presencia de múltiples conformaciones en la escala de tiempo de RMN y diastereoisómeros, picos enumerados solo para fines de identificación: δ 8,43 (s), 7,57 - 7,17 (m), 4,55- 4,49 (m), 4,32-4,26 (m), 3,89 - 3,70 (m), 3,61 - 3,33 (m), 3,33 - 3,23 (m), 3,12-2,86 (m), 2,85- 2,12 (m), 1,10 - 0,77 (m).

Ejemplo 760

[2236]

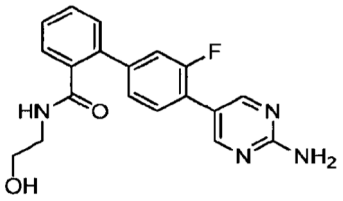


4-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxietil)bifenil-2-carboxamida

[2237] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando etanolamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}FN_4O_2$, 352,13; *m/z* encontrado, 352,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,2, 1H), 7,94-7,83 (m, 1H), 7,59 - 7,39 (m, 4H), 7,38 - 7,22 (m, 2H), 3,51 (t, *J* = 6,1, 2H), 3,35 - 3,31 (m, 2H).

Ejemplo 761

[2238]

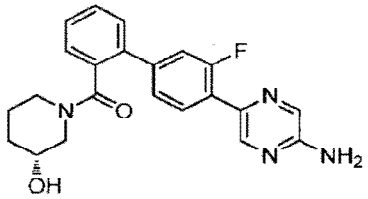


4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-(2-hidroxietil)bifenil-2-carboxamida

[2239] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando etanolamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}FN_4O_2$, 352,13; *m/z* encontrado, 352,9 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 2H), 7,57 - 7,42 (m, 5H), 7,34-7,27 (m, 5H), 3,52 (t, *J* = 6,0, 2H), 3,35 - 3,31 (m, 2H).

Ejemplo 762

[2240]

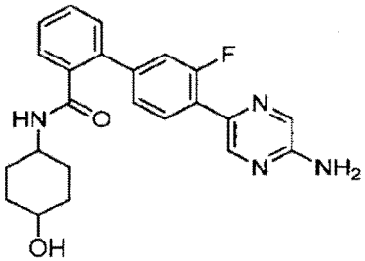


(3*R*)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol

[2241] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (R)-3-hidroxipiperidin. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2$, 392,16; *m/z* encontrado, 393,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) complejo debido a la presencia de conformaciones múltiples en la escala de tiempo de RMN, los picos listados solo con fines de identificación: δ 8,37 (s), 8,09 (br s), 8,03 - 7,87 (m), 7,65 - 7,45 (m), 7,45 - 7,23 (m), 4,34 - 4,20 (m), 4,13 - 4,09 (m), 3,94 - 3,80 (m), 3,68 - 3,31 (m), 3,21 - 2,84 (m), 2,79 - 2,48 (m), 1,94-1,65 (m), 1,39 - 1,08 (m).

Ejemplo 763

[2242]

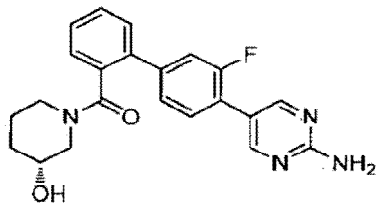


(*cis/trans*) 4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-*N*-(4-hidroxiciclohexil]bifenil-2-carboxamida

[2243] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (cis/trans) 4-aminociclohexanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{23}FN_4O_2$, 406,18; *m/z* encontrado, 407,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,57 - 7,40 (m, 4H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 3,69 - 3,62 (m, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 4H), 3,34 (br s, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 4H), 1,33 - 1,26 (m, 2H), 1,18 - 1,08 (m, 2H).

Ejemplo 764

[2244]

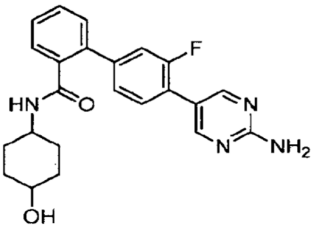


(3*R*)-1-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol

[2245] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*R*)-piperidin-3-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2$, 392,16; *m/z* encontrado, 393,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) complejo debido a la presencia de múltiples conformaciones en la escala de tiempo de RMN, picos enumerados solo con fines de identificación: δ 8,52-8,51 (m), 7,59 - 7,47 (m), 7,44-7,28 (m), 4,30 - 4,04 (m), 3,93 - 3,81 (m), 3,69 - 3,32 (m), 3,17 - 2,89 (m). 2,83 - 2,57 (m), 1,96 - 1,67 (m), 1,53 - 1,15 (m).

Ejemplo 765

[2246]

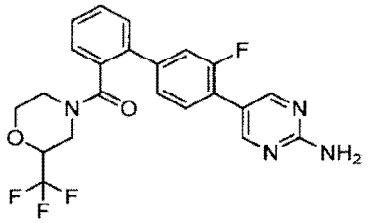


(*cis/trans*) 4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-*N*-(4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-carboxamida

[2247] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*cis/trans*) 4-aminociclohexanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{23}FN_4O_2$. 406,18; *m/z* encontrado, 407,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (d, *J* = 1,2, 2H), 7,58 - 7,40 (m, 5H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,51 - 3,38 (m, 1H), 3,33 (br s, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 4H), 1,35- 1,27 (m, 2H), 1,14 (m, 2H).

Ejemplo 766

[2248]

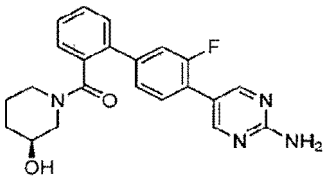


5-{3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina racémica

[2249] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando 2-(trifluorometil)morfolina racémica. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{18}F_4N_4O_2$, 446,14; *m/z* encontrado, 447,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) complejo debido a la presencia de múltiples conformaciones en la escala de tiempo de RMN, picos enumerados solo para fines de identificación: δ 8,57 (s), 7,62-7,27 (m), 5,21 (s), 4,74 (dd), 4,52 (d), 4,12-3,73 (m), 3,65 (d), 3,48 - 3,21 (m), 3,21 - 3,01 (m), 2,94 (m), 2,60 (m), 2,35 (s), 2,16 (s).

Ejemplo 767

[2250]

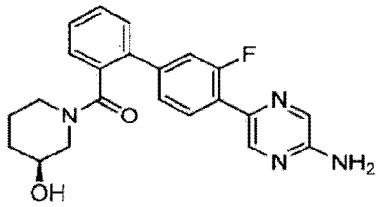


(3*S*)-1-{[4'-(2-(Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol

[2251] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*S*)-piperidin-3-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2$, 392,16; *m/z* encontrado, 393,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) complejo debido a la presencia de múltiples conformaciones en la escala de tiempo de RMN, picos enumerados solo para fines de identificación: δ 8,51 (d), 7,64-7,45 (m), 7,43 - 7,29 (m), 4,31 - 4,03 (m), 3,94-3,80 (m), 3,69 - 3,58 (m), 3,51 - 3,35 (m), 3,34 (s), 3,22-2,84 (m), 2,84-2,56 (m), 2,44 (dd), 2,10-1,55 (m). 1,52-1,1 5 (m).

Ejemplo 768

[2252]

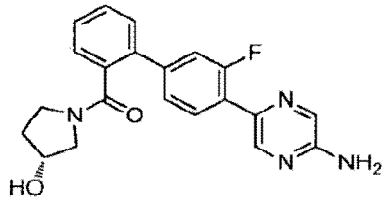


(3*S*)-1-{[4'-(5-(Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol

[2253] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*S*)-piperidin-3-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2$, 392,16; *m/z* encontrado, 393,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) complejo debido a la presencia de múltiples conformaciones en la escala de tiempo de RMN, picos enumerados solo para fines de identificación: δ 8,38 (s), 8,07 (s), 7,97 - 7,87 (m), 7,59 - 7,45 (m), 7,44-7,25 (m), 4,30 - 4,27 (m), 4,11 (dd), 4,30 - 4,27 (m), 3,66 - 3,56 (m), 3,49 - 3,32 (m). 3,20 - 2,83 (m), 2,79 - 2,50 (m), 2,36 (dd), 2,04-1,58 (m), 1,50 - 1,13 (m).

Ejemplo 769

[2254]

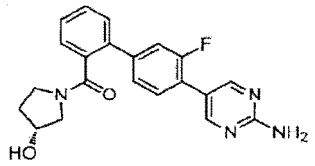


(3*R*)-1-{[4'-(5-(Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol

[2255] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*R*)-pirrolidin-3-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}FN_4O_2$, 378,15; *m/z* encontrado, 379,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) complejo debido a la presencia de múltiples conformaciones en la escala de tiempo de RMN, picos enumerados solo para fines de identificación: δ 8,39 (s), 8,00 (s), 7,89 - 7,79 (m), 7,45- 7,22 (m), 5,13 (m), 4,30 (m), 4,14 (m), 3,70 - 3,36 (m), 3,02 - 2,96 (m), 2,59 (m), 1,90 - 1,55 (m).

Ejemplo 770

[2256]

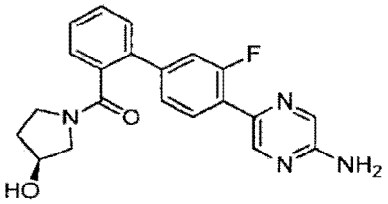


(3*R*)-1-{[4'-(2-(Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol

[2257] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*R*)-pirrolidin-3-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}FN_4O_2$, 378,15; *m/z* encontrado, 379,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) complejo debido a la presencia de múltiples conformaciones en la escala de tiempo de RMN, picos enumerados solo para fines de identificación: δ 8,46 (d), 7,46 - 7,23 (m), 5,47 (m), 4,31 (m), 4,16 (m), 3,65- 3,37 (m), 3,13 - 2,86 (m), 2,81 (m), 1,86 - 1,60 (m).

Ejemplo 771

[2258]

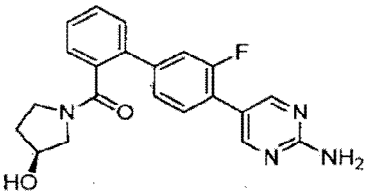


(3*S*)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol

[2259] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*S*)-pirrolidin-3-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}FN_4O_2$, 378,15; *m/z* encontrado, 378,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) complejo debido a la presencia de múltiples conformaciones en la escala de tiempo de RMN, picos enumerados solo para fines de identificación: δ 8,28 (s), 7,96 (s), 7,87 - 7,78 (m), 7,51 - 7,18 (m), 4,25- 4,16 (m), 4,05 (m), 3,58 - 3,29 (m), 3,20 (m), 3,11 - 2,77 (m), 1,73 (m), 1,60 (m).

Ejemplo 772

[2260]

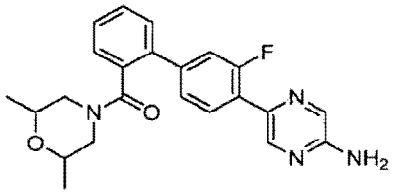


(3*S*)-1-{[4'-(2-Aminopimiridin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol

[2261] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*S*)-pirrolidin-3-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}FN_4O_2$, 378,15; *m/z* encontrado, 379,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) complejo debido a la presencia de múltiples conformaciones en la escala de tiempo de RMN, picos enumerados solo para fines de identificación: δ 8,45 (d), 7,45- 7,23 (m), 5,19 (m), 4,33 (m), 4,17 (m), 3,63 - 3,56 (m), 3,50 (d), 3,06 - 2,87 (m), 1,79 (m), 1,67 (m).

Ejemplo 773

[2262]

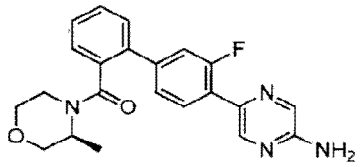


5-(2'-[{2,6-Dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina (mezcla diastereomérica)

[2263] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando una mezcla diastereoisomérica de 2,6-dimetilmorfolina. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{23}FN_4O_2$, 406,18; *m/z* encontrado, 407,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) complejo debido a la presencia de múltiples diastereoisómeros y conformaciones en la escala de tiempo de RMN, picos enumerados solo para fines de identificación: δ 8,58 (d), 8,11 (s), 8,09 - 8,00 (m), 7,55- 7,29 (m), 4,77 (br s), 4,52 (d), 3,64-3,30 (m), 3,10 - 3, 00 (m), 2,58 - 2,47 (m), 2,44-2,33 (m), 2,18 - 2,01 (m), 1,14 (dd), 0,97 - 0,84 (m).

Ejemplo 774

[2264]

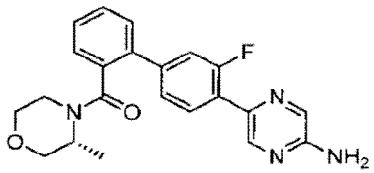


5-(3-Fluoro-2'-{[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina

[2265] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*S*)-3-metilmorfolina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2$, 392,16; *m/z* encontrado, 393,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, *J* = 9,6, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 - 7,91 (m, 1H), 7,61 - 7,45 (m, 3H), 7,45- 7,20 (m, 3H), 6,75 (d, *J* = 5,1, 2H), 4,54-4,01 (m, 1H), 3,77 - 3,39 (m, 2H), 3,25- 3,15 (m, 1H), 3,05- 2,85 (m, 1H), 2,85- 2,63 (m, 1H), 2,22-1,95 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,9, 3H).

Ejemplo 775

[2266]

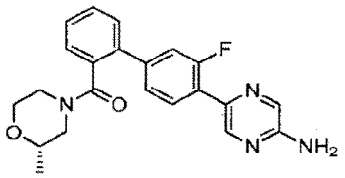


5-(3-Fluoro-2'-{[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina

[2267] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*R*)-3-metilmorfolina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2$, 392,16; *m/z* encontrado, 393,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, *J* = 9,6, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 - 7,89 (m, 1H), 7,61 - 7,46 (m, 3H), 7,45- 7,19 (m, 3H), 6,75 (d, *J* = 5,1, 2H), 4,53 - 4,03 (m, 1H), 3,73 - 3,58 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 1H), 3,25- 3,15 (m, 1H), 3,05- 2,86 (m, 1H), 2,84-2,64 (m, 1H), 2,23 - 1,88 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,9, 3H).

Ejemplo 776

[2268]

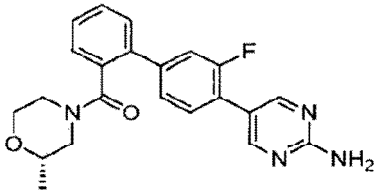


5-(3-Fluoro-2'-{[(2*S*)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina

[2269] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*S*)-2-metilmorfolina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2$, 392,16; *m/z* encontrado, 393,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 - 7,95 (m, 1H), 7,65- 7,46 (m, 3H), 7,45- 7,24 (m, 3H), 6,76 (s, 2H), 4,27 (dd, *J* = 23,7, 13,0, 1H), 3,87 - 3,38 (m, 2H), 3,13 - 2, 70 (m, 2H), 2,63-2,42 (m, 1H), 2,19 - 1,90 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,0, 3H).

Ejemplo 777

[2270]

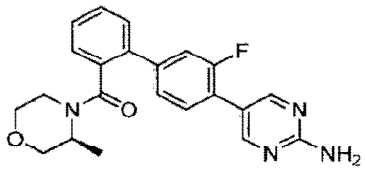


5-(3-Fluoro-2'-{[(2*S*)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina

[2271] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*S*)-2-metilmorfolina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2$, 392,16; *m/z* encontrado, 393,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 5,2, 2H), 7,76 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 3H), 7,46 - 7,22 (m, 3H), 6,76 (s, 2H), 4,27 (dd, *J* = 20,9, 12,6, 1H), 3,88 - 3,52 (m, 1H), 3,43 (m, 1H). 3,17 - 2,82 (m, 2H), 2,81 - 2,52 (m, 1H), 2,31 - 1,97 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 5,9, 3H).

Ejemplo 778

[2272]

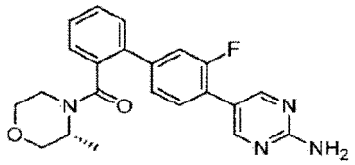


5-(3-Fluoro-2'-{[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina

[2273] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*S*)-3-metilmorfolina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2$, 392,16; *m/z* encontrado, 393,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,54-8,45 (m, 2H), 7,72-7,60 (m, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 3H), 7,42-7,21 (m, 3H), 6,94 (d, *J* = 6,0, 2H), 4,48 (s, 1H), 3,90 (dd, *J* = 13,9. 11,2, 1H), 3,60 (d, *J* = 11,4, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,01 - 2,68 (m, 2H), 2,27 - 1,96 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,8, 3H)

Ejemplo 779

[2274]

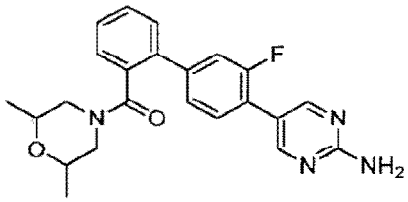


5-(3-Fluoro-2'-{[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina

[2275] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*R*)-3-metilmorfolina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2$, 392,16; *m/z* encontrado, 393,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J* = 11,5, 2H), 7,69 - 7,58 (m, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,18 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 5,8, 2H), 4,41 (d, *J* = 21,0, 1H), 3,87 (dd, *J* = 13,5, 11,0, 1H), 3,56 (d, *J* = 11,2, 1H), 3,15 (dd, *J* = 8,0, 5,6, 1H), 3,00 - 2,66 (m, 2 H), 2,12 (m, 1H), 1,17 (d, *J* = 6,8, 3H).

Ejemplo 780

[2276]

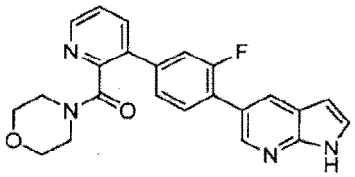


5-(2'-[(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina (mezcla diastereoisomérica)

[2277] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando una mezcla diastereoisomérica de 2,6-dimetilmorfolina. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{23}FN_4O_2$, 406,18; *m/z* encontrado, 407,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 9,3, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 3H), 7,36 - 7,26 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 10,5, 2H), 4,29 (d, *J* = 12,6, 2H), 3,00 (dd, *J* = 31,3, 12,7, 1H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,40 - 2,26 (m, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 1,12 - 0,96 (m, 3H), 0,89 - 0,72 (m, 3H).

Ejemplo 781

[2278]

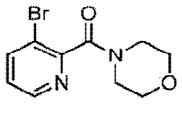


5-(2-Fluoro-4-[2-morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin

[2279] El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 376** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{19}FN_4O_2$, 402,15; *m/z* encontrado, 403,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (s, 1H), 8,73 - 8,64 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 3H), 6,65 - 6,55 (m, 1H), 3,73 (dd, *J* = 5,8, 4,0, 2H), 3,63 (dd, *J* = 5,7, 4,2, 2H), 3,34 (dd, *J* = 5,6, 4,1, 2H), 3,18 - 3,06 (m, 2H).

Intermedio JE

[2280]

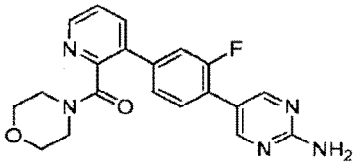


(3-Bromopiridin-2-il)(morfolino)metanona

[2281] A un matraz de fondo redondo que se había purgado con nitrógeno, se añadieron ácido 3-bromopicolínico (500 mg, 2,50 mmol), morfolina (259 mg, 3,00 mmol), EDCI (712 mg, 3,70 mmol), HOBT (501 mg, 3,70 mmol), trietilamina (1,0 mL, 7,4 mmol) y DMF (12 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, antes de diluirse con agua (100 mL) y extraer con acetato de etil (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato saturado (1 x 50 mL), agua (2 x 50 mL), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó mediante FCC para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{11}BrN_2O_2$, 270,00; *m/z* encontrado, 271,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (dd, *J* = 4,7, 1,4, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,2, 1,4, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,2, 4,7, 1H), 3,90 - 3,77 (m, 4H), 3,74-3,62 (m, 2H), 3,30 - 3,15 (m,2H).

Ejemplo 782

[2282]

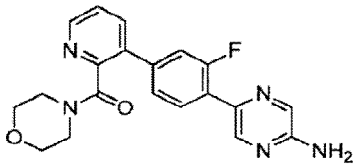


5-(2-Fluoro-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina

[2283] El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 376** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}FN_5O_2$, 379,14; *m/z* encontrado, 380,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72-8,63 (m, 1H), 8,56 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,85 - 7,75 (m, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,71 (dd, *J* = 5,6, 3,8, 2H), 3,63 (dd, *J* = 5,6, 3,8, 2H), 3,37 (dd, *J* = 5,6, 4,2, 2H), 3,18 - 3,06 (m, 2H).

Ejemplo 783

[2284]

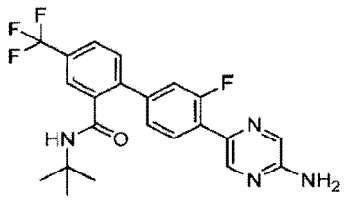


5-{2-Fluoro-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina

[2285] El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 376** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}FN_5O_2$, 379,14; *m/z* encontrado, 380,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,81 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,1, 1,8, 1H), 7,32 (dd, *J* = 12,1, 1,8, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,69 (dd, *J* = 5,6, 3,9, 2H), 3,60 (dd, *J* = 5,7, 4,1, 2H), 3,30 (dd, *J* = 5,6, 4,1, 2H), 3,07 (dd, *J* = 5,5, 4,1, 2H).

Ejemplo 784

[2286]

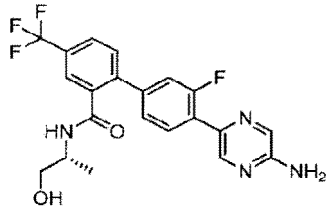


2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]-*N*-*terc*-butil-5-(trifluorometil)benzamida

[2287] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando *t*-butilamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{20}F_4N_4O$, 432,16; *m/z* encontrado, 432,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 - 8,32 (m, 1H). 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,68 - 7,65 (m, 2H), 7,38 - 7,35 (m, 2H), 6,68 (s, 2H), 1,21 (s, 9H).

Ejemplo 785

[2288]

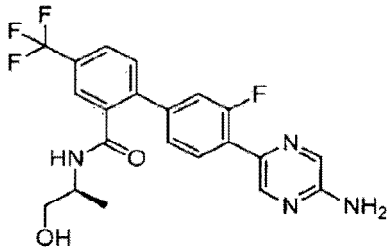


2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metil-etil]-5-(trifluorometil)benzamida

[2289] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*R*)-2-aminopropan-1-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}F_4N_4O_2$, 434,14; *m/z* encontrado, 434,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 7,9, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 - 7,84 (m, 2H), 7,77 (s, ^1H)), 7,71 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,4, 2H), 6,71 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,93 - 3,78 (m, 1H), 3,25- 3,15 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,2, 3H).

Ejemplo 786

[2290]

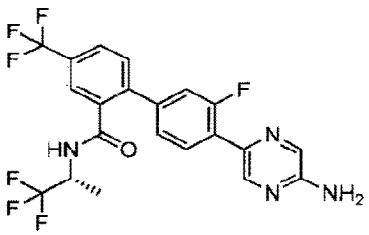


2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metil-etil]-5-(trifluorometil)benzamida

[2291] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*S*)-2-aminopropan-1-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}F_4N_4O_2$, 434,14; *m/z* encontrado, 434,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42-8,39 (m, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,1, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 4,5, 1,6, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,72 (t, *J* = 5,7, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,25- 3,19 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,7, 3H).

Ejemplo 787

[2292]



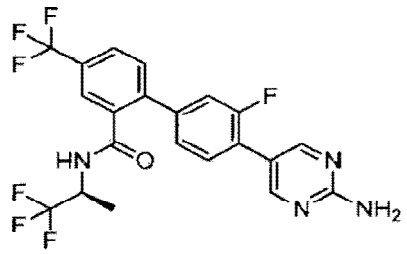
2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]benzamida

[2293] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{15}F_7N_4O$, 472,11; *m/z* encontrado, 472,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (d, J = 8,8, 1H), 8,41 - 8,35 (m, 1H), 8,04 (d, J = 1,4, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 6,72 (s, 2H), 4,70 - 4,60 (m, 1H), 1,22 (d, J = 7,0, 3H).

Ejemplo 788

[2294]

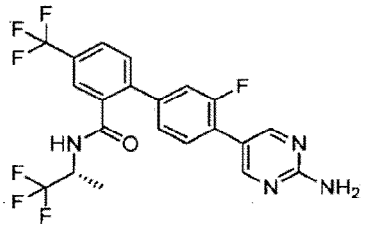


2-[4-(2-Aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]benzamida

[2295] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{15}F_7N_4O$, 472,11; *m/z* encontrado, 472,9 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (d, J = 8,8, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,94 (d, J = 8,1, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 6,90 (s, 2H), 4,69 - 4,60 (m, 1H), 1,22 (d, J = 7,0, 3H).

Ejemplo 789

[2296]

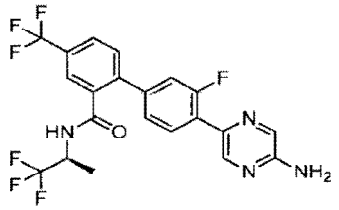


2-[4-(2-Aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]benzamida

[2297] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{15}F_7N_4O$, 472,11; *m/z* encontrado, 472,8 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (d, J = 8,8, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,93 (d, J = 8,0, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,65- 7,61 (m, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 6,91 (s, 2H), 4,68 - 4,62 (m, 1H), 1,22 (d, J = 7,0, 3H).

Ejemplo 790

[2298]

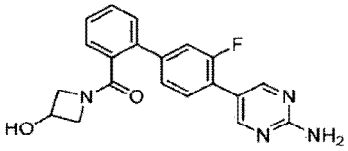


2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]benzamida

[2299] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando (*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{15}F_7N_4O$, 472,11; *m/z* encontrado, 472,8 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (d, J = 8,8, 1H), 8,43 - 8,35 (m, 1H), 8,06 (d, J = 1,4, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,8, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 6,73 (s, 2H), 4,71 - 4,61 (m, 1H), 1,23 (d, J = 7,0, 3H).

Ejemplo 791

[2300]

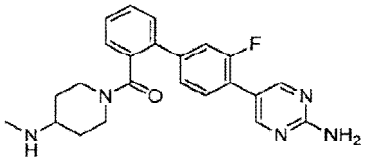


[2-[4-(2-Aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]fenil]-(5-hidroxiacetidin)-1-il)metanona

[2301] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando acetidina-3, MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{17}FN_4O_2$, 364,13; *m/z* encontrado, 364,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 2H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,57 - 7,40 (m, 4H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 6,88 (s, 2H), 5,65 (d, *J* = 4,8, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 3,81 (t, *J* = 7,9, 1H), 3,60 (dd, *J* = 10,2, 4,4, 1H), 3,39 (dd, *J* = 9,1, 4,4, 1H).

Ejemplo 792

[2302]

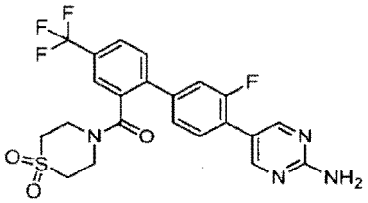


[2-[4-(2-Aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]fenil]-(4-metilamino)-1-piperidil)metanona

[2303] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando N-metilpiperidin-4-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{24}FN_5O$, 405.20; *m/z* encontrado, 405,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (d, *J* = 10,6, 2H), 7,71 - 7,55 (m, 4H), 7,54-7,32 (m, 3H), 4,57 (d, *J* = 12,6, 1H), 3,45 - 3,43 (m, 1H), 3,05 - 2,90 (m, 1H), 2,75- 2,63 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,35 (m, 3H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 1H), 1,41 - 1,16 (m, 1H), 1,08 - 0,44 (m, 1H).

Ejemplo 793

[2304]

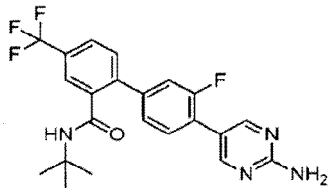


[2-[4-(2-Aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)fenil]-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)metanona

[2305] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando 1,1-dióxido de tiomorfolina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{18}F_4N_4O_3S$, 494,10; *m/z* encontrado, 494,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,2H, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 11,7, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,6, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,25- 4,10 (m, 1H), 3,68 - 3,65 (m, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,26 - 3,11 (m, 3H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,42-2,28 (m, 1H).

Ejemplo 794

[2306]

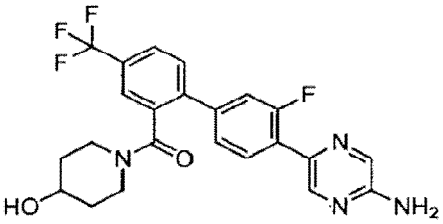


[2-[4-(2-Aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]-*N*-*terc*-butil-5-(trifluorometil)benzamida

[2307] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando *t*-butil amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{20}F_4N_4O$, 432,16; *m/z* encontrado, 432,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,71 - 7,58 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 6,87 (s, 2H), 1,22 (s, 9H).

Ejemplo 795

[2308]

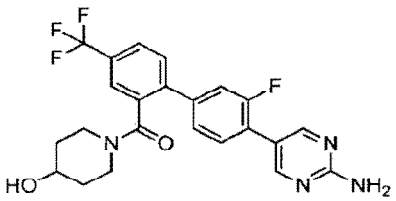


[2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)fenil]-(4-hidroxi-1-piperidil)metanona

[2309] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando piperidin-4-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{20}F_4N_4O_2$, 460,15; *m/z* encontrado, 460,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 - 8,33 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,1, 3,2, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,3, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 6,72 (s, 2H), 4,69 - 4,61 (m, 1H), 3,99 - 3,73 (m, 1H), 3,53 - 3,50 (m, 1H), 3,17 - 2,59 (m, 3H), 1,66 - 1,34 (m, 2H), 1,17 - 0,45 (m, 2H).

Ejemplo 796

[2310]

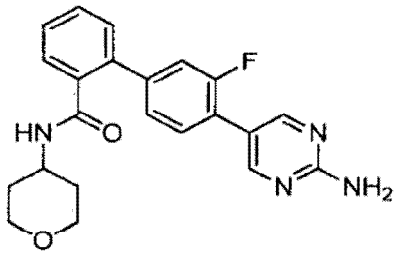


[2-[4-(2-Aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]-5-(trifluorometil)fenil]-(4-hidroxi-1-piperidil)metanona

[2311] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando piperidin-4-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{20}F_4N_4O_2$, 460,15; *m/z* encontrado, 460,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J* = 7,1, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,83 - 7,65 (m, 3H), 7,48 - 7,33 (m, 2H), 6,91 (s, 2H), 4,05- 4,02 (m, 1H), 3,91 - 3,76 (m, 1H), 3,64-3,48 (m, 1H), 3,23 - 3,18 (m, 1H), 3,05- 2,63 (m, 2H), 1,72-1,40 (m, 2H), 1,20-0,97 (m, 2H).

Ejemplo 797

[2312]

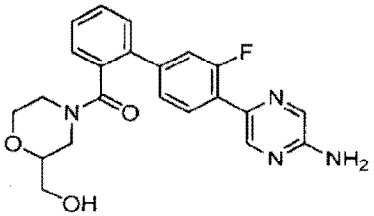


[2-[4-(2-Aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]-*N*-tetrahidropiran-4-il-benzamida

[2313] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando tetrahidro-2*H*-piran-4-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_2$, 392,16; *m/z* encontrado, 392,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 1,1, 2H), 8,24 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 3H), 7,32-7,29 (m, 2H), 6,87 (s, 2H), 3,89 - 3,79 (m, 1H), 3,76 - 3,73 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,64-1,61 (m, 2H), 1,41 - 1,29 (m, 2H).

Ejemplo 798

[2314]

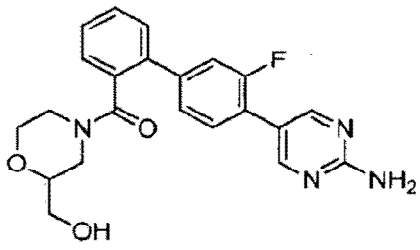


[2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]fenil]-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]metanona *racémica*

[2315] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando morfolin-2-ilmetanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_3$, 408,16; *m/z* encontrado, 408,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,58 - 7,25 (m, 6H), 4,51 - 4,31 (m, 1H), 3,95 - 3,56 (m, 1H), 3,55 - 3,43 (m, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,26 - 2,96 (m, 2H). 2,90 - 2,63 (m, 1H), 2,60 - 2,19 (m, 1H).

Ejemplo 799

[2316]

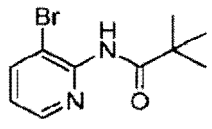


[2-[4-(2-Aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]fenil]-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]metanona *racémica*

[2317] El compuesto del título se preparó como se describe en el Paso C del **Ejemplo 504** utilizando morfolin-2-ilmetanol racémico. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_3$, 408,16; *m/z* encontrado, 409,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 2H), 7,67 - 7,25 (m, 7H), 4,49 - 4,33 (m, 1H), 3,96 - 3,56 (m, 1H), 3,56 - 3,43 (m, 2H), 3,41 - 3,31 (m, 1H), 3,23 - 2,95 (m, 2H), 2,89 - 2,53 (m, 1H), 2,52-2,13 (m, 1H).

Intermedio JF

[2318]

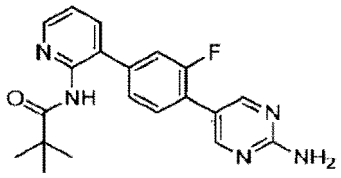


N-(3-Bromopiridin-2-il)pivalamida

[2319] Se añadió 3-bromopiridin-2-amina (500 mg, 2,89 mmol) y cloruro de pivaloilo (420 mg, 3,48 mmol) a un matraz de fondo redondo de 50 ml. Luego se añadió piridin (10 mL) y la mezcla se agitó y se calentó a 80ºC durante 4 h. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró luego a sequedad y el residuo resultante se sometió a FCC para proporcionar El compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{13}BrN_2O$, 256,02; *m/z* encontrado, 257,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 800

[2320]

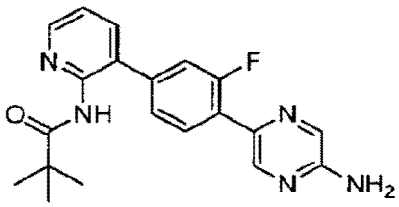


N-{3-[4-(2-Aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida

[2321] El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 376** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y N-(3-bromopiridin-2-il)pivalamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O$, 365.17; *m/z* encontrado, 366.15 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,65 (s, 1H), 8,52-8,43 (m, 3H), 7,93 - 7,83 (m, 1H), 7,56 - 7,64 (m, 1H), 7,47 - 7,68 (m, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 1,05 (s, 9H).

Ejemplo 801

[2322]

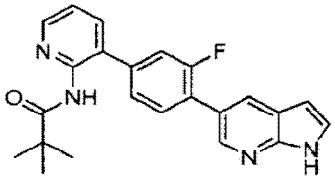


N-{3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida

[2323] El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 376** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y N-(3-bromopiridin-2-il)pivalamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O$, 365.17; *m/z* encontrado, 366,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,66 (s, 1H), 8,52-8,42 (m, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,95- 7,82 (m, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 6,73 (s, 2H), 1,05 (s, 9H).

Ejemplo 802

[2324]

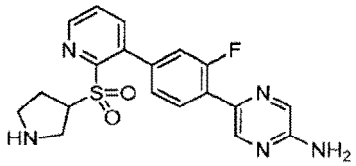


N-{3-[3-Fluoro-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)fenil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida

[2325] El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 376** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin y N-(3-bromopiridin-2-il)pivalamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{21}FN_4O$, 388.17; *m/z* encontrado, 389,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,81 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,54-8,46 (m, 1H), 8,42-8,33 (m, 1H), 8,18 - 8,09 (m, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 3,5, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 6,54 (d, *J* = 3,5, 1H), 1,07 (s, 9H).

Ejemplo 803

[2326]



5-(2-Fluoro-4-(2-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piridin-3-il)fenil)pirazin-2-amina hidrocloruro

Paso A: 3-Bromopiridin-2-tiol.

[2327] Una mezcla de 3-bromo-2-cloropiridin (10 g, 0,050 mol) y Na_2S (12 g, 0,15 mol) en DMF (150 mL) se agitó a 120ºC durante 16 h. y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró a sequedad. El residuo resultante se diluyó con agua (80 mL), se acidificó a pH = 5 ~ 6 con HCl conc., y luego se extrae con acetato de etil (3X50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (6,4 g, crudo). MS (ESI): masa calc. Para C_5H_4BrNS 188,92; *m/z* encontrado, 191,9 $[M+H]^+$.

Paso B: 3-(3-bromopiridin-2-iltio)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butil.

[2328] Una mezcla de 3-bromopiridin-2-tiol (0,30 g, 1,6 mmol), 3-bromopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butil (0,79 g, 3,2 mmol) y K_2CO_3 (438 mg, 3,20 mmol) en DMF (12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se sometió a purificación con FCC para dar el compuesto del título parcialmente purificado (1,05 g, 63% de pureza).

Paso C: 3-(3-bromopiridin-2-ilsulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butil.

[2329] A una solución de 3-(3-bromopiridin-2-iltio)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butil (0,9 g, 63% de pureza, 1,6 mmol) en DCM/CH_3CN (20 ml/20 mL) se agregaron $NaIO_4$ (1,6 g, 7,6 mmol), H_2O (20 mL) y $RuCl_3$ (10 mg, 0,070 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se concentró a sequedad. El residuo resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3X40 mL). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título impuro (1,0 g, pureza del 60%) que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso D: 3-(3-(4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil)piridin-2-ilsulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butil.

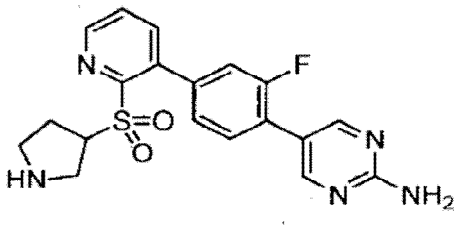
[2330] Una mezcla de 3-(3-bromopiridin-2-ilsulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butil (205 mg, 60% de pureza, 0,320 mmol), 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina (100 mg, 0,320 mmol), Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2 (23 mg, 0,030 mmol), y se agitó Na_2CO_3 (101 mg, 0,950 mmol) en DMF (6 mL) a 100ºC durante 16 h bajo N_2 antes de enfriarse a temperatura ambiente y concentrarla a sequedad. El residuo resultante se sometió a FCC seguido de purificación por HPLC para dar el compuesto del título (150 mg, 99%). MS (ESI): masa calc. Para $C_{24}H_{26}FN_5O_4S$ 499,17; *m/z* encontrado, 521,9 $[M+Na]^+$.

Paso E: Hidrocloruro de 5-(2-fluoro-4-(2-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piridin-3-il)fenil)pirazin-2-amina.

[2331] A una solución que consiste en 3-(3-(4-(5-aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil)piridin-2-ilsulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butil (150 mg, 0,300 mmol) y DCM (10 mL) se añadió HCl/EtOH (5 N, 10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró a sequedad y el residuo resultante se sometió a purificación por HPLC para dar el compuesto del título (67 mg, 52%). MS (ESI): masa calc. Para $C_{19}H_{18}FN_9O_2S$.HCl 399,12; *m/z* encontrado, 400,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,79 (br s, 1H), 9,42 (br s, 1H), 8,79 (d, *J* = 4,6, 1H), 8,51 - 8,30 (m, 1H), 8,20 - 7,78 (m, 3H), 7,51 - 7,02 (m, 3H), 4,81 (dd, *J* = 14,1, 7,6, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,49 - 3,14 (m, 3H), 2,44 - 2,20 (m, 2H).

Ejemplo 804

[2332]

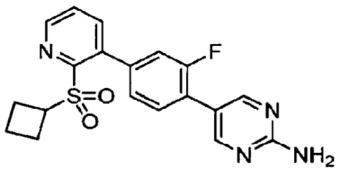


5-(2-Fluoro-4-(2-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piridin-3-il)fenil)pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico

[2333] Se preparó el compuesto tal como se describe en el paso E del **Ejemplo 803** utilizando 3-(3-(4-(5-aminopirimidin-2-il)-3-fluorofenil)piridin-2-ilsulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butil. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{18}FN_5O_2S$, 399,12; *m/z* encontrado, 400,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (dd, *J* = 4,7, 1,6, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,41 (br s, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,9, 1,5), 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,9, 4,7, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 2H), 4,95- 4,90 (m, 1H), 3,81 (dd, *J* = 13,3, 8,9, 1H), 3,66 (dd, *J* = 13,3, 5,4, 1H), 3,44-3,33 (m, 2H), 2,52-2,38 (m, 2H).

Ejemplo 805

[2334]

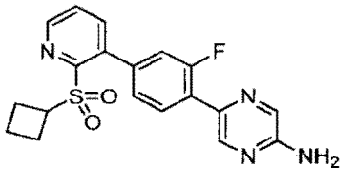


5-(4-(2-(Ciclobutilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina hidrocloruro

[2335] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso del **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(ciclobutilsulfonil)piridin y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}FN_4O_2S.HCl$, 384,11; *m/z* encontrado, 385,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, *J* = 0,8, 2H), 8,7,0 (dd, *J* = 4,7, 1,6, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,8, 1,6, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,8, 4,7, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 4,80 - 4,69 (m, 1H), 2,54-2,41 (m, 2H), 2,41 - 2,30 (m, 2H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 2,05- 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 806

[2336]

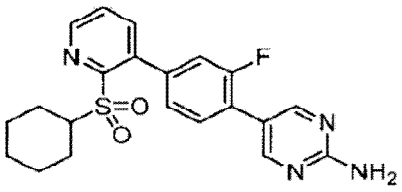


5-(4-(2-(Ciclobutilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina hidrocloruro

[2337] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso D del **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(ciclobutilsulfonil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}FN_4O_2S.HCl$, 384,11; *m/z* encontrado, 385,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (dd, *J* = 4,7, 1,5, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,8, 1,5, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,8, 4,7, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,7, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,80 - 4,70 (m, 1H), 2,54-2,42 (m, 2H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 807

[2338]

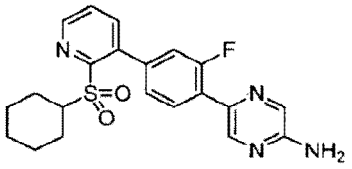


5-(4-(2-(Ciclobutilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina hidrocloruro

[2339] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(ciclohexilsulfonil)piridin y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_2S.HCl$, 412,14; *m/z* encontrado, 413,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (dd, *J* = 4,6, 1,6, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,96 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,9, 4,7, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,37 (dd, *J* = 3,6, 1,3, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 1H), 2,01 - 1,63 (m, 5H), 1,52 - 1,13 (m, 5H).

Ejemplo 808

[2340]

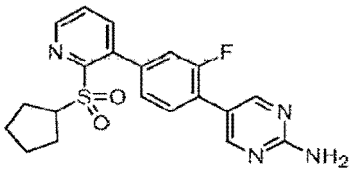


5-(4-(2-(Ciclohexilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina hidrocloruro

[2341] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(ciclohexilsulfonil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_2S.HCl$, 412,14; *m/z* encontrado, 413,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, *J* = 4,4, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 6,3, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,80 (dd, *J* = 7,8, 4,6, 1H), 7,35 (dd, *J* = 14,8, 10,8, 2H), 6,75 (s, 2H), 3,98 - 3,80 (m, 1H), 1,80 (d, *J* = 14,9, 4H), 1,62 (d, *J* = 12,3, 1H), 1,39 - 1,07 (m, 5H).

Ejemplo 809

[2342]

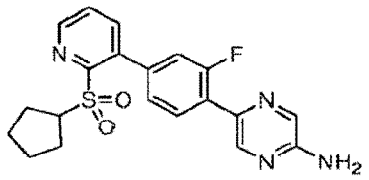


5-(4-(2-(Ciclopentilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirimidinle t-2-amina hidrocloruro

[2343] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(ciclopentilsulfonil)piridin y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19F}N_4O_2S.HCl$, 398,12; *m/z* encontrado, 399,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 2H), 8,73 (dd, *J* = 4,6, 1,5, 1H), 7,96 (dd, *J* = 7,8, 1,5, 1H), 7,80 - 7,62 (m, 2H), 7,55- 7,41 (m, 2H), 4,56 - 4,40 (m, 1H), 2,09 - 1,79 (m, 4H), 1,69 (d, *J* = 4,7, 4H).

Ejemplo 810

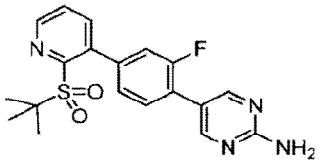
[2344]



[2345] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(ciclopentilsulfonil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_2S.HCl$, 398,12; *m/z* encontrado, 399.10 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,80 - 8,68 (m, 2H), 8,25 (d, *J* = 1,1, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,96 (dd, *J* = 7,8, 1,5, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,8, 4,6, 1H), 7,43 (d, *J* = 10,3, 2H), 4,52-4,39 (m, 1H), 2,10 - 1,80 (m, 4H), 1,68 (d, *J* = 5,4, 4H).

Ejemplo 811

[2346]

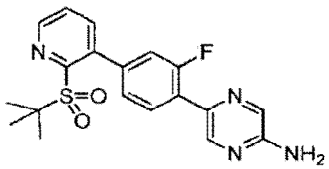


5-(4-(2-(*terc*-Butilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico

[2347] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** usando 3-bromo-2-(terc-butilsulfonil)piridin y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_2S$, 386,12; *m/z* encontrado, 387,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (dd, *J* = 4,6, 1,7, 1H), 8,56 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,73 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,8, 4,6, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,9, 1,8, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,7, 1H), 5,29 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 812

[2348]

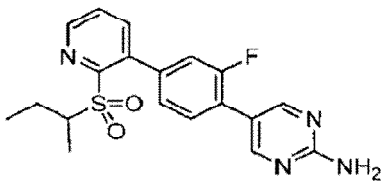


5-(4-(2-(*terc*-Butilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina sal de ácido fórmico

[2349] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(*terc*-butilsulfonil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_2S$, 386,12; *m/z* encontrado, 387,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (dd, *J* = 4,5, 1,7, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,7 4 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,8, 4,6, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,7, 1H), 7,20 (d, *J* = 1,7, 1H), 5,01 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo 813

[2350]

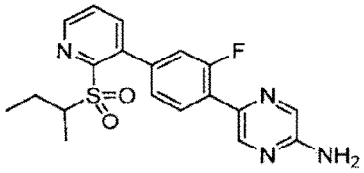


Formato de 5-(4-(2-(*terc*-Butilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina *racémica*

[2351] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(sec-butilsulfonil)piridin racémica y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_2S$, 386,12; *m/z* encontrado, 387,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (dd, *J* = 4,6, 1,6, 1H), 8,53 (d, *J* = 1, 4, 2H), 7,96 (dd, *J* = 7,8, 1,6, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,8, 4,6, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 4,00 - 3,89 (m, 1H), 1,95- 1,81 (m, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 8,3, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,5, 3H).

Ejemplo 814

[2352]

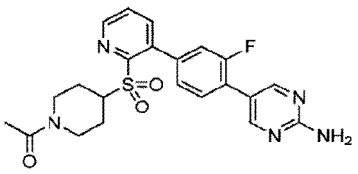


Formato de 5-(4-(2-(sec-Butilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina *racémica*

[2353] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(sec-butilsulfonil)piridin *racémica*. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_2S$, 386,12; *m/z* encontrado, 387,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (dd, *J* = 4,6, 1,6, 1H), 8,41 - 8,35 (m, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,03 - 7,94 (m, 2H), 7,74 (dd, *J* = 7,8, 4,6, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,9, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,5, 3H).

Ejemplo 815

[2354]

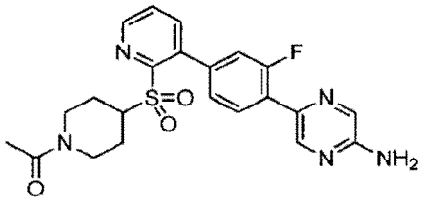


1-((3-(4-(2-Aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonil}piperidin-1-il)etanona

[2355] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 1-(4-((3-bromopiridin-2-il)sulfonil)piperidin-1-il)etanona y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_3S.HCl$, 455,14; *m/z* encontrado, 456,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (dd, *J* = 4,6, 1,6, 1H), 8,56 (d, *J* = 1,3, 2H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,9, 4,7, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 4,3, 1,4, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,61 (d, *J* = 13,4, 1H), 4, 35 (m, 1H), 4,06 (d, *J* = 14,0, 1H), 3,24 (d, *J* = 13,0, 2,8, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,61 (m, 1H).

Ejemplo 816

[2356]



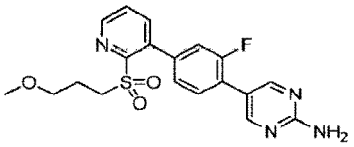
1-((3-(4-(2-Aminopirazin-5-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonil}piperidin-1-il)etanona sal de cloruro de hidrógeno

[2357] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 1-(4-((3-bromopiridin-2-il)sulfonil)piperidin-1-il)etanona. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_3S.HCl$, 455,14; *m/z*

encontrado, 456,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,76 (dd, *J* = 4,6, 1,6, 1H), 8,46 - 8,39 (m, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,9, 4,7, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 4,4, 1,5, 1H), 4,60 (d, *J* = 13,5, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 4,05 (d, *J* = 14,0, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,61 (m, 1H).

Ejemplo 817

[2358]

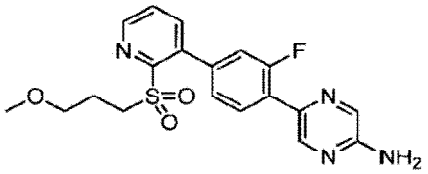


5-(2-Fluoro-4-(2-((3-metoxipropil)sulfonil)piridin-3-il)-fenil)piridin-2-amina sal de cloruro de hidrógeno

[2359] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-((3-metoxipropil)sulfonil)piridin y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_3S$, 402,12; *m/z* encontrado, 403,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (dd, *J* = 4,6, 1,5, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,99 (dd, *J* = 7,8, 1,5, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,8, 4,7, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,42 (dd, *J* = 3,9, 1,3, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 2H).

Ejemplo 818

[2360]

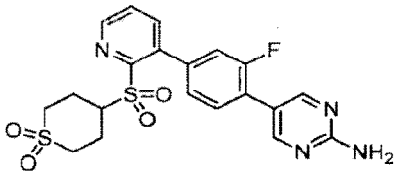


5-(2-Fluoro-4-(2-((3-metoxipropil)sulfonil)piridin-3-il)-fenil)pirazin-2-amina sal de cloruro de hidrógeno

[2361] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** usando 3-bromo-2-((3-metoxipropil)sulfonil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}FN_4O_3S$, 402,12; *m/z* encontrado, 403,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (d, *J* = 3,5, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 - 7,90 (m, 2H), 7,72 (dd, *J* = 7,8, 4,7, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,0, 1H), 3,68 - 3,56 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2, 04-1,89 (m, 2H).

Ejemplo 819

[2362]

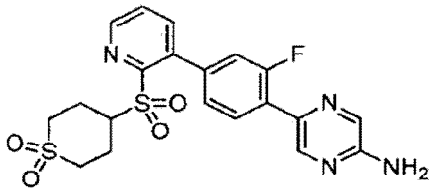


4-((3-{2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonil)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido

[2363] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 4-((3-bromopiridin-2-il)sulfonil)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina que da la molécula diana después de la purificación por HPLC. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19F}N_4O_4S_2.HCOOH$, 462,08; *m/z* encontrado, 463,00 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (d, *J* = 4,1, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,87 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,72-7,59 (m, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 1H), 7,42-7,29 (d, *J* = 14,6, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,52-4,48 (m, 1H), 3,43 - 3,23 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,68 - 2,47 (m, 4H).

Ejemplo 820

[2364]

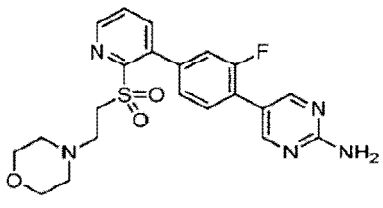


4-((3-(4-(2-Aminopirazin-5-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonil)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido

[2365] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** usando 1,1-dióxido de 4-((3-bromopiridin-2-il)sulfonil)tetrahidro-2*H*-tiopiran que da la molécula diana después de la purificación por HPLC. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_4S_2$.HCOOH, 462,08; *m/z* encontrado, 463,00 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (300 MHz, CDC l3): δ 8,66 (dd, *J* = 4,6, 1,6, 1H), 8,63 - 8,59 (m, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,8, 1,6, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,8, 4,6, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,1, 1,8, 1H), 7,31 (dd, *J* = 11,6, 1,7, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,42-4,28 (m, 1H), 3,45- 3,2 7 (m, 2H), 3,10 - 2,94 (m, 2H), 2,67 - 2,48 (m, 4H).

Ejemplo 821

[2366]

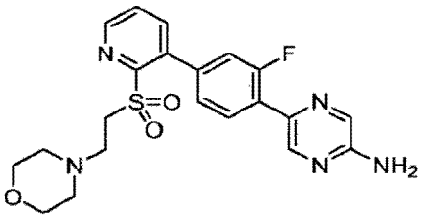


5-(2-Fluoro-4-(2-((2-morfolinoetil)sulfonil)piridin-3-il)fenil)pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico

[2367] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 4-(2-((3-bromopiridin-2-il)sulfonil)etil)morfolina y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_3S$.HCOOH, 443,14; *m/z* encontrado, 444,10 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (dd, *J* = 4,7, 1,6. 1H), 8,56 (s, 2H), 7,82 (dd, *J* = 7,8, 1,6, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,9, 4,7, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,33 (dd, *J* = 11,0, 1,7, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,85 (t, *J* = 9, 2H), 3,63 (s, 4H), 2,93 (t, *J* = 9, 2H), 2,54 (s, 4H).

Ejemplo 822

[2368]

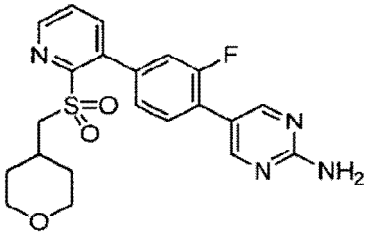


5-(2-Fluoro-4-(2-((2-morfolinoetil)sulfonil)piridin-3-il)fenil)pirazin-2-amina

[2369] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** usando 4-(2-((3-bromopiridin-2-il)sulfonil)etil)morfolina que da la molécula diana después de la purificación por HPLC. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_3S$.HCOOH, 443,14; *m/z* encontrado, 444,10 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,65 (dd, *J* = 4,6, 1,6, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,8, 1,6, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,8, 4,7, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 2H), 5,28 (m, 2H), 3,98 - 3,84 (m, 2H), 3,80 - 3,58 (m, 4H), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 2,78 - 2,54 (m, 4H).

Ejemplo 823

[2370]

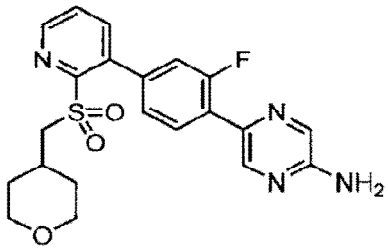


5-(2-Fluoro-4-(2-{((2-tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)sulfonil)piridin-3-il)piridin-2-amina sal de ácido fórmico

[2371] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)sulfonil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_3S$, 428,13; *m/z* encontrado, 429,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (dd, *J* = 4,6, 1,5, 1H), 8,53 (d, *J* = 1,3,2 H), 7,97 (dd, *J* = 7,8, 1,6, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,9, 4,6, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 3,96 - 3,78 (m, 2H), 3,57 (d, *J* = 6,3, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 2,25- 2,10 (m, 1H), 1,85- 1, 69 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 2H).

Ejemplo 824

[2372]

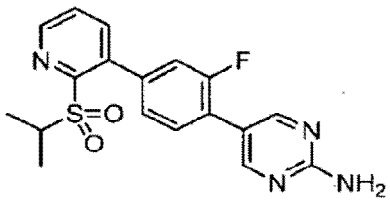


5-(2-Fluoro-4-(2-{((2-tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)sulfonil)piridin-3-il)pirazin-2-amina sal de ácido fórmico

[2373] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)sulfonil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_4O_3S$, 428,13; *m/z* encontrado, 429,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (dd, *J* = 4,6, 1,6, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,82 (dd, *J* = 7,8, 1,6, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,8, 4,7, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,34 (dd, *J* = 11,8, 1,6, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,92 (dd, *J* = 10,6, 3,2, 2H), 3,56 (d, *J* = 6,4, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,40 - 2,26 (m, 1H), 1,84 (d, *J* = 11,0, 2H), 1,49 (m, 2H).

Ejemplo 825

[2374]

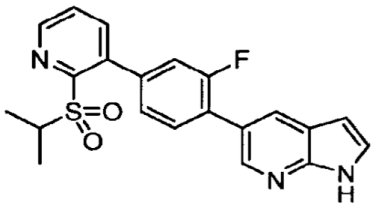


5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)piridimin-2-amina

[2375] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetram-etil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 3-bromo-2-(isopropilsulfonil)piridin. MS (ESI): cálculo de masa. para $C_{18}H_{17}FN_4O_2S$, 3 72,11; *m/z* encontrado, 373,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (dd, *J* = 4,7, 1,7, 1H), 8,57 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,80 (dd, *J* = 7,8, 1,6, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,8, 4,6, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,9, 1,8, 1H), 7,32 (dd, *J* = 11,1, 1,7, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,26 (hept, *J* = 6,9, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,9, 6H).

Ejemplo 826

[2376]

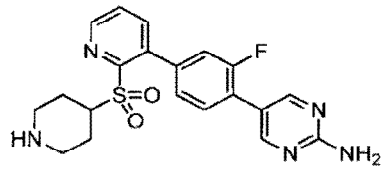


5-(2-Fluoro-4-{2-(isopropilsulfonil)piridin-3-il)fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin

[2377] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin y 3-bromo-2-(isopropilsulfonil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}FN_4O_2S$, 395,11; *m/z* encontrado, 396,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,45 (s, 1H), 8,70 (dd, *J* = 4,6, 1,6, 2H), 8,25 - 8,17 (m, 1H), 7,84 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,46 - 7, 32 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 4,26 (hept, *J* = 6,8, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,9, 6H).

Ejemplo 827

[2378]

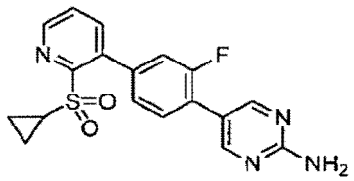


5-(2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridin-3-il)fenil}pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico

[2379] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O_2S$, 413,13; *m/z* encontrado, 414,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 2H), 8,78 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,75- 7,71 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 4,52-4,46 (m, 1H), 3,57 - 3,54 (m, 2H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 2,31 - 2,28 (m, 2H), 2,13 - 1,96 (m, 2H).

Ejemplo 828

[2380]



5-{4-[2-(Ciclopropilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico

Paso A: 3-Bromo-2-((3-cloropropil)tio)piridin.

[2381] Una mezcla de 3-bromopiridin-2-tiol (0,04 g, 0,2 mmol), 1-bromo-3-cloropropan en DMF (0,424 mmol/ml, 2,0 mL) y K_2CO_3 (60 mg, 0,424 mmol) en DMF (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró luego a sequedad y el residuo resultante se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etil (3X10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (0,05 g, pureza del 89%). MS (ESI): masa calc. para $C_8H_9BrClNS$, 264,93; *m/z* encontrado, 265,8 $[M+H]^+$.

Paso B: 3-Bromo-2-((3-cloropropil)sulfonil)piridin.

[2382] A una solución de 3-bromo-2-((3-cloropropil)tio)piridin (0,05 g, pureza del 89%, 0,2 mmol) en DCM/CH_3CN

(3,0 mL/3,0 mL) se añadió $NaIO_4$ (0,121 g), 0,567 mmol), H_2O (3,0 mL) y $RuCl_3$ (2,0 mg, 0,014 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etil (3X10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (0,05 g, pureza del 89%), que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para $C_8H_9BrClNO_2S$, 296,92; *m/z* encontrado, 297,9 $[M+H]^+$.

Paso C: 3-Bromo-2-(ciclopropilsulfonil)piridin.

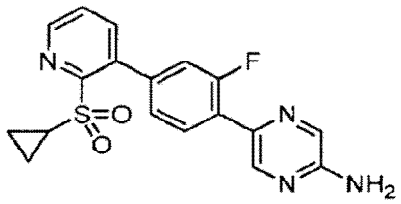
[2383] A una solución de 3-bromo-2-((cloropropil)sulfonil)piridin (0,05 g, pureza del 89%, 0,2 mmol) en THF (20 mL) se añadió t-BuOK (0,047 g, 0,42 mmol) a -38 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (2,5 mL) y se concentró a sequedad. El residuo resultante se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2310 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (0,08 g, en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para $C_8H_8BrNO_2S$, 260,95; *m/z* encontrado, 262,0 $[M+H]^+$.

Paso D: 5-{4-[2-(ciclopropilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirimidin-2-amina.

[2384] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 3-bromo-2-(ciclopropilsulfonil). MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{15}FN_4O_2S.HCOCH$, 370,09; *m/z* encontrado, 370,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (m, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,76 (m, 1H), 7, 55 (m, 1H), 7,49 - 7,27 (m, 3H), 5,37 (s, 2H), 3,23 - 3,08 (m, 1H), 1,25- 1,01 (m, 4H).

Ejemplo 829

[2385]

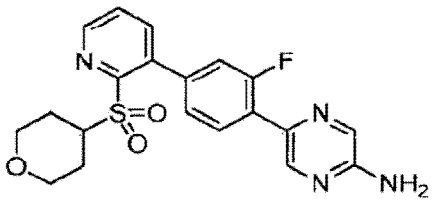


5-{4-[2-(Ciclopropilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina sal de ácido fórmico

[2386] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 3-bromo-2-(ciclopropilsulfonil)piridin. MS (ESI): cálculo de masa. para $C_{18}H_{15}FN_4O_2S$, 370,09; *m/z* encontrado, 370,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,4, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,12-3,01 (m, 1H), 1,25- 0,97 (m, 4H).

Ejemplo 830

[2387]

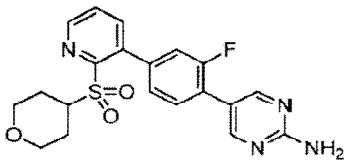


5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina hidrocloruro

[2388] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 3-bromo-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_3S.HCl$, 414,12; *m/z* encontrado, 415,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (d, *J* = 4,6, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13 - 7,99 (m, 2H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,76 (s, 2H), 4,33 - 4,20 (m, 1H), 3,92 (dd, *J* = 11,1, 3,7, 2H), 3,50 - 3,35 (m, 2H), 1,85- 1,69 (m, 2H), 1,69 - 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 831

[2389]

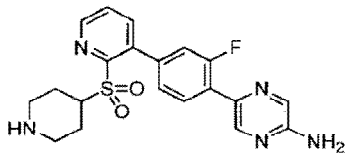


5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico

[2390] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 3-bromo-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_3S$, 414,12; *m/z* encontrado, 415,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (m, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,4, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,29 - 4,24 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 2H), 3,45- 3,35 (m, 2H), 1,77 - 1,73 (m, 2H), 1,77-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 832

[2391]

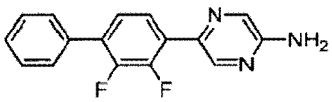


5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina hidrocloruro

[2392] El compuesto del título se preparó como se describe en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirazin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O_2S$, 413,13; *m/z* encontrado, 414,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,81 - 8,69 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1, 1H), 4,55- 4,38 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,19 - 3,12 (m, 2H), 2,30 - 2,26 (m, 2H), 2,09 - 1,88 (m, 2H).

Ejemplo 833

[2393]

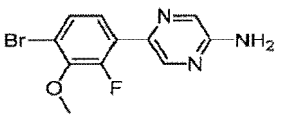


5-(2,3-Difluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina

[2394] El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al Ejemplo 461 usando ácido fenilborónico. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{11}F_2N_3$, 283,09; *m/z* encontrado, 284,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 - 8,40 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,65- 7,60 (m, 2H), 7,55- 7,50 (m, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 6,83 (s, 2H).

Intermedio JF

[2395]



5-(4-Bromo-2-fluoro-3-metoxibifenil)pirazin-2-amina

Paso A: (4-Bromo-2-fluoro-3-metoxifenil)ácido borónico.

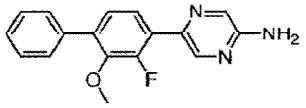
[2396] Una solución de 2,2',6,6'-tetrametilpiperidin (0,98 ml, 5,8 mmol) en THF (9,8 mL) se enfrió a -78ºC bajo una atmósfera de N_2. Luego, a la solución se le añadió *n*-BuLi (2,21 N en hexanos, 2,45 mL, 5,41 mmol) gota a gota durante un par de minutos, y luego la mezcla se calentó a 0 °C durante 20-30 minutos. La mezcla se enfrió de nuevo a -78ºC y se trató con borato de triisopropil (1,25 mL, 5,41 mmol). Después de 5 minutos, se añadió lentamente 1-bromo-3-Fluoro-2-metoxibenceno (1,0 g, 4,9 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h antes de calentarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató luego con ACOH (2,8 mL, 49 mmol), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. El producto crudo se usó sin purificación.

Paso B: 5-(4-Bromo-2-Fluoro-3-metoxifenil)pirazin-2-amina.

[2397] Una mezcla de (4-bromo-2-Fluoro-3-metoxifenil)ácido borónico (940 mg, 1,69 mmol) y 5-bromopirazin-2-amina (1,31 g, 7,56 mmol) se trató con EtOH (12,4 mL), tolueno (12,8 mL) y Na_2CO_3 acuoso (2,0 N, 9,44 mL, 18,9 mmol), y la mezcla resultante se desoxigenó al burbujearse durante 10 minutos. Luego se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (218 mg, 0,189 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 17 h. La reacción se enfrió a ta y luego se repartió entre NH_4Cl acuoso saturado y EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a sequedad. El residuo resultante se suspendió en DCM y El compuesto del título se aisló por filtración (300 mg, 27%), que se usó sin purificación adicional. Se obtuvo un producto adicional concentrando el filtrado a sequedad y sometiendo el residuo a FCC (560 mg, 50%). MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_9BrFN_3O$, 296,99; *m/z* encontrado, 298,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (dd, *J* = 2,6, 1,5, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 6,78 (s, 2H), 3,90 (d, *J* = 0,6, 3H).

Ejemplo 834

[2398]

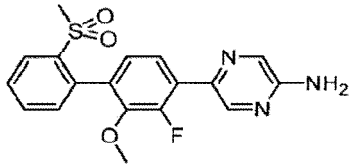


5-(3-Fluoro-2-metoxibifenil-4-il)pirazin-2-amina

[2399] El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al **Ejemplo 461** utilizando ácido fenilborónico y 5-(4-bromo-2-fluoro-3-metoxifenil)pirazin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{14}FN_3O$, 295,11; *m/z* encontrado, 296,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 - 8,55 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,1, 7,5, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,2, 1,4, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,74 (d, *J* = 0,9, 3H).

Ejemplo 835

[2400]

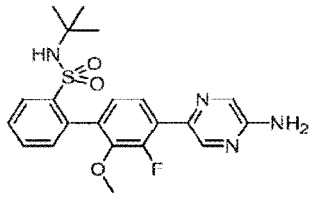


5-(3-Fluoro-2-metoxi-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)pirazin-2-amina

[2401] El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al **Ejemplo 461** utilizando 5-(4-bromo-2-fluoro-3-metoxifenil)pirazin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}FN_3O_3S$, 373,09; *m/z* encontrado, 374,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 - 8,53 (m, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,71 - 7,58 (m, 3H), 7,35 (dd, *J* = 7,5, 1,2, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,1, 1,3, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,82 (d, *J* = 1,9, 3H), 2,96 (s, 3H).

Ejemplo 836

[2402]

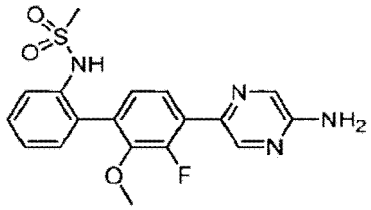


4'-(5-Aminopirazin-2-il)-*N*-*terc*-butil-3'-fluoro-2'-metoxibifenil-2-sulfonamida.

[2403] El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al **Ejemplo 461** usando (2-(N-(*terc*-butil)sulfamoil)fenil)ácido borónico y 5-(4-bromo-2-Fluoro-3-metoxifenil)pirazin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_3S$, 430,15; *m/z* encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 - 8,48 (m, 1H), 8,19 (dd, *J* = 7,9, 1,4, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,4, 1,4, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,2, 1,4, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,85 (d, *J* = 1,8, 3H), 1,21 (s, 9H).

Ejemplo 837

[2404]

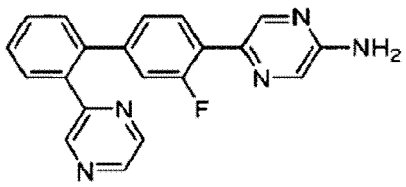


N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-metoxibifenil-2-il]metanosulfonamida.

[2405] El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al **Ejemplo 461** usando ácido (2-(metilsulfonamido)fenil)ácido borónico y 5-(4-bromo-2-fluoro-3-metoxifenil)pirazin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}FN_4O_3S$, 388,10; *m/z* encontrado, 389,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (dd, *J* = 2,3, 1,6, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,2, 7,2, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 7,15 (dd, *J* = 8,2, 1,5, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,73 (d, *J* = 1,1, 3H), 2,58 (s, 3H).

Ejemplo 838

[2406]



5-(3-Fluoro-2'-(pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil-4-il)pirazin-2-amina

Paso A: 2-(2-Clorofenil)pirazin.

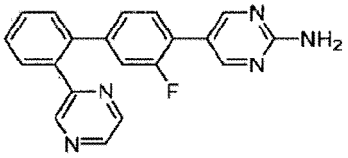
[2407] Se añadieron 2-bromopirazin (100 mg, 0,630 mmol) y ((2-clorofenil)ácido borónico (103 mg, 0,660 mmol) a un vial sellable de 5 ml equipado con una barra de agitación. Una solución que consiste en 1,4-dioxano (3 mL) y Na_2CO_3 (1,6 mL, 2 M) se añadió y la mezcla se roció con argón durante 10 minutos antes de agregar $Pd(ddp)Cl_2•CH_2Cl_2$ (23 mg, 0,031 mmol) y calentarse a 80°C Durante 15 horas. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se diluyó con 5 ml de acetato de etil y 5 ml de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etil (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron luego con sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El residuo resultante se sometió a FCC para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 - 8,96 (d, *J* = 1,6, 1H), 8,70 - 8,68 (dd, *J* = 2,5, 1,6), 1H), 8,58 - 8,56 (d, *J* = 2,6, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 2H).

Paso B: 5-(3-Fluoro-2'-pirazin-2-ilbifenil-4-il)pirazin-2-amina.

[2408] 2-(2-Clorofenil)pirazin (58 mg, 0,31 mmol), 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil)pirazin-2-amina (88 mg, 0,28 mmol) y cloro (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino)-1,1'-bifenil)]paladio(II) (4,4 mg, 0,0060 mmol) se colocaron en un vial sellable de 5 ml equipado con una barra de agitación. El vial se selló, se evacuó y se rellenó con argón tres veces. A este vial se agregaron por separado THF desoxigenado (0,56 mL) y K_3PO_4 (1,1 mL, 0,5 M). El vial se calentó luego a 45 °C durante 1 hora antes de enfriarse a temperatura ambiente diluyendo con salmuera (5 mL) y extrayendo con EtOAc (1 x 5 mL, 3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron luego con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó mediante FCC para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{14}FN_5$, 343,12; *m/z* encontrado, 344,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,65 - 8,59 (dd, *J* = 2,6, 1,6, 1H), 8,47 - 8,42 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,33 - 8,31 (dd, *J* = 2,2, 1,4, 1H), 8,31 - 8,29 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,04 - 8,02 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 3H), 7,11 - 6,87 (m, 2H).

Ejemplo 839

[2409]

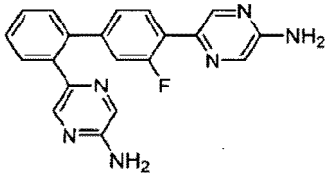


5-(3-Fluoro-2'-pirazin-2-ilbifenil-4-il)pirimidin-2-amina.

[2410] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 838 utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{14}FN_5$, 343,12; *m/z* encontrado, 344,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,47 - 8,40 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,74-7,67 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,65- 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,54 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,08 - 7,04 (d, *J* = 11,8, 1H), 7,04-7,00 (d, *J* = 8,0, 1H).

Ejemplo 840

[2411]

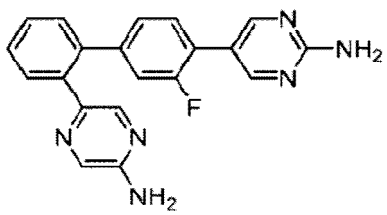


5,5'-(3-Fluorobifenil-2,4'-diil)dipirazin-2-amina.

[2412] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 847** utilizando 5-bromopirazin-2-amina en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6$, 358,13; *m/z* encontrado, 359,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,37 - 8,29 (m, 1H), 8,06 - 8,02 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,93 - 7,90 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,82-7,73 (m, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 3H), 7,05- 6,97 (m, 2H).

Ejemplo 841

[2413]

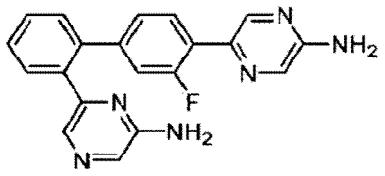


5-[2'-(5-Aminopirazin-2-il)-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina.

[2414] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 838 utilizando 5-bromopirazin-2-amina en el Paso A y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6$, 358,13; *m/z* encontrado, 359,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,50 - 8,44 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,95- 7,90 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,06 - 7,03 (m, 1H), 7,03 - 7,01 (dd, *J* = 6,2, 1,6, 1H).

Ejemplo 842

[2415]

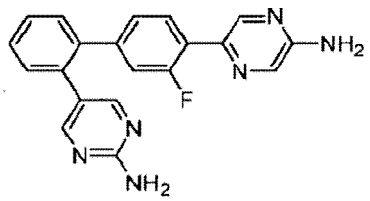


5-[2'-(6-Aminopirazin-2-il)-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina.

[2416] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 6-bromopirazin-2-amina en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6$, 358,13; *m/z* encontrado, 359,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,34-8,25 (m, 1H), 8,15 - 8,08 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 2H).

Ejemplo 843

[2417]

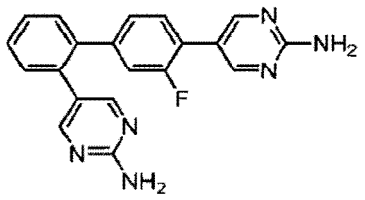


5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirimidin-2-amina.

[2418] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 5-bromopirimidin-2-amina en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6$, 358,13; *m/z* encontrado, 359,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 2H), 8,12-8,08 (d, *J* = 1,9, 1H), 7,90 - 7,80 (dd, *J* = 8,8, 7,2, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).

Ejemplo 844

[2419]

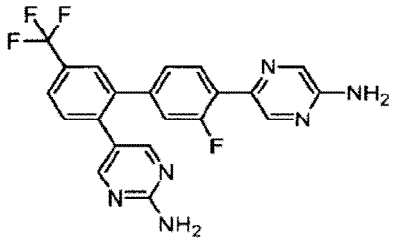


5,5'-(3'-Fluorobifenil-2,4'-diil)dipirimidin-2-amina.

[2420] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 5-bromopirimidin-2-amina en el Paso A y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6$, 358,13; *m/z* encontrado, 359,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 2H), 8,16 (d, *J* = 2,0, 2H), 7,57 - 7,45 (m, 5H), 7,14 (t, *J* = 10,3, 2H).

Ejemplo 845

[2421]

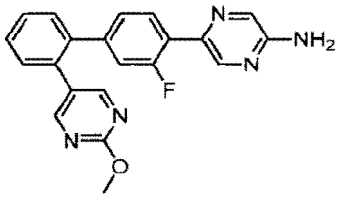


5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-5-(trifluorometil)bifenil-2-il]pirimidin-2-amina.

[2422] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-bromo-1-cloro-4-(trifluorometil)benceno en el Paso A y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina en el Paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{14}F_4N_6$, 426,12; *m/z* encontrado, 427,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (dd, *J* = 2,1, 1,5, 1H), 8,10 (s, 2H), 8,05 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,13 (dd, *J* = 2,6, 1,7, 1H), 7,11 (dd, *J* = 6,5, 1,6, 1H).

Ejemplo 846

[2423]

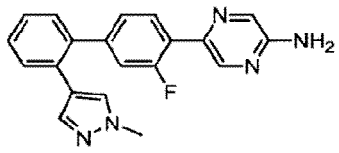


5-[3-Fluoro-2'-(2-metoxipirimidin-5-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.

[2424] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 5-bromo-2-metoxipirimidin en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{16}FN_5O$, 373,13; *m/z* encontrado, 374,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 2H), 8,34 (dd, *J* = 2,1, 1,4, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,84-7,74 (m, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 4H), 7,12-6,97 (m, 2H), 3,98 (s, 3H).

Ejemplo 847

[2425]

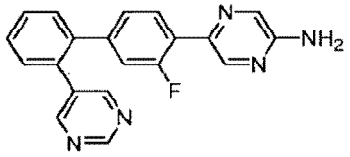


5-[3-Fluoro-2'-(2-metil-1*H*-pirazol-4-il]pirazin-2-amina.

[2426] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}FN_5$, 345,14; *m/z* encontrado, 346,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,35 (m, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,85- 7,79 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 3H), 7,15- 7,11 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 12,2, 1,7, 1H), 3,80 (s, 3H).

Ejemplo 848

[2427]

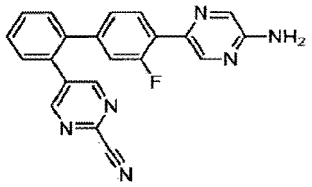


5-(3-Fluoro-2'-pirimidin-5-ilbifenil-4-il)pirazin-2-amina.

[2428] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** usando 5-bromopirimidin en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{14}FN_5$, 343,12; *m/z* encontrado, 344,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,32-8,27 (m, 1H), 8,17 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 4H), 7,11 - 7,00 (m, 2H).

Ejemplo 849

[2429]

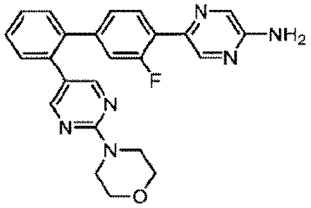


5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirimidin-2-carbonitril.

[2430] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 5-bromopirimidin-2-carbonitril en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{13}FN_6$, 368,12; *m/z* encontrado, 369,1 $[M+H]^+$. ^1H NM R (500 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (s, 2H), 8,37 - 8,33 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,80 (m, *J* = 8,1, 1H), 7,68 - 7,55 (m, 4H), 7,11 (dd, *J* = 12,1, 1,7, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,1, 1,7, 1H).

Ejemplo 850

[2431]

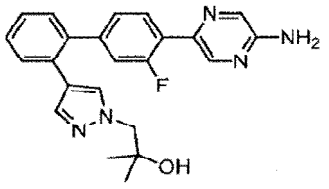


5-[3-Fluoro-2'-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.

[2432] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{21}FN_6O$, 428,18; *m/z* encontrado, 429,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,36 - 8,32 (m, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,04 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,54-7,38 (m, 4H), 7,09 - 7,07 (m, 1H), 7,06 (dd, *J* = 7,1, 1,6, 1H), 3,76 - 3,66 (m, 8H).

Ejemplo 851

[2433]

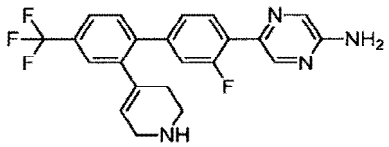


1-{4-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1*H*-pirazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol.

[2434] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 1-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{22}FN_5O$, 403,18; *m/z* encontrado, 404,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,37 - 8,32 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,85- 7,78 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,35 (dd, *J* = 5,0, 1,1, 2H), 7,32 (d, *J* = 0,9, 1H), 7,25 (d, *J* = 0,8, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,04 (dd, *J* = 12,3, 1,7, 1H), 3,98 (s, 2H), 1,07 (s, 6H).

Ejemplo 852

[2435]

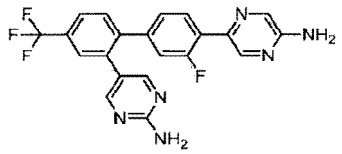


5-[3-Fluoro-2'-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.

[2436] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) de *terc*-butil, 6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato y 2-bromo-1-cloro-4-(trifluorometil)benceno en el Paso A, seguido de la eliminación del grupo Boc. A una solución agitada de 4-(4'-(5-aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butil (68 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (0,56 mL, 7,3 mmol) a temperatura ambiente. Cuando el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado, la barra de agitación se eliminó, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se sometió a purificación por HPLC para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{18}F_4N_4$, 414,15; *m/z* encontrado, 415,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,33 (dd, *J* = 12,1, 1,7, 1H), 5,89 (m, 1H), 3,85- 3,75 (m, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,33 - 2,22 (m, 2H).

Ejemplo 853

[2437]

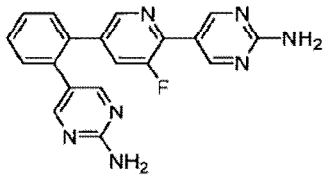


5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]pirimidin-2-amina.

[2438] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina y 2-bromo-1-cloro-4-(trifluorometil)benceno en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{14}F_4N_6$, 426,12; *m/z* encontrado, 427,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,2, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,7, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 2H).

Ejemplo 854

[2439]

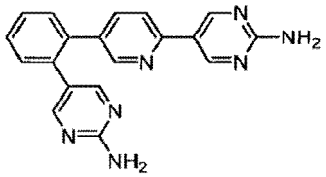


5-{2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluorobifenil-3-il]fenil}pirimidin-2-amina.

[2440] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** usando (6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il)ácido borónico y 5-(2-clorofenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}FN_7$, 359,13; *m/z* encontrado, 360,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (s, 2H), 8,31 - 8,28 (m, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,64 (dd, *J* = 12,0, 1,9, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 4H).

Ejemplo 855

[2441]

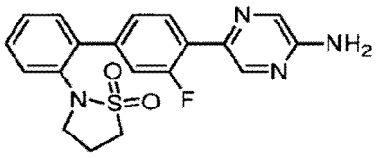


5-{5-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina.

[2442] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 427** utilizando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2)-il)pirimidin-2-amina y 5-(2-bromofenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{15}N_7$, 341,14; *m/z* encontrado, 342,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,97 (s, 2H), 8,47 (dd, *J* = 2,3, 0,9, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,86 (dd, *J* = 8,2, 0,9, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,2, 2,3, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 4H).

Ejemplo 856

[2443]

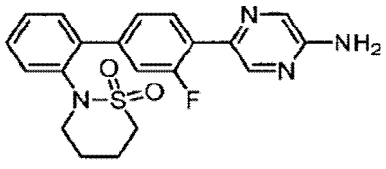


5-[2'-(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina.

[2444] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-pirina-2-amina y 2-(2-bromofenil)isotiazolidin 1,1-dióxido. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}FN_4O_2S$, 384,11; *m/z* encontrado, 385,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62-8,58 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 3,30 - 3,04 (m, 4H), 2,39 - 2,11 (m, 2H).

Ejemplo 857

[2445]

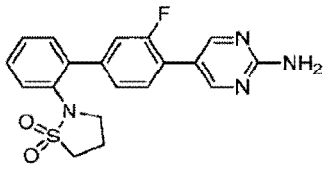


5-[2'-(1,1-Dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina.

[2446] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-(2-bromofenil)-1,2-tiazinano 1,1-*d*ioxida. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_2S$, 398,12; *m/z* encontrado, 399,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 - 8,43 (m, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,45- 7,39 (m, 4H), 7,34 (dd, *J* = 12,5, 1,7, 1H), 3,76 - 3,65 (m, 2H), 3,24-3,10 (m, 2H), 3,00 - 2,89 (m, 2H), 2,35- 2,23 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 2H).

Ejemplo 858

[2447]

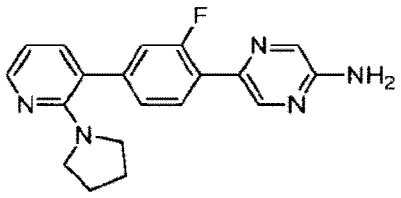


5-[2'-(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina.

[2448] El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 384** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y 2-(2-bromofenil)isotiazolidin 1,1-dióxido. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}FN_4O_2S$, 384,11; *m/z* encontrado, 385,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 1H), 7,50 - 7,32 (m, 4H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,77 (t, *J* = 6,8, 1H), 3,43 - 3,17 (m, 2H), 2,67 - 2,47 (m, 1H), 2,42-2,17 (m, 2H).

Ejemplo 859

[2449]

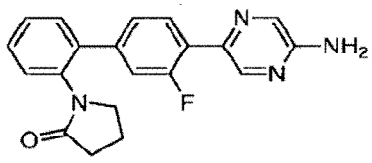


5-[2-Fluoro-4-(2-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina

[2450] El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el **Ejemplo 377** usando (2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)ácido borónico y 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pirazin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{18}FN_5$, 335,15; *m/z* encontrado, 336,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 - 8,56 (m, 1H), 8,22-8,17 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,45- 7,38 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,75 - 6,67 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,28 - 3,10 (m, 4H), 1,87 - 1,73 (m, 4H).

Ejemplo 860

[2451]



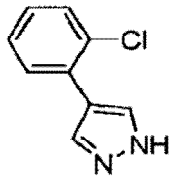
1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-2-ona.

[2452] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 1-(2-bromofenil)pirrolidin-2-ona. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{17}FN_4O$, 348,14; *m/z* encontrado, 349,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,54-7,14 (m, 6H), 6,72 (s, 2H), 3,44 (t, *J* = 6,7, 2H), 2,26 (t, *J* = 7,9, 2H), 1,97-1,87

(m, 2H).

Intermedio JF

[2453]

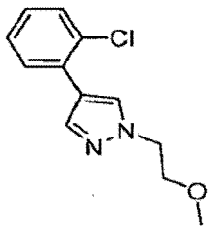


4-(2-Clorofenil)-1*H*-pirazol

[2454] A una mezcla de ácido 2-clorofenilborónico (16,6 g, 106 mmol), 4-bromo-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butil (17,4 g, 71 mmol) y K_2CO_3 (14,7 g, 142 mmol). en un matraz de fondo redondo de 1 l se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (0,58 g, 0,71 mmol), 1,4-dioxano (200 mL) y H_2O (50 mL). La mezcla se roció con N_2 durante 15 min y luego se agitó a 80ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se diluyó con agua (100 mL) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a sequedad y el residuo resultante se purificó por FCC para dar el compuesto del título (9,2 g, 73%). MS (ESI): masa calc. para $C_9H_7ClN_2$, 178,03; *m/z* encontrado 179,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 2H).

Intermedio JG

[2455]

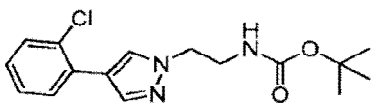


4-(2-Clorofenil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol

[2456] A un matraz de fondo redondo de 50 mL, se agregaron 4-(2-clorofenil)-1*H*-pirazol (1,0 g, 5,6 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (1,17 g, 8,4 mmol), CS_2CO_3 (3,64 g, 11,2 mmol) y DMF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se diluyó con agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante FCC para proporcionar el compuesto del título (890 mg, 67%). MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{13}ClN_2O$, 236,07; *m/z* encontrado 237,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 4,39 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H).

Intermedio JH

[2457]



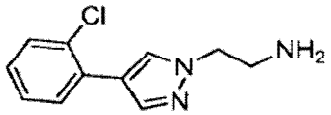
(2-(4-(2-Clorofenil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butil

[2458] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas para el 4-(2-clorofenil)-1-(2-

metoxietil)-1*H*-pirazol usando (2-bromoetil)carbamato de *terc*-butil. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{20}ClN_3O_2$, 321,12; *m/z* encontrado 322,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,32-7,13 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,29 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

Intermedio JI

[2459]

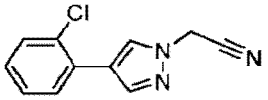


Hidrocloruro de 2-(4-(2-clorofenil)-1*H*-pirazol-1-il)etanamina

[2460] Se agitó una mezcla de 2-(4-(2-clorofenil)-1*H*-pirazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butil (1,0 g, 3,1 mmol) y HCl (20 mL, solución al 30% en EtOH) a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter etílico (10 mL) para dar el compuesto del título (670 mg, 84%). MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{12}ClN_3$, 221,07; *m/z* encontrado 222,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 8,22 (s, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 4,46 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,35 - 3,23 (m, 2H).

Intermedio JJ

[2461]

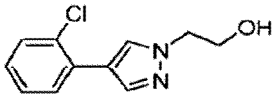


2-(4-(2-Clorofenil)-1*H*-pirazol-1-il)acetonitril

[2462] Una mezcla de 4-(2-clorofenil)-1*H*-pirazol (1,0 g, 5,6 mmol), 2-bromoacetonitril (1,0 g, 8,4 mmol) y CS_2CO_3 (3,64 g, 11,2 mmol) y DMF (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL se agitó a 50ºC. Después de 16 h, se añadió 2-bromoacetonitril adicional (1 g, 8,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100ºC durante 8 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a sequedad y el residuo resultante se purificó por FCC para dar el compuesto del título (600 mg, 49%). MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_8ClN_3$, 217,04; *m/z* encontrado 218,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $COCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,47 - 7,44 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 5,14 (s, 2H).

Intermedio JK

[2463]

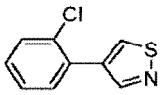


2-(4-(2-Clorofenil)-1*H*-pirazol-1-il)etanol

[2464] A un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadieron 4-(2-clorofenil)-1*H*-pirazol (1,0 g, 5,6 mmol), 2-bromoetanol (1,05 g, 8,4 mmol), CS_2CO_3 (3,64 g, 11,2 mmol) y DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h, luego se trató con 2-bromoetanol adicional (se agregaron 1,05 g, 8,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100ºC durante 8 h adicionales, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL). Se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a sequedad y el residuo resultante se purificó por FCC para dar el compuesto del título (800 mg, 64%). MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{11}ClN_2O$, 222,06; *m/z* encontrado 223,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 4,46 - 4,23 (m, 2H), 4,19 - 3,99 (m, 2H), 3,31 (s, 1H).

Intermedio JL

[2465]



4-(2-Clorofenil)isotiazol

Paso A: (*Z*)-*N*-(2-(2-clorofenil)-3-(dimetilamino)alilideno)-N-metil metanaminio cloruro.

[2466] Se añadió gota a gota DMF (27 mL, 0,4 mol) a $POCl_3$ (28 mL, 0,3 mol) en un matraz de fondo redondo de 250 mL a 0ºC. Una vez completada la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos, seguido de la adición de 2-(2-clorofenil)ácido acético (17 g, 0,1 mol). La mezcla de reacción se agitó a 85ºC durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (400 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a sequedad y el residuo resultante se purificó por FCC para dar el compuesto del título (26,2 g, 96%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{18}ClN_2^+$, 237,12; *m/z* encontrado 237,0 $[M]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (s, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 3,39 (s, 6H), 2,44 (s, 6H).

Paso B: 2-(2-Clorofenil)malonaldehído.

[2467] A una solución que consiste en cloruro de (Z)-N-(2-(2-clorofenil)-3-(dimetilamino)alilideno)-N-metil metanamino (8,0 g, 29 mmol) y EtOH (40 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se añadió NaOH acuoso (25%, 40 mL). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. El EtOH se eliminó por evaporación al vacío y la mezcla acuosa se diluyó con agua con hielo (100 mL), se acidificó a pH = 1 añadiendo HCl (1 N) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (5,37 g, 100%). MS (ESI): masa calc. para $C_9H_7ClO_2$, 182,01; *m/z* encontrado 182,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 7,18-7.10 (m, 1H).

Paso C: (*Z*)-3-Cloro-2-(2-clorofenil)acrilaldehído

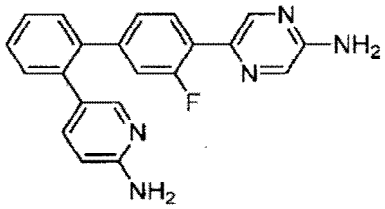
[2468] A una solución de 0 °C que consiste en 2-(2-clorofenil)malonaldehído (2,82 g, 15,5 mmol) y CH_2Cl_2 (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadió $SOCl_2$ (10 mL, 138 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0ºC durante 30 min, se concentró a sequedad y se purificó por FCC para dar el compuesto del título (2,37 g, 76%). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,66 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 1H).

Paso D: 4-(2-clorofenil)isotiazol

[2469] Para un matraz de fondo redondo de 25 ml que contiene una solución que consiste en (*Z*)-3-cloro-2-(2-clorofenil)acrilaldehído (2,37 g, 11,8 mmol) y DMF (8 mL), se añadió NH_4SCN (3,58 g, 47,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70ºC durante 16 h antes de enfriarse a TA y diluir con salmuera (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con etil éter (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a sequedad y el residuo resultante se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título (980 mg, 43%). MS (ESI): masa calc. para C_9H_6ClNS, 194,99; *m/z* fo und 195,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 2H).

Ejemplo 861

[2470]



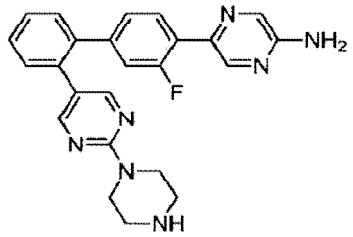
5-[2'-(6-Aminopiridin-3-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina.

[2471] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 5-bromopiridin-2-amina en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{16}FN_5$, 357,14; *m/z* encontrado, 358,2 $[M+H]^+$. ^1H

RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 4H), 7,28 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H).

Ejemplo 862

[2472]

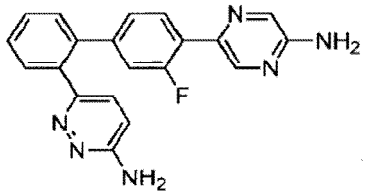


5-[3-Fluoro-2'-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.

[2473] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 5-bromo-2-(piperazin-1-il)pirimidin en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{22}FN_7$, 427.19; *m/z* encontrado, 427,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,06 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 4H), 7,17 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 4,00 - 3, 83 (m, 4H), 3,21 - 3,09 (m, 4H).

Ejemplo 863

[2474]

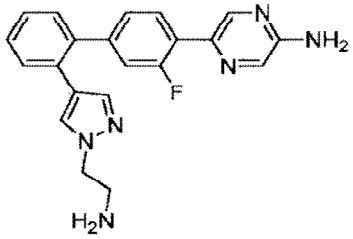


6-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-(fluorobifenil-2-il]piridazin-3-amina. #55495609#

[2475] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 6-bromopiridazin-3-amina en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6$, 358,13; *m/z* encontrado, 358,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,74-7,57 (m, 4H), 7,51 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 9,6, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo 864

[2476]

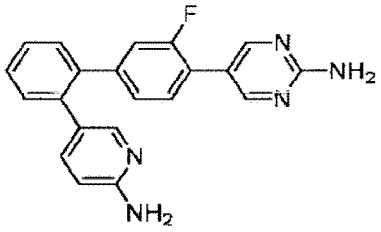


5-{2'-[1-(2-Aminoetil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina. #55510962#

[2477] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 287** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y clorhidrato de 2-(4-(2-clorofenil)-1*H*-pirazol-1-il) etanamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}FN_6$, 374,17; *m/z* encontrado, 375,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 12,7, 1,6 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,38 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H).

Ejemplo 865

[2478]

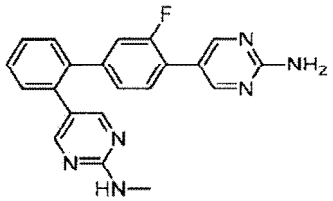


5-[2'-(6-Aminopiridin-3-il)-3-(fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina.

[2479] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 5-bromopiridin-2-amina en el Paso A y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{16}FN_5$, 357,14; *m/z* encontrado, 358,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,36 (m, 5H), 7,14 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 12,1, 1,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H).

Ejemplo 866

[2480]

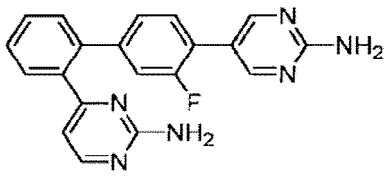


5-[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-*N*-metilpirimidin-2-amina.

[2481] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 5-bromo-N-metilpirimidin-2-amina en el Paso A y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}FN_6$, 372,15; *m/z* encontrado, 373,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 8,06 (s, 2H), 7,57 - 7,40 (m, 5H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 2,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H).

Ejemplo 867

[2482]

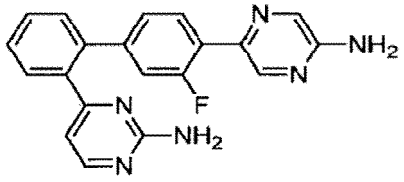


4-[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirimidin-2-amina.

[2483] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 4-bromopirimidin-2-amina en el Paso A y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6$, 358,13; *m/z* encontrado, 359,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 8,04 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,45 (m, 5H), 7,16 (dd, *J* = 12,0, 1,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,66 (s, 2H), 6,19 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H).

Ejemplo 868

[2484]

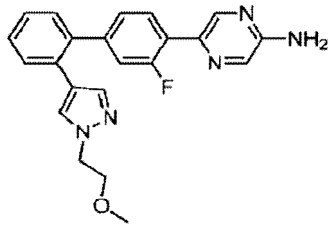


4-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirimidin-2-amina.

[2485] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** usando 4-bromopirimidin-2-amina en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}FN_6$, 358,13; *m/z* encontrado, 359,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,63 - 7,46 (m, 4H), 7,13 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,65 (s, 2H), 6,17 (d, J) = 5,1 Hz, 1H).

Ejemplo 869

[2486]

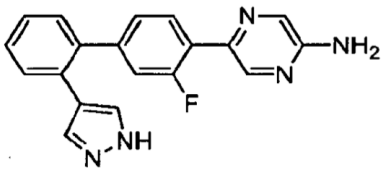


5-{3-Fluoro-2'-[1-(2-metoxietilo}-1*H*-pirazol-4-il]bifenil-4-il}pirazin-2-amina.

[2487] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 287** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 4-(2-clorofenil)-1-(2-metoxitiltilo)-1*H*-pirazol. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{20}FN_5O$, 389,17; *m/z* encontrado, 390,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,65 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H).

Ejemplo 870

[2488]

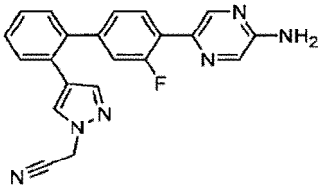


5-{3-Fluoro-2'-[1*H*-pirazol-4-il}bifenil-4-il]pirazin-2-amina.

[2489] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 4-bromo-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butil en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}FN_5$, 331,12; *m/z* encontrado, 332,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,77 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (s, 1H). 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44-7,31 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,71 (s, 2H).

Ejemplo 871

[2490]

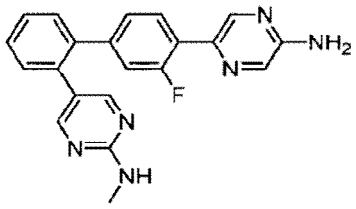


4-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1*H*-pirazol-1-il}acetonitril.

[2491] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 287** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-(4-(2-clorofenil)-1*H*-pirazol-1-il)acetonitril. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{15}FN_6$, 370,13; *m/z* encontrado, 370,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,15- 7,09 (m, 2H), 6,72 (s, 2H), 5,42 (s, 2H).

Ejemplo 872

[2492]

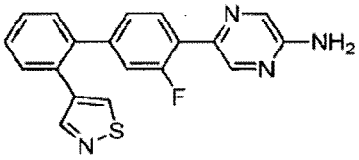


5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-*N*-metilpirimidin-2-amina.

[2493] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 5-bromo-N-metilpirimidin-2-amina en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}FN_6$, 372,15; *m/z* encontrado, 373,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,09 - 8,06 (m, 3H), 7,85- 7,81 (m, 1H), 7,55- 7,44 (m, 4H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 2,90 (s, 3H).

Ejemplo 873

[2494]

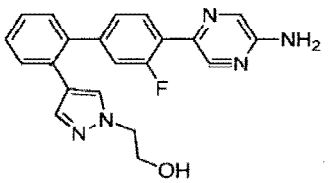


5-{3-Fluoro-2'-isotiazol-4-ilbifenil-4-il)pirazin-2-amina.

[2495] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 287** usando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 4-(2-clorofenil)isotiazol. MS (ESI): masa calc. para C_1 $9H_{13}FN_4S$, 348,08; *m/z* encontrado, 349,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (d. *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 4H), 7,03 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 12,1, 1,6 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H).

Ejemplo 874

[2496]



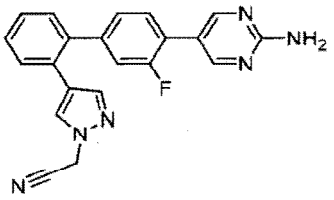
2-{4-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1*H*-pirazol-1-il}etanol.

[2497] El compuesto del título se preparó utilizando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 287** utilizando 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina y 2-(4-(2-clorofenil)-1*H*-pirazol-1-il)etanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}FN_5O$, 375,15; *m/z* encontrado, 376,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 - 8,35 (m, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m,

1H), 7,34-7,33 (m, 2H), 7,15- 7,11 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,84 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,04 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,66 - 3,62 (m, 2H).

Ejemplo 875

[2498]

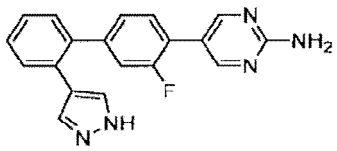


{4-[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1*H*-pirazol-1-il}acetonitril.

[2499] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 287** usando 2-(4-(2-clorofenil)-1*H*-pirazol-1-il)acetonitril. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{15}FN_6$, 370,13; *m/z* encontrado, 371,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 3H), 7,48 - 7,31 (m, 4H), 7,16 (dd, *J* = 11,8, 1,3) Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 5,43 (s, 2H).

Ejemplo 876

[2500]

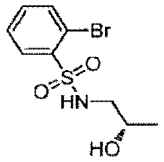


5-{3-Fluoro-2'-(1*H*-pirazol-4-il)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina.

[2501] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 838** utilizando 4-bromo-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butil en el Paso A y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) pirimetin-2-amina en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}FN_5$, 331,12; *m/z* encontrado, 332,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,79 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,60 - 7,47 (m, 3H), 7,45- 7,39 (m, 1H), 7 39 - 7,30 (m, 2H), 7,26 - 7,07 (m, 3H), 6,91 (s, 2H).

Intermedio JM

[2502]

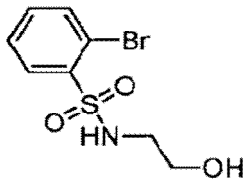


(*S*)-2-Bromo-*N*-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida

[2503] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** usando (*S*)-1-aminopropan-2-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_9H_{12}BrNO_3S$, 292,97; *m/z* encontrado, 294,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,98 - 3,78 (m, 1H), 3,02 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 13,0, 8,1 Hz, 1H), 2,01 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Intermedio JN

[2504]

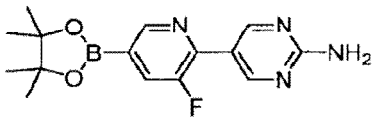


2-Bromo-*N*-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida

[2505] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Intermedio AU** que usa 2-aminoetanol. MS (ESI): masa calc. para $C_8H_{10}BrNO_3S$, 278,96; *m/z* encontrado, 279,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 - 8,11 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 5,79 - 5,66 (t, *J* = 5,7Hz, 1H), 3,73-3,65 (dd, *J* = 5,6,4.6Hz, 2H), 3,13-3,03 (ddd, *J* = 6,0,5,1, 4,4Hz, 2H), 2, 22-2,10 (s, 1H).

Intermedio JO

[2506]



5-{3-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina.

Paso A: 5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirimidin-2-amina.

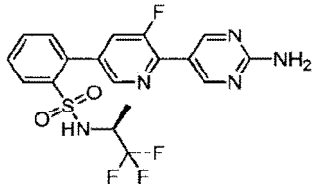
[2507] Una solución que consiste en (2-aminopirimidin-5-il)ácido borónico (3,4 g, 25 mmol), 2-bromo-5-cloro-3-fiuoropiridin (5,4 g, 25 mmol), acetato de paladio(II). La mezcla de 1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno/fosfato de potasio (1,1 g, 1,0 mmol), Na_2CO_3 (122 mL, 245 mmol, 2 M) y THF (122 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, el THF se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (200 mL). Los extractos orgánicos se aislaron y la mezcla acuosa se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad y se trituraron con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (5,5 g, 44%). MS (ESI): masa calc. para $C_9H_6ClFN_4$, 224,03; *m/z* encontrado, 225,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 8,57 (m, 1H), 8,18 (dd, *J* = 11,1, 2,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H).

Paso B: 5-(3-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina

[2508] A un matraz de fondo redondo de 200 mL se agregaron una barra agitadora, 5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirimidin-2-amina (2,4 g, 11 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,4 g, 13 mmol), cloro (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil) (2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (161 mg, 0,214 mmol), KOAc (3,1 g, 32 mmol) y 1,4-dioxano (100 mL). El matraz se equipó con un septo, se roció con N_2 durante 10 min y se calentó a 80ºC durante 5 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró a través de un embudo Büchner. El papel de filtro se lavó con CH_2Cl_2 (50 mL) y el filtrado se concentró directamente sobre sílice y se sometió a FCC para dar el compuesto del título (2,4 g, 71%). $C_{15}H_{18}BFN_4O_2$, 316,15; *m/z* encontrado, 235,0 $[M\text{-pinaCOl}]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 8,64-8,59 (m, 1H), 7,80 (dd, *J* = 11,7, 1,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 1,32 (s, 12H).

Ejemplo 877

[2509]

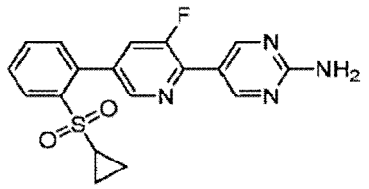


2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluorobifenil-3-il]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bencenosulfonamida como la sal de hidrocloruro.

[2510] Una mezcla de 5-(3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (420 mg, 1,32 mmol), (*S*)-2-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonamida (480 mg, 1,46 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (100 mg, 10%), THF (4 mL) y K_3PO_4 acuoso (0,5 M, 4 mL) en un tubo sellado de 25 ml se rociaron con N_2 durante 10 minutos y luego se agitaron a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (35 mL) y se lavó con agua (3 x 10 mL). La fase orgánica se aisló y se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a sequedad y el residuo resultante se purificó por HPLC prep. Para dar el compuesto del título (35 mg de clorhidrato, 6%). MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{15}F_4N_5O_2S$, 441,09; *m/z* encontrado 442,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,81 - 7,66 (m, 3H), 7,44 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 878

[2511]

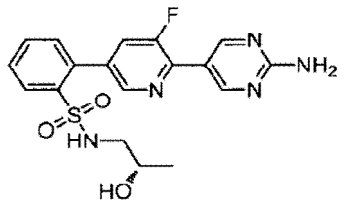


2-{5-[2-(Ciclopropilsulfonil)fenil]-3-fluoropiridin-2-il}pirimidin-2-amina.

[2512] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 877** usando 1-bromo-2-(ciclopropilsulfonil)benceno. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{15}FN_4O_2S$, 370,09; *m/z* encontrado, 371,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 2H), 9,03 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 1,04-0,95 (m, 2H), 0,95- 0,88 (m, 2 H).

Ejemplo 879

[2513]

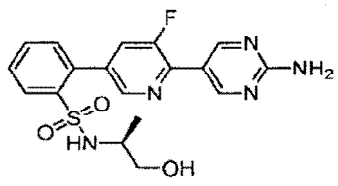


2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida.

[2514] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 877** usando (*S*)-2-bromo-N-(2-hidroxipropil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{18}FN_5O_3S$, 403,11: m/z encontrado, 404,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (s, 2H), 8,61 - 8,53 (m, 1H), 8,09 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 11,8, 1,7 Hz, 1H), 7,80 - 7,59 (m, 2H), 7,47 (dd, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 3,76 - 3,61 (m, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 880

[2515]

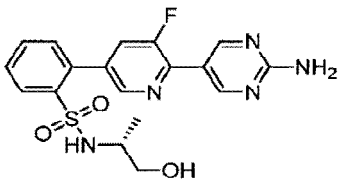


2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida.

[2516] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 877** usando (*S*)-2-bromo-N-(1-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{18}FN_5O_3S$, 403,11; *m/z* encontrado, 404,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 9,24 (s, 2H), 8,57 - 8,56 (m, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 12,0, 1,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,61 (m, 2H), 7,45 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 1,05 (d, J) = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 881

[2517]

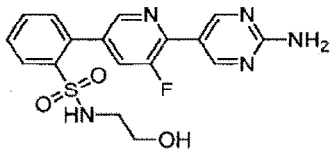


2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida.

[2518] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 877** usando (*R*)-2-bromo-N-(1-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{18}FN_5O_3S$, 403,11; *m/z* encontrado, 404,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (s, 2H), 8,57 - 8,56 (m, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 12,0, 1,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,61 (m, 2H), 7,45 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 1,05 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 882

[2519]

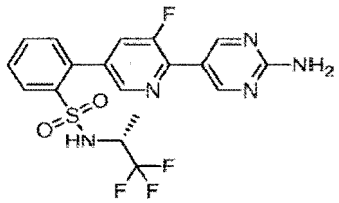


2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-*N*-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida.

[2520] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 877** utilizando 2-bromo-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{16}FN_5O_3S$, 389,10; *m/z* encontrado, 390,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9,23 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 7,75- 7,64 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,49 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,95 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H).

Ejemplo 883

[2521]

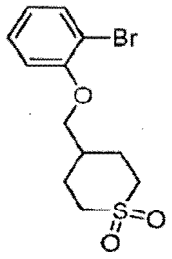


2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bencenosulfonamida.

[2522] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 877** usando (*R*)-2-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonamida. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{15}F_4N_5O_2S$, 441,09; *m/z* encontrado, 442,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,08 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,14 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,77 - 7,63 (m, 3H), 7,44 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Intermedio JP

[2523]



4-((2-Bromofenoxi)metil)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido

Paso A: 4-((2-Bromofenoxi)metil)tetrahidro-2*H*-tiopiran.

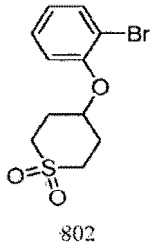
[2524] A una solución que consiste en 1-bromo-2-fluorobenceno (1,3 g, 7,4 mmol) y DMF (10 mL) se agregaron (tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metanol (1,0 g, 7,4 mmol), NaH (0,6 g, 14,9 mmol) a 0ºC. Luego la mezcla se agitó a 60 °C bajo N_2 durante la noche. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etil (3 X 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso B: 4-((2-Bromofenoxi)-metil)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido.

[2525] A una solución a 0 °C que consiste en 4-((2-bromofenoxi)metil)tetrahidro-2*H*-tiopiran y CH_2Cl_2 (15 mL) se añadió lentamente ácido meta-cloroperoxibenzoico (3,4 g, 14,9 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante toda la noche, luego se diluyó con $Na_2S_2O_3$ (20 mL, 10% ac.) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto bruto se recristalizó en acetato de etil para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 67%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (dd, *J* = 8,2, 1,6, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 6,86 (dd, *J* = 7,5, 6,6, 2H), 3,92 (d, *J* = 5,8, 2H), 3,23 - 3,12 (m, 2H), 3,05 (dd, *J* = 17,5, 8,9, 2H), 2,37 (d, *J* = 11,2, 2H), 2,09 (m, 3H).

JQ intermedio

[2526]



802

4-(2-Bromofenoxi)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido

Paso A: 4-(2-bromofenoxi)tetrahidro-2*H*-tiopiran.

[2527] A una solución de 0 °C que consiste en 1-bromo-2-fluorobenceno (1,3 g, 7,5 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió tetahidro-2*H*-tiopiran-4-ol (740 mg, 6,3 mmol) y NaH (750 mg, 18,8 mmol). La mezcla se agitó a 60ºC bajo una atmósfera de N_2. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etil (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

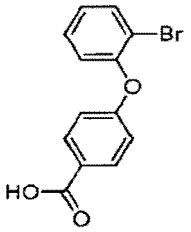
Paso B: 4-(2-Bromofenoxi)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido.

[2528] A una solución a 0 °C que consistía en 4-(2-bromofenoxi)tetrahidro-2*H*-tiopiran y CH_2Cl_2 (20 mL), se añadió lentamente ácido meta-cloroperoxibenzoico (3,7 g, 16,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante la noche. Después de ese tiempo, la mezcla se diluyó con $Na_2S_2O_3$ (20 mL, 10% ac.), Se basificó con NaOH (2 *N*) a pH = 8 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad y el residuo resultante se purificó mediante FCC para dar el compuesto del título (650 mg, 38%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 - 7,56 (m, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 6,98 - 6,85 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 3,62-3,46 (m, 2H), 2,97 - 2,87 (m, 2H), 2,52-2,43 (m, 2H), 2,41 - 2,34 (m, 2H).

Intermedio JR

[2529]



4-(2-Bromofenoxi)ácido benzoico

Paso A: 4-(2-Bromofenoxi)benzoato de metil.

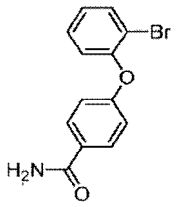
[2530] Una mezcla de 4-fluorobenzoato de metil (3,0 g, 19,5 mmol), 2-bromofenol (6,7 g, 39 mmol), CS_2CO_3 (12,7 g, 39 mmol) y DMSO (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 36 h., y luego se diluye con agua (30 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo bruto se purificó mediante FCC para dar el compuesto del título (3,6 g, 60%).

Paso B: 4-(2-Bromofenoxi)ácido benzoico.

[2531] A una solución que consistía en 4-(2-bromofenoxi)benzoato de metil (3,5 g, 11,4 mmol), MeOH (30 mL) y agua (10 mL) se añadió NaOH (910 mg, 22,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h a TA. El MeOH se eliminó por evaporación y la mezcla resultante se acidificó con HCl (1 *N*) a pH = 7. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,9 g, 87%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_9BrO_3$, 291,97; *m/z* encontrado, 293,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 6,98 - 6,85 (m, 2H).

Intermedio JS

[2532]

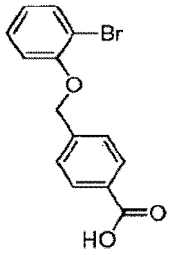


4-(2-Bromofenoxi)benzamida

[2533] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se agregaron $SOCl_2$ (20 mL, 276 mmol) seguido de 4-(2-bromofenoxi)ácido benzoico (1,8 g, 6,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en THF (30 mL) y se trató con NH_4OH (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego se concentró a sequedad para dar un residuo sólido. El residuo resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar El compuesto del título que se usó sin más purificación (1,4 g, 78%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92-7,84 (m, 3H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

Intermedio JT

[2534]



4-((2-Bromofenoxi)metil)ácido benzoico

Paso A: 4-((2-Bromofenoxi)metil)benzoato de metil.

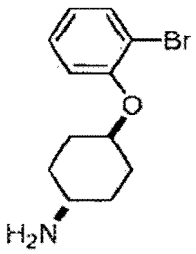
[2535] A un tubo de reacción de 10 ml equipado con condensador de reflujo, bajo N_2, se agregaron 2-bromofenol (1,5 g, 8,6 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metil (2,0 g, 8,6 mmol), K_2CO_3 (2,4 g, 17,3 mmol) y MeCN (5 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h antes de enfriarse a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (30 mL) y la mezcla resultante se filtró y luego se lavó con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad y el residuo se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 90%).

Paso B: 4-((2-Bromofenoxi)metil)ácido benzoico.

[2536] A un matraz de fondo redondo de 150 mL, bajo una atmósfera de N_2, se añadieron metil 4-((2-bromofenoxi)metil)benzoato (2,5 g. 7,8 mmol), NaOH (0,6 g, 15,6 mmol) y MeOH (50 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Después de ese tiempo, se añadió agua (50 mL) y la mezcla se concentró al vacío para eliminar el MeOH. La mezcla acuosa se ajustó a pH = 4 con 1 M HCl, lo que dio como resultado la formación de un sólido que se recogió por filtración. El sólido se secó al vacío para obtener el compuesto del título (2,2 g, 92%). MS (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{11}BrO_3$, 305,99; *m/z* encontrado, 328,2 $[M+Na]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,94 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,1, 2H), 7,61 - 7,48 (m, 3H), 7,35- 7,28 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,3, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,28 (s, 2H).

Intermedio JU

[2537]

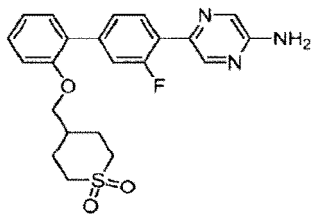


trans 4-(2-Bromofenoxi)ciclohexanamina

[2538] A un matraz de fondo redondo de 150 ml equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de N_2, se agregaron *trans*-4-aminociclohexanol (2,3 g, 20 mmol), NaH (2,4 g, 60% de pureza, 60 mmol) y DMF (25 mL) a 0 °C. Después de 1 h, se añadió 1-bromo-2-fluorobenceno (2,051 mL, 19,97 mmol) a la solución. La mezcla resultante se calentó a 60ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con H_2O (2 mL) y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó usando FCC para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 33,4%). MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{16}BrNO$, 269,04; *m/z* encontrado, 269,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DM SO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,32-7.24 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,88 - 6,81 (m, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 1H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,50 - 1,34 (m, 4H).

Ejemplo 884

[2539]

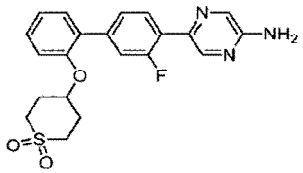


5-{2'-[(1,1-Dioxidotetrahido-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.

[2540] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 88 utilizando 4-((2-bromofenoxi)metil)tetrahidro-2*H*-tiopiran-1,1-dióxido. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_3O_3S$, 427,14; *m/z* encontrado, 427,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 4H), 7,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 6,67 (s, 2H), 3,94 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H), 3,03 - 3,00 (m, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 3H), 1,79 - 1,73 (m, 2H).

Ejemplo 885

[2541]

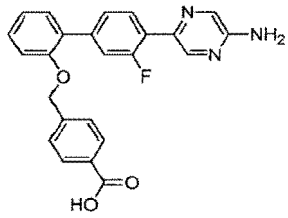


5-{2'-[(1,1-Dioxidotetrahido-2*H*-tiopiran-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.

[2542] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromoplicienoxi)tetrahidro-2*H*-tiopiran) 1,1-dióxido. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_3O_3S$, 413,12; *m/z* encontrado, 413,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95- 7,91 (m, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 4H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,82-4,67 (m, 1H), 3,09 - 3,06 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,19 - 2,15 (m, 4H).

Ejemplo 886

[2543]

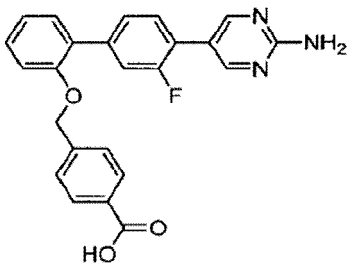


4-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}metil)ácido benzoico.

[2544] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-((2-bromofenoxi)metil)ácido benzoico. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{18}FN_3O_3$, 415,13; *m/z* encontrado, 415,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,06 - 7,03 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,13 (s, 2H).

Ejemplo 887

[2545]

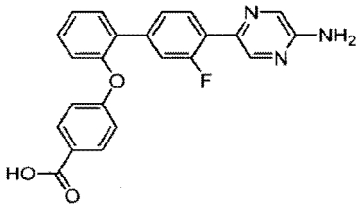


4-({[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}metil)ácido benzoico.

[2546] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-((2-bromofenoxi)metil)ácido benzoico y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{18}FN_3O_3$, 415,13; *m/z* encontrado, 415,9 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 6,85 (s, 2H), 5,14 (s, 2H).

Ejemplo 888

[2547]

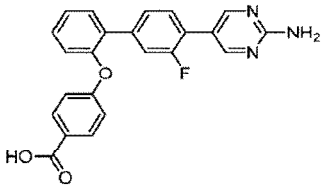


4-{[4'-(5-Aminopirazin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}ácido benzoico.

[2548] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofenoxi)ácido benzoico. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{16}FN_3O_3$, 401,12; *m/z* encontrado, 402,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 3H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 3H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 2H), 6,67 (s, 2H).

Ejemplo 889

[2549]

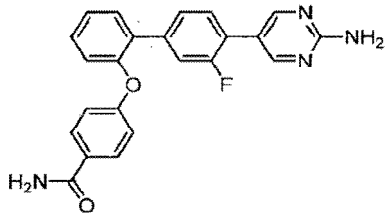


4-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}ácido benzoico.

[2550] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando 4-(2-bromofenoxi)ácido benzoico y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{16}FN_3O_3$, 401,12; *m/z* encontrado, 401,9 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45-8,39 (m, 2H), 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,61 - 7,58 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 2H), 6,86 (s, 2H).

Ejemplo 890

[2551]

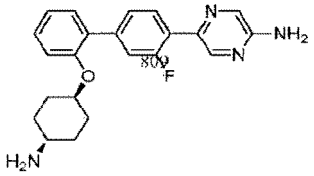


4-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}benzamida.

[2552] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** usando 4-(2-bromofenoxi)benzamida y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{17}FN_4O_2$, 400,13; *m/z* encontrado, 400,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 2H), 7,88 - 7,79 (m, 3H), 7,62-7,50 (m, 2H), 7,48 - 7,38 (m, 3H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (s, 2H).

Ejemplo 891

[2553]

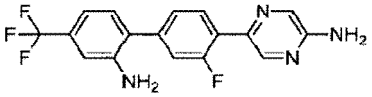


5-{2'-[(*trans*-4-Aminociclohexil)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.

[2554] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 88** utilizando trans 4-(2-bromofenoxi)ciclohexanamina. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_4O$, 378,19; *m/z* encontrado, 379,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 3H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,05- 6,98 (m, 1H), 6,67 (s, 2H), 4,34-4,24 (m, 1H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 1,89 - 1,83 (m, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 4H).

Ejemplo 892

[2555]

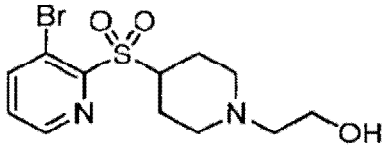


5-[2'-Amino-3-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.

[2556] El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el **Ejemplo 1** usando 2-bromo-5-(trifluorometil)anilina. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{12}F_4N_4$, 348,10; *m/z* encontrado, 349,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 - 8,57 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 3H), 7,08 - 7,05 (m, 1H), 7,01 - 6,99 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,00 (s, 2H).

Intermedio JV

[**2557**]



2-(4-((3-Bromopiridin-2-il)sulfonil)piperidin-1-il)etanol.

Paso A: 4-(3-Bromopiridin-2-iltio)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butil.

[2558] A un matraz de fondo redondo de 250 mL, se agregaron 3-bromopiridin-2-tiol (3,0 g, 16 mmol), 4-bromo de *terc*-butil. 1-carboxilato de piperidin (5,0 g, 19 mmol), K_2CO_3 (4,3 g, 31 moles) y DMF (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 g y luego se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC para dar el compuesto del título (3,2 g, pureza del 54%). MS (ESI): masa calcd, para $C_{15}H_{21}BrN_2O_2S$, 372,05; *m/z* encontrado, 373,1 $[M+H]^+$.

Paso B: 4-(3-Bromopiridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butil.

[2559] A un matraz de fondo redondo de 250 mL, se añadió 4-(3-bromopiridin-2-iltio)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butil (3,0 g, 8,0 mmol, pureza del 54%), $NaIO_4$ (5,0 g, 24,0). mmol), $RuCl_3$ (10 mg, 0,05 mmol) y H_2O/DCM/CH_3CN (15 mL/15 mL/15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron a sequedad y el residuo resultante se purificó por FCC para dar el compuesto del título (1,61 g, 50%). MS (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{21}BrN_2O_4S$, 404,04; *m/z* encontrado, 405,3 $[M+H]^+$.

Paso C: Clorhidrato de 3-bromo-2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridin.

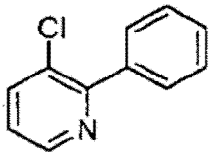
[2560] A un matraz de fondo redondo de 100 mL, se añadió 4-(3-bromopiridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butil (242 mg, 0,6 mmol), MeOH (20 mL) y HCl. (4 mL, 6N en EtOH). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (210 mg) que se usó sin más purificación. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{14}BrClN_2O_2S$, 303,99; *m/z* encontrado, 304,4 $[M+H]^+$.

Paso D: 2-(4-(3-Bromopiridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-il)etanol.

[2561] A un matraz de fondo redondo de 100 mL, se agregaron clorhidrato de 3-bromo-2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridin (500 mg, 1,47 mmol), 1-bromoetan-2-ol (204 mg, 1,5 mmol), K_2CO_3 (304 mg, 2,2 mmol) y CH_3CN (20 mL). La mezcla se agitó a 60ºC durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad y el residuo resultante se purificó por FCC para dar el compuesto del título (370 mg, 69%). MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{17}BrN_2O_3S$, 348,01; *m/z* encontrado, 349,3 $[M+H]^+$.

Intermedio JW

[2562]

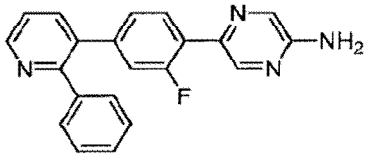


3-Cloro-2-fenilpiridin

[2563] A un vial de microondas se añadieron ácido fenilborónico (76 mg, 0,62 mmol), 2-bromo-3-cloropiridin (100 mg, 0,52 mmol), Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2 (20 mg, 0,025 mmol), acetonitril (2,0 mL) y $NaHCO_3$ sat. ac. (1,5 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla bifásica durante 2 minutos antes de sellar el vial. El recipiente de reacción se colocó en el microondas y se calentó a 110ºC durante 1,5 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etil (50 mL), se lavó con agua (1 x 25 mL) y salmuera (1 x 25 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El residuo resultante se sometió a HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 49%). MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_8ClN$, 189,03; *m/z* encontrado, 190,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 893

[2564]

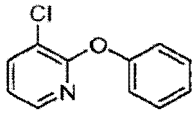


5-[2-Fluoro-4-(2-fenilpiridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina

[2565] El compuesto tivo se preparó de una manera similar a la descrita en el Paso B del **Ejemplo 838** utilizando 3-cloro-2-fenilpiridin y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{15}FN_4$, 342,13; *m/z* encontrado, 343,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 7,90 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,55- 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,26 (m, 5H), 7,16 (dd, *J* = 11,9, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H).

Intermedio JX

[2566]

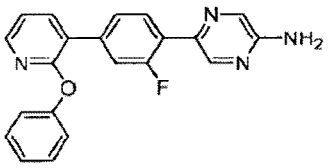


3-Cloro-2-fenoxipiridin

[2567] A un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno se agregaron 2-bromo-3-cloropiridin (250 mg, 1,3 mmol), fenol (145 mg, 1,5 mmol), carbonato de cesio (502 mg, 1,5 mmol) y DMSO (5 mL). La mezcla se calentó luego a 60ºC durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió luego a TA, se diluyó con acetato de etil (100 mL) y se lavó con una solución sat. ac. $NaHCO_3$ (1 x 75 mL), agua (1 x 75 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El residuo resultante se purificó luego por FCC para proporcionar el compuesto del título (205 mg, 77%). MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_8ClNO$, 189,03; *m/z* encontrado, 190,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 894

[2568]

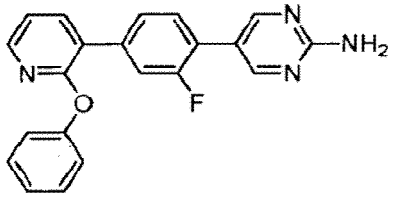


5-[2-Fluoro-4-(2-fenoxipiridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina

[2569] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Paso B del **Ejemplo 838** utilizando 3-cloro-2-fenoxipiridin y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethy)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{15}FN_4O$, 358,12; *m/z* encontrado, 359,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (dd, *J* = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 2H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,27 (dd, *J* = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 7,24-7,13 (m, 3H), 6,74 (s, 2H).

Ejemplo 895

[2570]

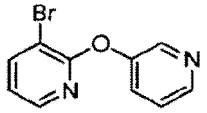


5-[2-Fluoro-4-(2-fenoxipiridin-3-il)fenil]pirimidin-2-amina.

[2571] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Paso B del **Ejemplo 838** usando 3-cloro-2-fenoxipiridin y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{15}FN_4O$, 358,12; *m/z* fuente d, 359,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 8,14 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 3H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,30 - 7,13 (m, 4H), 6,93 (s, 2H).

Intermedio JY

[2572]

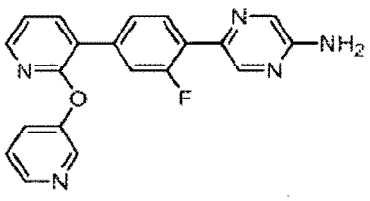


3-Bromo-2-(piridin-3-iloxi)piridin

[2573] A un vial de tornillo se le añadió 3-bromo-2-cloropiridin (250 mg, 1,3 mmol), 3-hidroxi piridin (150 mg, 1,6 mmol), carbonato de cesio (510 mg, 1,6 mmol) y DMSO (5,0 mL). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 60ºC durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etil (2 3 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 X 50 mL) y salmuera (1 X 50 mL). Los extractos orgánicos se concentraron a sequedad y se purificaron mediante FCC para proporcionar el compuesto del título (214 mg, 66%). MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_7BrN_2O$, 249,97; *m/z* encontrado, 250,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 896

[2574]

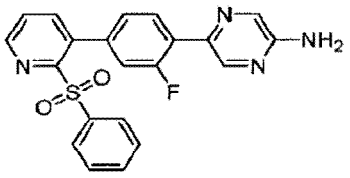


5-{2-Fluoro-4-[2-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina.

[2575] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(piridin-3-iloxi)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{14}FN_5O$, 359,12; *m/z* encontrado, 360,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,44 (dd, *J* = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,45- 8,35 (m, 1H), 8,14 (dd, *J* = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 2H), 7, 81 - 7,92 (m, 1H), 7,74-7.62 (m, 3H), 7,48 (dd, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,5, 4,9 Hz, 1H).

Ejemplo 897

[2576]

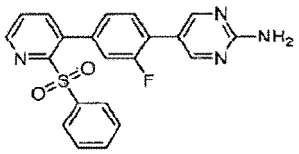


5-{2-Fluoro-4-[2-(fenilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina.

[2577] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(fenilsulfonil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{15}FN_4O_2S$, 406,09; *m/z* encontrado, 406,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,74-7,64 (m, 4H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 12,0, 1,6 Hz, 1H).

Ejemplo 898

[2578]



5-{2-Fluoro-4-[2-(fenilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina.

Paso A: 3-Bromo-2-(feniltio)piridin.

[2579] El intermedio se preparó de una manera similar a la del intermedio JZ usando tiofenol. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_8BrNS$ 264,96, *m/z* encontrado 265,8 $[M+H]^+$.

Paso B: 3-Bromo-2-(fenisulfonil)piridin.

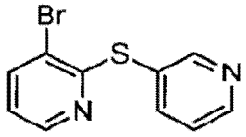
[2580] El intermedio se preparó de una manera similar a la descrita en el Paso B del Intermedio JV utilizando 3-bromo-2-(feniltio)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_8BrNO_2S$ 296,95, *m/z* encontrado 298,1 $[M+H]^+$.

Paso C: 5-{2-Fluoro-4-[2-(fenilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina.

[2581] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(fenilsulfonil)piridin y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{15}FN_4O_2S$, 406,09; *m/z* encontrado, 407,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (s, 2H), 8,62 (dd, *J* = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 2H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 2H).

Intermedio JZ

[2582]

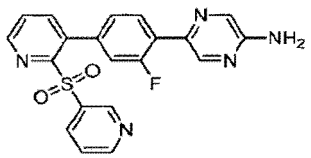


3-Bromo-2-(piridin-3-iltio)piridin

[2583] A un matraz de fondo redondo de 100 ml se agregaron 3-bromo-2-cloropiridin (500 mg, 2,6 mmol), piridin-3-tiol (291 mg, 2,6 mmol), CS_2CO_3 (2,4 g, 7,8 mmol) y DMSO (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100ºC durante 5 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad y el residuo resultante se purificó por FCC para dar el compuesto del título (400 mg, 58%). MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_7BrN_2S$, 265,95; *m/z* encontrado, 267,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 899

[2584]



5-{2-Fluoro-4-[2-(piridin-3-ilsulfonil]fenil}piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina.

Paso A: 3-Bromo-2-(piridin-3-ilsulfonil)piridin.

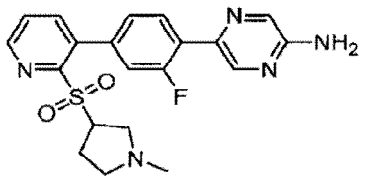
[2585] El intermedio se preparó de una manera similar a la descrita en el Paso B del **Intermedio JV** utilizando 3-bromo-2-(piridin-3-iltio)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_7BrN_2O_2S$, 297,94, *m/z* encontrado 298,6 $[M+H]^+$.

Paso B: 5-{2-Fluoro-4-[2-(piridin-3-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina.

[2586] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(piridin-3-ilsulfonil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{14}FN_5O_2S$, 407,09; *m/z* encontrado, 408,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (dd, *J* = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 8,81 (dd, *J* = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,56 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 1H), 8,48 - 8,42 (m, 1H), 8,21 - 8,18 (m, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,70 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 2H).

Ejemplo 900

[2587]



5-{2-Fluoro-4-{2-[(1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina.

Paso A: 3-(3-Bromopiridin-2-iltio)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butil.

[2588] El intermedio se preparó de una manera similar a la descrita en el Paso A del **Intermedio JV** utilizando 3-bromopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butil. MS (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{19}BrN_2O_2S$ 358,04, *m/z* encontrado 381,0 $[M+Na]^+$.

Paso B: 3-(3-Bromopiridin-2-ilsulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butil.

[2589] El intermedio se preparó de manera similar a la descrita en el Paso B del **Intermedio JV** utilizando 3-(3-bromopiridin-2-iltio)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butil. MS (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{19}BrN_2O_4S$, 390,02, *m/z* encontrado 335,0 $[M-Me3C]^+$.

Paso C: 3-Bromo-2-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piridin.

[2590] A un matraz de fondo redondo de 100 mL, se añadió 3-(3-bromopiridin-2-yisulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butil (1,8 g, 4,2 mmol) y DCM (20 mL). Luego se añadió una solución de HCl (20 mL, 6 *N* en EtOH) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de concentración hasta sequedad. El residuo se diluyó con una solución $NaHCO_3$ sat. ac. (50 mL) y se extrajo con DCM (6 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1 g, 83%). MS (ESI): masa calc. para $C_9H_{11}BrN_2O_2S$, 289,97, *m/z* encontrado 291,0 $[M+H]^+$.

Paso D: 3-Bromo-2-(1-metilpirrolidin-3-ilsulfonil)piridin.

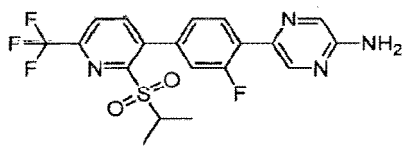
[2591] A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 3-bromo-2-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piridin (1,0 g, 3,4 mmol) y DCM (20 mL). Una solución acuosa de formaldehído (37%, 280 mg, 10,3 mmol), ACOH (0,5 mL) y $NaBH(ACO)_3$, (2,2 g, 10,3 mmol) luego se agregaron. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC para dar el compuesto del título (240 mg, 23%). MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{13}BrN_2O_2S$, 303,99, *m/z* encontrado 305,0 $[M+H]^+$.

Paso E: 5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina.

[2592] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(1-metilpirrolidin-3-ilsulfonil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_5O_2S$, 413,13; *m/z* encontrado, 414,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 4,89 - 4,85 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 3,63 - 3,59 (m, 1H), 3,29 - 3,24 (m, 1H), 3,05- 2,98 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,77 - 2,58 (m, 2H).

Ejemplo 901

[2593]



5-{2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina

Paso A: 3-Bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-tiol.

[2594] A un matraz de fondo redondo de 100 mL, se agregaron 3-bromo-2-cloro-6-(trifluorometil)piridin (1,0 g, 3,8 mmol), $Na_2S•9H_2O$ (2,8 g, 11,5 mmol) y DMSO (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100ºC durante 48 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Paso B: 3-bromo-2-(iso-propiltio)-6-(trifluorometil)piridin.

[2595] El intermedio se preparó de una manera similar a la descrita en el Paso A del **Intermedio JV** utilizando 3-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-tiol y 2-bromopropan. MS (ESI): masa calc. para $C_9H_9BrF_3NS$, 298,96; *m/z* encontrado, 300,0 $[M+H]^+$.

Paso C: 3-Bromo-2-(iso-propilsulfonil)-6-(trifluorometil)piridin.

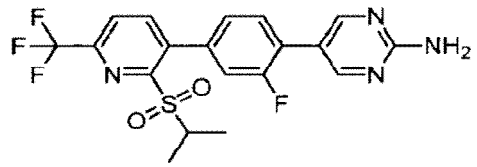
[2596] El intermedio se preparó de una manera similar a la descrita en el Paso B del **Intermedio JV** utilizando 3-bromo-2-(isopropiltio)-6-(trifluorometil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_9H_9BrF_3NO_2S$, 330,95; *m/z* encontrado, 331,9 $[M+H]^+$.

Paso D: 5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina.

[2597] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(isopropilsulfonil)-6-(trifluorometil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}F_4N_4O_2S$, 440,09; *m/z* encontrado, 441,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,33 - 8,25 (m, 2H), 8,22-8,18 (m, 2H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 4,37 - 4,17 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 902

[2598]

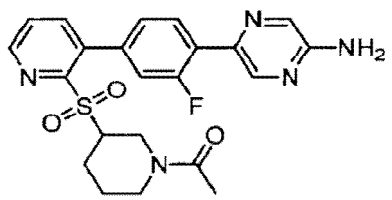


5-{2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}fenil)pirimidin-2-amina

[2599] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(isopropilsulfonil)-6-(trifluorometil)piridin y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}F_4N_4O_2S$, 440,09; *m/z* encontrado, 441,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 2H), 8,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 903

[2600]



5-(4-{2-[(1-Acetilpiperidin-3-il)sulfonil]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina

Paso A: 3-(3-Bromopiridin-2-iltio)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butil.

[2601] A un matraz de fondo redondo de 250 mL, se añadió 3-bromopiridin-2-tiol (1,0 g, 5,3 mmol), 3-(tosiloxi)ciclohexanocarboxilato de *terc*-butil (1,2 g, 3,7 mmol), K_2CO_3 (720 mg, 5,3 mmol) y DMF (15 mL). La mezcla

de reacción se agitó a 60ºC durante 16 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a sequedad y se purificó por FCC para dar el compuesto del título (300 mg, pureza del 21%). MS (ESI): masa calc. para, $C_{15}H_{21}BrN_2O_2S$, 372,05; *m/z* encontrado, 373,1 $[M+H]^+$.

Paso B: 3-(3-Bromopiridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butil.

[2602] El intermedio se preparó de una manera similar a la descrita en el Paso B del **Intermedio JV** usando 3-(3-bromopiridin-2-iltio)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butil. MS (ESI): masa calc. para, $C_{15}H_{21}BrN_2O_4S$, 404,04; *m/z* encontrado, 405,1 $[M+H]^+$.

Paso C: 3-Bromo-2-(piperidin-3-ilsulfonil)piridin.

[2603] El intermedio se preparó de una manera similar a la descrita en el Paso C del **Intermedio JV** usando 3-(3-bromopiridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butil. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{13}BrN_2O_2S$, 303,99; *m/z* encontrado, 305,0 $[M+H]^+$.

Paso D: 1-(3-(3-Bromopiridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-il)etanona.

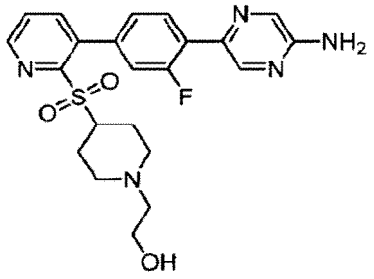
[2604] A un matraz de fondo redondo de 100 ml se agregaron clorhidrato de 3-bromo-2-(piperidin-3-ilsulfonil)piridin (150 mg, 0,44 mmol), cloruro de acetil (52 mg, 0,66 mmol), CH_2Cl_2 (20 mL)) y Et_3N (90 mg, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se neutralizó a pH = 7 mediante la adición de una $NaHCO_3$ solución sat. ac. y se extrae con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (160 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{15}BrN_2O_3S$, 346.00; *m/z* encontrado, 346,9 $[M+H]^+$.

Paso E: 5-(4-{2-[(1-Acetilpiperidin-3-il)sulfonil]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina.

[2605] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** usando 1-(3-(3-bromopiridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-il)etanona. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_3S$, 455,14; *m/z* encontrado, 455,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,69 - 8,58 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 - 8,11 (m, 1H), 8,03 (dd, *J* = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 4,67 - 3,78 (m, 3H), 3,58 - 3,17 (m, 1H), 3,07 - 2,92 (m, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,13 (m, 3H), 1,99 - 1,78 (m, 2H), 1,68 - 1,50 (m, 1H).

Ejemplo 904

[2606]

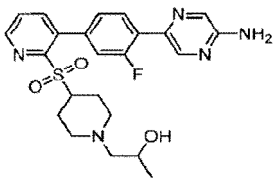


2-[4-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}sulfonil)piperidin-1-il]etanol.

[2607] El compuesto del título se reparó de manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 2-(4-(3-bromopiridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-il)etanol. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{24}FN_5O_3S$, 457,16; *m/z* encontrado, 458,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,80 - 8,74 (m, 1H), 8,72 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,20 - 8,11 (m, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 4,56 - 4,42 (m, 1H), 3,96 - 3,72 (m, 4H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,30 - 3,11 (m, 4H), 2,39 - 2,28 (m, 2H), 2,20 - 2,00 (m, 2H).

Ejemplo 905

[2608]



(racémico)-1-[4-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}sulfonil)piperidin-1-il]propan-2-ol.

Paso A: 1-(4-(3-Bromopiridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-il)propan-2-ol.

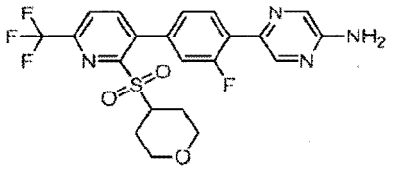
[2609] A un matraz de fondo redondo de 100 ml se agregaron clorhidrato de 3-bromo-2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridin (500 mg, 1,47 mmol), 1-bromopropan-2-ol (204 mg, 1,47 mmol), K_2CO_3 (304 mg, 2,2 mmol) y CH_3CN (20 mL). La mezcla se agitó a 60ºC durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad y el residuo resultante se purificó por FCC para dar el compuesto del título (370 mg, 69%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{19}BrN_2O_3S$, 362,03; *m/z* encontrado, 363,3 $[M+H]^+$.

Paso B: 1-[4-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il) 3-Fluorofenil]piridin-2-il}sulfonil)piperidin-1-il]propan-2-ol.

[2610] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 1-(4-(3-bromopiridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-il)propan-2-ol. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{26}FN_5O_3S$, 471,17; *m/z* encontrado, 472,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,78 - 8,73 (m, 1H), 8,72-8,66 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,79 (dd, *J* = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 4,59 - 4,42 (m, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 1H), 3,79 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,23 - 2,94 (m, 4H), 2,39 - 2,25 (m, 2H), 2,22-2,01 (m, 2H), 1,23 (d, J) = 6,1 Hz, 3H).

Ejemplo 906

[2611]



5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina.

Paso A: 3-Bromo-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iltio)-6-(trifluorometil)piridin.

[2612] El intermedio se preparó de manera similar a la descrita en el Paso A del **Intermedio JV** utilizando 3-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-tiol y 4-bromotetrahidro-2*H*-pirano. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{11}BrF_3NOS$, 340,97; *m/z* encontrado, 342,0 $[M+H]^+$.

Paso B: 3-Bromo-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)piridin.

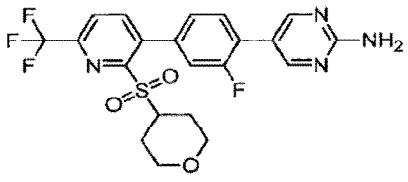
[2613] El intermedio se preparó de una manera similar a la descrita en el Paso B del **Intermedio JV** utilizando 3-bromo-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iltio)-6-(trifluorometil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{11}BrF_3NO_3S_2$, 372,96; *m/z* encontrado, 373,6 $[M+H]^+$.

Paso C: 5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina.

[2614] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** usando 3-bromo-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}F_4N_4O_3S$, 482,10; *m/z* encontrado, 483,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05- 8,01 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 1H), 4,08 - 4,04 (m, 2H), 3,54-3,49 (m, 2H), 1,96 - 1,93 (m, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 2H).

Ejemplo 907

[2615]

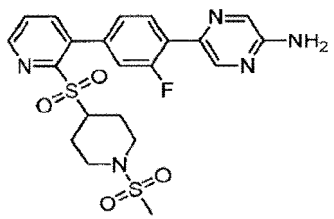


5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina.

[2616] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)piridin y 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}F_4N_4O_3S$, 482,10; *m/z* encontrado, 483,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 8,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 4,39-4.34 (m, 1H), 4,07 - 4,03 (m, 2H), 3,54-3,47 (m, 2H), 1,95- 1,92 (m, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 2H).

Ejemplo 908

[2617]



5-{2-Fluoro-4-[2-{[1-metilsulfonil)piperidin-4-il]sulfonil}piridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina.

Paso A: 3-Bromo-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilsulfonil)piridin.

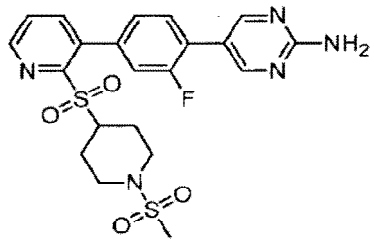
[2618] El intermedio se preparó de una manera similar a la descrita en el paso de **Intermedio JV** usando cloruro de metanosulfonil. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{15}BrN_2O_4S_2$, 381,97; *m/z* encontrado, 382,7 $[M+H]^+$.

Paso B: 5-[2-Fluoro-4-(2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]sulfonil}piridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina.

[2619] El compuesto de título se preparó de una manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 3-bromo-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilsulfonil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_4S_2$, 491,11; *m/z* encontrado, 492,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,15- 8,11 (m, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 5H), 2,11 - 2,08 (m, 2H), 1,83 - 1,73 (m, 2H).

Ejemplo 909

[2620]

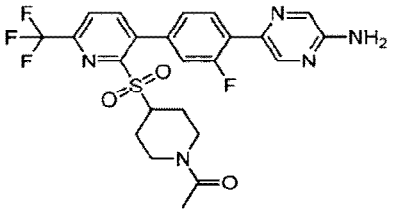


5-{2-Fluoro-4-[2-{[1-metilsulfonil)piperidin-4-il]sulfonil}piridin-3-il)fenil]pirimidin-2-amina.

[2621] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** usando 3-bromo-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilsulfonil)piridin y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_4S_2$, 491,11; *m/z* encontrado, 492,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 2H), 8,76 (dd, *J* = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,44-7,43 (m, 1H), 4,29 - 4,23 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 2H), 2,91 - 2,85 (m, 5H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,83 - 1,72 (m, 2H).

Ejemplo 910

[2622]



5-(4-{2-[(1-Acetilpiperidin-4-il)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina.

Paso A: 1-(4-(3-Bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-il)etanona.

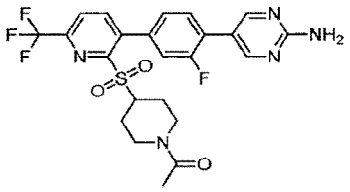
[2623] El intermedio se preparó de una manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 903** usando clorhidrato de 3-bromo-2-(piperidin-4-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)piridin. MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{14}BrF_3N_2O_3S$ 413,99; *m/z* encontrado. 414,6 $[M+H]^+$.

Paso B: 5-(4-{2-[(1-Acetilpiperidin-4-il)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina.

[2624] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** usando 1-(4-(3-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-il)etanona. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{21}F_4N_5O_3S$, 523,13; *m/z* encontrado, 524,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 8,25 - 8,18 (m, 2H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,10 - 4,07 (m, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 2,83 - 2,76 (m, 1H), 2,18 - 2,15 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 4H), 1,81 - 1,75 (m, 1H), 1,73 - 1,59 (m, 1H).

Ejemplo 911

[2625]

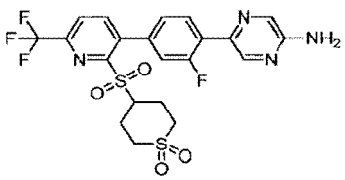


5-(4-{2-[(1-Acetilpiperidin-4-il)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina.

[2626] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** usando 1-(4-(3-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-il)etanona. y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{21}F_4N_5O_3S$, 523,13; *m/z* encontrado, 524,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (s, 2H), 8,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,45- 4,34 (m, 1H), 4,11 - 4,07 (m, 1H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,23 - 2,05 (m, 5H), 1,85- 1,76 (m, 1H), 1,71 - 1,61 (m, 1H).

Ejemplo 912

[2627]



5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina.

Paso A: 4-((3-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-il)tio)tetrahidro-2*H*-tiopiran-1,1-dióxido.

[2628] El intermedio se preparó de manera similar a la descrita en el Paso A del **Intermedio JV** utilizando 3-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-tiol y 4-yodotetrahidro-2*H*-tiopiran-1,1-dióxido. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{11}BrF_3NO_2S_2$, 388,94; *m/z* encontrado, 389,5 $[M+H]^+$.

Paso B: 4-((3-Bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)tetrahidro-2*H*-tiopiran-1,1-dióxido.

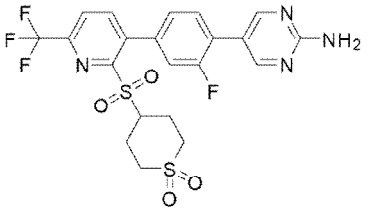
[2629] El intermedio se preparó de una manera similar a la descrita en el Paso B del **Intermedio JV** usando 4-((3-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-il)tio)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{11}BrF_3NO_4S_2$, 420,93; *m/z* encontrado, 421,5 $[M+H]^+$.

Paso C: 5-(4-{2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina.

[2630] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 4-((3-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}F_4N_4O_4S_2$, 530,07; *m/z* encontrado, 531,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42-8,37 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 1H), 7,50 (dd, *J* = 12,1, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 4,33 - 4,27 (m, 1H), 3,41 - 3,3 4 (m, 2H), 3,22-3,19 (m, 2H), 2,38 - 2,35 (m, 2H), 2,13 - 2,04 (m, 2H).

Ejemplo 913

[2631]

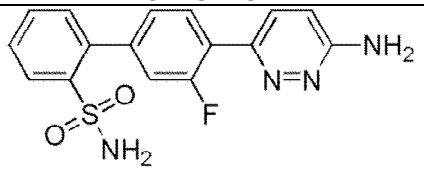
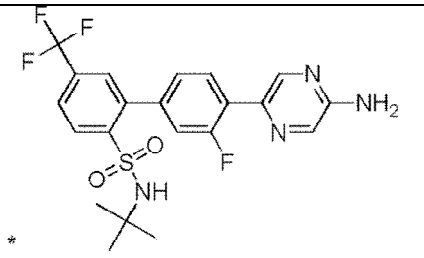


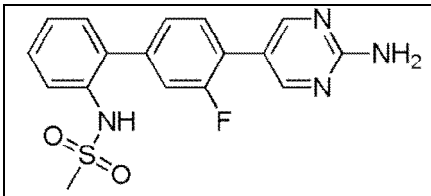
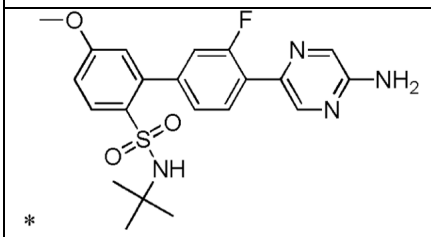
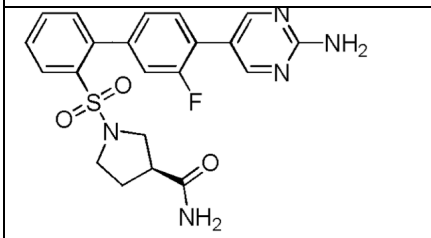
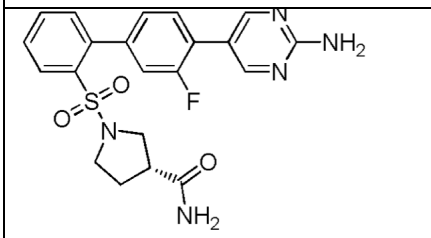
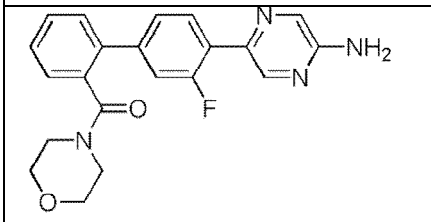
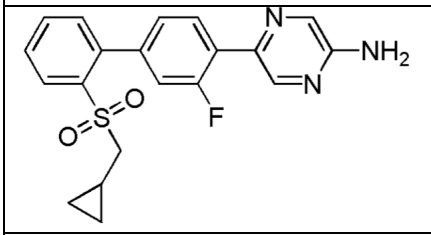
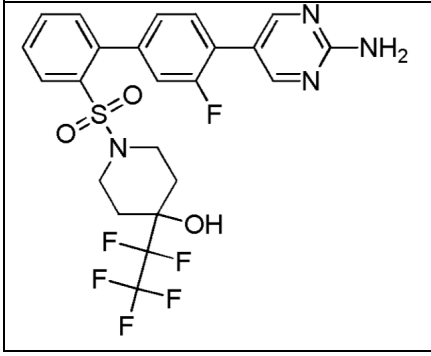
5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]-6-(trifluorometil)piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina.

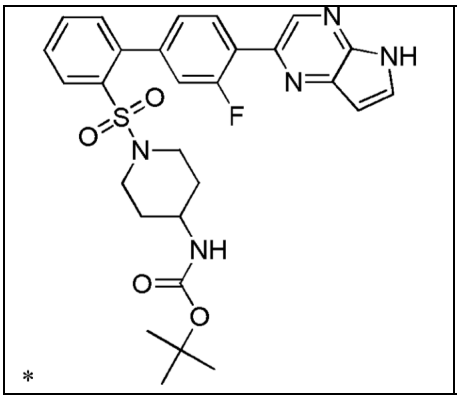
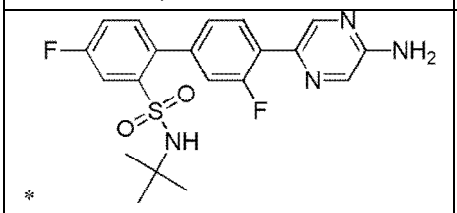
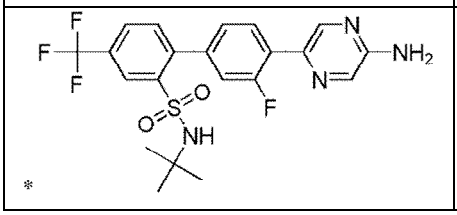
[2632] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el paso de **Ejemplo 803** utilizando 4-((3-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)tetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido y 5-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}F_4N_4O_4S_2$, 530,07; *m/z* encontrado, 531,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65- 8,62 (m, 2H), 8,39 (s, 2H), 7,75- 7,71 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,34-4,28 (m, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 3,22-3,19 (m, 2H), 2,38 - 2,35 (m, 2H), 2,13 - 2,04 (m, 2H).

[2633] Los siguientes **Ejemplos 1-13** resumidos en la Tabla 4 son proféticos y, a menos que se especifique lo contrario, pueden ser sintetizados fácilmente por un experto en la técnica utilizando los esquemas de reacción descritos anteriormente o por rutas de síntesis generalmente conocidas por un experto en la materia. Un experto en la técnica basado en compuestos actualmente descritos concluiría que los siguientes compuestos proféticos son activos contra FLAP. Cualquier compuesto en la Tabla 4 marcado con un * es un ejemplo de referencia.

Tabla 4 Ejemplos proféticos

ESTRUCTURA	Nº	NOMBRE
	**1**	4'-(6-Aminopiridazin-3-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida
	***2**	*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluoro-5-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida

	**4**	N-[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metanosulfonamida
 *	***5**	*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluoro-5-metoxibifenil-2-sulfonamida
	**6**	(3S)-1-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-3-carboxamida
	**7**	(3R)-1-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-3-carboxamida
	**8**	5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
	**9**	5-{2'-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
	**10**	1-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-4-(pentafluoroetil)piperidin-4-ol

	***11**	*terc-Butil (1-{[3'-fluoro-4'-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)bifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)carbamato
	***12**	*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3',4-difluorobifenil-2-sulfonamida
	***13**	*4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-sulfonamida

D) Administración general, formulación y dosis.

[2634] La presente invención proporciona compuestos de cetona de heteroaril sustituidos que son útiles como moduladores de FLAP.

[2635] La invención presenta un compuesto de Fórmula (I) para uso en un método para tratar a un sujeto que lo necesite con una enfermedad y/o trastorno mediado por FLAP. En particular, la invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) para uso en un método para tratar o inhibir la progresión de una enfermedad y/o trastorno mediado por FLAP, o síntomas asociados o complicaciones del mismo en un sujeto que padece tal enfermedad y/o desorden.

[2636] Las realizaciones de la presente divulgación incluyen un método en el que el compuesto de Fórmula (I) es un modulador FLAP.

[2637] Las realizaciones de la presente divulgación incluyen un uso del compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad y/o trastorno mediado por FLAP.

[2638] Las realizaciones de la presente invención incluyen un compuesto de Fórmula (I) para uso como un medicamento.

[2639] Los compuestos de Fórmula (I) tienen un efecto modulador de FLAP y son útiles como agentes terapéuticos para uso en diversos trastornos y/o trastornos mediados por FLAP, o síntomas o complicaciones asociados, por ejemplo, trastornos respiratorios, enfermedades cardíacas y cardiovasculares, trastornos autoinmunes, carcinogénesis y síntomas asociados o complicaciones de los mismos.

[2640] Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por vía oral o parenteral, y después de la formulación en preparaciones adecuadas para la vía de administración prevista, pueden usarse como agentes terapéuticos para tratar una enfermedad y/o trastorno mediado por FLAP. Las enfermedades y/o trastornos mediados por FLAP incluyen, pero no están limitados, enfermedades y/o trastornos que están relacionados con la vía de síntesis de leucotrienos y, por lo tanto, se pueden tratar, controlar o, en algunos casos, prevenir mediante el tratamiento con los compuestos de esta invención.

[2641] Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos, o síntomas asociados o complicaciones de los mismos, que responden

a la modulación de FLAP en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo.

[2642] Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad y/o trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedades y/o trastornos respiratorios, cardiacos y enfermedades y/o trastornos cardiovasculares, enfermedades y/o trastornos autoinmunes, carcinogénesis y síntomas asociados o complicaciones de los mismos, en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo.

[2643] Más específicamente, esta invención está dirigida a un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para uso en un método para tratar exacerbaciones, asma no alérgica, enfermedad resipiratoria exacerbada con aspirina, hipertensión arterial pulmonar, enfermedades pulmonares fibróticas, síndrome de dificultad respiratoria aguda, apnea obstructiva del sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o síntomas asociados o complicaciones del mismo, en un sujeto afectado por tal enfermedad y/o trastorno, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus formas.

[2644] Además, esta invención está dirigida a un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para uso en un método para tratar el infarto de miocardio, la aterosclerosis y la enfermedad de las arterias coronarias, los accidentes cerebrovasculares, los aneurismas aórticos, la aterosclerosis o sus síntomas o complicaciones asociadas, en un sujeto afectado por una enfermedad y/o trastorno de este tipo, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo.

[2645] Sin embargo, esta invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para uso en un método para tratar la artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, nefritis, espondiloartritis, polimiositis, dermatomiositis, efusiones gotosas, lupus eritematoso, esclerosis sistémica, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, rinitis alérgica, sinusitis crónica, dermatitis alérgica y asma, en el que el método comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo.

[2646] Finalmente, esta invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para uso en un método para tratar la proliferación, diferenciación y apoptosis de células tumorales, la angiogénesis asociada a tumores, así como la migración e invasión de células de carcinoma, en donde el método comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo.

[2647] Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[2648] La invención también presenta un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para uso en un método para tratar a un sujeto que lo necesite con una enfermedad y/o trastorno mediado por FLAP.

[2649] Otro aspecto más de la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de una enfermedad y/o trastorno mediado por FLAP en un sujeto en necesidad de los mismos.

[2650] En un uso clínico de los compuestos de la invención, pueden añadirse aditivos farmacéuticamente aceptables para formular diversas preparaciones de acuerdo con la vía de administración prevista de las mismas, y pueden administrarse las preparaciones.

[2651] En el presente documento se pueden usar diversos aditivos generalmente usados en el campo de las composiciones farmacéuticas, que incluyen, por ejemplo, gelatina, lactosa, sacarosa, óxido de titanio, almidón, celulosa cristalina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, almidón de maíz, microcristalina cera, petrolato blanco, metasilicato de magnesio, fosfato de calcio anhidro, ácido cítrico, citrato de trisodio, hidroxipropilcelulosa, sorbitol, éster de ácido graso de sorbitán, polisorbato, éster de ácido graso de sacarosa, polioxietileno, aceite de castor endurecido, polivinilpirrolidona, ácido palmitoleico de magnesio, anhídrido del ácido silícico ligero, talco, aceite vegetal, alcohol bencílico, goma arábiga, propilenglicol, polialquilenglicol, ciclodextrina e hidroxipropilciclodextrina.

[2652] Combinado con tales aditivos, el compuesto de la invención puede formularse en diversas formas de preparaciones, por ejemplo, preparaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y supositorios; y preparaciones líquidas como jarabes, elixires e inyecciones. Estas preparaciones se pueden producir en cualquier método conocido en el campo de las composiciones farmacéuticas. Las preparaciones líquidas pueden estar en una forma tal que se disuelva o suspenda en agua o en cualquier otro medio adecuado antes de su uso. Especialmente para inyecciones, la preparación puede disolverse o suspenderse, si se desea, en una solución

salina fisiológica o solución de glucosa, y se le pueden agregar un tampón y un conservante.

[2653] Los compuestos de la invención son eficaces para animales, incluyendo seres humanos y otros mamíferos. Cualquier médico, veterinario o médico de cabecera puede determinar fácilmente la necesidad, si la hay, de tratamiento con un compuesto instantáneo.

[2654] Los expertos en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos, o síntomas asociados o complicaciones de los mismos, mediado por FLAP pueden determinar la cantidad diaria efectiva a partir de los resultados de las pruebas que se presentan a continuación y otra información. La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de la invención utilizado, la enfermedad y/o el trastorno en particular, o los síntomas asociados o las complicaciones del mismo que se estén tratando, la gravedad de la enfermedad y/o el trastorno, o los síntomas o complicaciones asociadas con los mismos, en tratamiento, la edad, el peso y la condición física general del paciente en particular, así como otros medicamentos que el paciente puede estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria efectiva puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los rangos de cantidad diaria efectiva mencionados en este documento son, por lo tanto, solo pautas para la práctica de la presente invención.

[2655] Preferiblemente, el método para el tratamiento de las enfermedades y/o trastornos de FLAP descritos en la presente invención usando cualquiera de los compuestos como se definen en el presente documento, la forma de dosificación contendrá un vehículo farmacéuticamente aceptable que contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 1.000 mg; particularmente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Sin embargo, las dosis pueden variar dependiendo del requerimiento de los sujetos, la gravedad de la enfermedad y/o el trastorno, o los síntomas asociados o las complicaciones de los mismos, que se tratan y el compuesto que se está empleando. Se puede emplear el uso de una administración diaria o una dosificación post-periódica.

[2656] Cuando el compuesto de la invención, por ejemplo, se pone en uso clínico, entonces su dosis y su frecuencia de administración pueden variar dependiendo del sexo, la edad, el peso corporal y el estado del paciente y del tipo y la gama del tratamiento necesario con el compuesto. Para la administración oral, en general, la dosis del compuesto puede estar en un rango de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día o en un rango de aproximadamente 0,03 mg/kg/día. hasta aproximadamente 1 mg/kg/día. La frecuencia de administración oral es preferiblemente de una a unas pocas veces por día. Para la administración parenteral, la dosis puede estar en un rango de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, en un intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día o, en un intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día. La frecuencia de administración parenteral es preferiblemente de una a unas pocas veces por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1.000 mg del ingrediente activo, en particular 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 750 mg, 800 mg, 900 mg y 1.000 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día.

[2657] Los médicos, veterinarios y clínicos ordinarios pueden determinar fácilmente la dosis efectiva del compuesto farmacéutico necesario para tratar, prevenir, inhibir, retardar o detener la enfermedad deseada, y pueden tratar fácilmente al paciente enfermo con el compuesto.

[2658] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día (particularmente de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día; y, más particularmente, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día) y se puede administrar en una dosis de de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día (particularmente de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día, más particularmente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día e incluso más particularmente de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día).

[2659] Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria de comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos secos para reconstitución o inhalación, gránulos, pastillas, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles medidos o aerosoles líquidos, gotas, ampollas, dispositivos de autoinyección o supositorios para administración por vía oral, intranasal, sublingual, intraocular, transdérmica, parenteral, rectal, vaginal, inhalador de polvo seco u otros medios de inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular.

[2660] La preparación puede contener el compuesto de la invención en una cantidad en un intervalo de

aproximadamente 1,0 a aproximadamente 100% en peso o en un intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 60% en peso de la preparación. La preparación puede contener cualquier otro compuesto terapéuticamente eficaz.

[2661] Algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y, como tales, pretenden incluirse en la presente divulgación. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y se pretende que dichos solvatos estén abarcados dentro del alcance de esta descripción.

[2662] Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o como enantiómeros o diasterómeros individuales por síntesis estereoespecífica o por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros o diastereómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares estereoisoméricos por formación de sal con una base ópticamente activa, seguida de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas estereoisómeras, seguido de la separación cromatográfica y la eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral. Debe entenderse que todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros, isómeros *cis-trans* y sus enantiómeros están incluidos dentro del alcance de la presente divulgación.

E) Uso

Dosificaciones

[2663] Para preparar composiciones farmacéuticas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de comprimidos convencionales tales como diluyentes, aglutinantes, adhesivos, desintegrantes, lubricantes, antiadherentes y dorados. Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón (es decir, almidón de maíz, trigo o patata, que puede ser hidrolizado), lactosa (granulada, secada por pulverización o anhidra), sacarosa, diluyentes a base de sacarosa (azúcar de confitería; sacarosa más 7 a 10 por ciento en peso de azúcar invertido; sacarosa más aproximadamente 3 por ciento en peso de dextrinas modificadas; sacarosa más azúcar invertido, aproximadamente 4 por ciento en peso de azúcar invertido, aproximadamente 0,1 a 0,2 por ciento en peso de almidón de maíz y estearato de magnesio), dextrosa, inositol, manitol, sorbitol, microcristalino celulosa (es decir, celulosa microcristalina AVICEL ™ disponible
de FMC corp.), fosfato dicálcico, sulfato de calcio dihidrato, lactato de calcio trihidrato y similares. Los aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, pero no se limitan a goma arábiga, goma guar, goma tragacanto, sacarosa, gelatina, glucosa, almidón y celulósicos (es decir, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxicropilcelulosa, aglutinantes solubles o dispersables en agua (es decir, ácido algínico y sus sales, silicato de magnesio y aluminio, hidroxietilcelulosa [es decir, TYLOSE™ disponible en Hoechst Celanese], polietilenglicol, ácidos de polisacáridos, bentonitas, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos y almidón pregelatinizado) y similares. Los desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones (maíz, patata, etc.), glicolatos de almidón sódico, almidones pregelatinizados, arcillas (silicato de aluminio y magnesio), celulosas (tales como carboximetilcelulosa sódica reticulada y celulosa microcristalina). alginatos, almidones pregelatinizados (es decir, almidón de maíz, etc.), gomas (es decir, agar, guar, algarrobo, karaya, pectina y goma de tragacanto), polivinilpirrolidona reticulada y similares. Los lubricantes y antiadherentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearatos (magnesio, calcio y sodio), ácido esteárico, ceras de talco, estearowet, ácido bórico, cloruro de sodio, DL-leucina, carbowax 4000, carbowax 6000, oleato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio y similares. Gildantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, talco, almidón de maíz, sílice (es decir, sílice CAB-O-SIL™ disponible de Cabot, sílice SYLOID™ disponible de WR Grace/Davison, y sílice AEROSIL™ disponible de Degussa) y similares. Pueden añadirse edulcorantes y aromatizantes a formas de dosificación sólidas masticables para mejorar la palatabilidad de la forma de dosificación oral. Además, se pueden agregar o aplicar colorantes y recubrimientos a la forma de dosificación sólida para facilitar la identificación del medicamento o con fines estéticos. Estos portadores están formulados con el activo farmacéutico para proporcionar una dosis precisa y apropiada del activo farmacéutico con un perfil de liberación terapéutico.

[2664] En general, estos vehículos se mezclan con el activo farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de la forma farmacéutica activa de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En general, la preformulación se formará por uno de tres métodos comunes: (a) granulación húmeda, (b) granulación en seco y (c) mezcla en seco. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa uniformemente en toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras que contienen las nuevas composiciones también pueden formularse en comprimidos o

píldoras de múltiples capas para proporcionar un producto sostenido o proporcionar productos de doble liberación. Por ejemplo, un comprimido o píldora de liberación dual puede comprender una dosis interna y un componente de dosis externa, este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en la liberación. Una variedad de materiales se puede usar para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales que incluyen una serie de materiales poliméricos tales como laca, acetato de celulosa (es decir, acetato de celulosa, acetato de celulosa trimetilitado), acetato de polivinilo ftalato, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato, copolímeros de metacrilato y etilacrilato, copolímeros de metacrilato y metacrilato de metil y similares. Los comprimidos de liberación sostenida también pueden prepararse mediante recubrimiento con película o granulación húmeda utilizando sustancias ligeramente solubles o insolubles en solución (que para una granulación húmeda actúa como agente aglomerante) o sólidos de bajo punto de fusión en forma de fundido (que en una granulación húmeda puede incorporar el ingrediente activo). Estos materiales incluyen ceras de polímeros naturales y sintéticos, aceites hidrogenados, ácidos grasos y alcoholes (es decir, cera de abeja, cera de carnauba, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico y similares), ésteres de jabones metálicos de ácidos grasos y otros materiales aceptables que se pueden usar para granular, recubrir, atrapar o de otro modo limitar la solubilidad de un ingrediente activo para lograr un producto de liberación prolongada o sostenida.

[2665] Las formas líquidas en las que se pueden incorporar las composiciones novedosas de la presente invención para administración por vía oral o por inyección incluyen, pero no se limitan a soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas o oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes suspensores adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales tales como acacia, agar, alginato (es decir, alginato de propileno, alginato de sodio y similares), guar, karaya, algarroba, pectina, tragacanto y goma de xantano, celulosas tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, y combinaciones de las mismas, polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, carbómero (es decir, carboxipolimetileno) y polietilenglicol; arcillas tales como bentonita, hectorita, atapulgita o sepiolita; y otros agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables tales como lecitina, gelatina o similares. Los tensioactivos adecuados incluyen, entre otros, docusato de sodio, laurilsulfato de sodio, polisorbato, octoxinol-9, nonoxinol-10, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, polioxorbero 188, polioxámero 235 y combinaciones de los mismos. Agentes desfloculantes o dispersantes adecuados incluyen lecitinas de calidad farmacéutica. Los agentes floculantes adecuados incluyen, entre otros, electrolitos neutros simples (es decir, cloruro de sodio, potasio, cloruro y similares), polímeros insolubles altamente cargados y especies de polielectrolitos, iones divalentes o trivalentes solubles en agua (es decir, sales de calcio, alumbre o sulfatos, citratos). y fosfatos (que se pueden usar conjuntamente en formulaciones como tampones de pH y agentes floculantes). Los conservantes adecuados incluyen, entre otros, parabenos (es decir, sales de metil, etil, n-propil y n-butil), ácido sórbico, timerosal, amonio cuaternario, alcohol bencílico, ácido benzoico, gluconato de clorhexidina, feniletanol y similares. Hay muchos vehículos líquidos que pueden usarse en formas farmacéuticas líquidas, sin embargo, el vehículo líquido que se usa en una forma de dosificación particular debe ser compatible con el agente de suspensión. Por ejemplo, los vehículos líquidos no polares, como los ésteres grasos y los aceites líquidos, los vehículos se utilizan mejor con agentes de suspensión como tensioactivos HLB bajos (Hidrophile-Lipophile Balance), hectorita de estearalconio, resinas insolubles en agua, polímeros formadores de película insolubles en agua y similares. A la inversa, los líquidos polares tales como agua, alcoholes, polioles y glicoles se utilizan mejor con agentes de suspensión tales como surfactantes HLB superiores, silicatos arcillosos, gomas, celulósicos solubles en agua, polímeros solubles en agua y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las formas líquidas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

[2666] Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una forma de dosificación intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante parches cutáneos transdérmicos, cuya composición es bien conocida por los expertos en la materia. Para ser administrado en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de una dosis terapéutica será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

[2667] Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares, vesículas multilamelares y similares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, fosfatidilcolinas y similares.

[2668] La dosis diaria de una composición farmacéutica de la presente invención puede variar en un amplio intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5.000 mg; preferiblemente, la dosis estará en el rango de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por día para un humano promedio. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100. 150, 200, 250 o 500 miligramos de ingrediente activo para el ajuste sintomático

de la dosis al sujeto a tratar. Ventajosamente, un compuesto de la presente invención se puede administrar en una dosis diaria única o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

[2669] También es evidente para un experto en la técnica que la dosis terapéuticamente eficaz para los compuestos activos de la invención o una composición farmacéutica de los mismos variará de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosis óptimas a administrar, y variarán con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance de la enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto en particular que se está tratando, incluyendo la edad del sujeto, el peso, la dieta y el tiempo de administración, resultarán en la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son, por lo tanto, ejemplares del caso promedio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que se merezcan rangos de dosificación mayores o menores, y estos están dentro del alcance de esta invención.

[2670] Los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriores o por medio de aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el uso de los compuestos de la invención como moduladores FLAP para un sujeto que lo necesite.

[2671] En su uso, los compuestos de la invención se pueden combinar con cualquier otro agente terapéutico que sea útil para el tratamiento de un trastorno mediado por FLAP.

[2672] La combinación incluye no solo la composición de los compuestos de la invención y otra sustancia activa, sino también la composición de los compuestos de la invención y otras dos o más sustancias activas o terapias no farmacológicas. El alcance de las posibles combinaciones de un compuesto de la invención y una, dos o más sustancias activas está dentro del conocimiento de un experto en la técnica para el tratamiento de un trastorno mediado por FLAP.

[2673] Específicamente, la combinación de un modulador de FLAP con moduladores de prostaglandina, moduladores de ciclooxigenasa-1 o moduladores de ciclooxigenasa-2 puede usarse para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes, así como enfermedades cardiovasculares y/o trastornos o lesión vascular (Z. Yu et al., "Disruption of the 5-lipoxygenase pathway attenuates atherogenesis consequent to COX-2 deletion in mice", Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 2012, 109 (17), 6727 - 32; Z. Yu et al.," Myeloid Cell 5-Lipoxygenase Activating Protein Modulates the Response to Vascular Injury", Circ. Res., 2012, Epub, 18 de diciembre). Debido a la sinergia de histamina y leucotrienos, la combinación de un modulador FLAP y un receptor de histamina 1 o 4 antagonista podría ser útil en el tratamiento de trastornos respiratorios, alérgicos, dermatológicos y autoinmunes (A. Reicin et al., "Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in combination with loratadine, a histamine receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma," Arch. Intern. Med., 2000, 160 (16), 2418-88; S. Sanada et al., "The effectiveness of montelukast for the treatment of anti-histamine-resistant chronic urticaria," Arch. Dermatol. Res., 2005, 297 (3), 134-38).

Formulaciones

[2674] Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales como ingrediente activo, se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales, vehículo que puede tomar un amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo, oral o parenteral). Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain.

[2675] Los compuestos de la presente invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los métodos para formular composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones, como las Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, segunda edición. Revisado y ampliado. Volúmenes 1-3, editado por Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, volúmenes 1-2, editado por Avis et al; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al.; publicado por Marcel Dekker, Inc.

F) Ejemplos biológicos

[2676] La capacidad de los compuestos de la presente invención para tratar una enfermedad y/o trastorno mediado por FLAP, o síntomas asociados o complicaciones de los mismos, se determinó utilizando los siguientes procedimientos. Los datos del ensayo de unión representan el valor promedio obtenido de dos placas de ensayo diferentes, con muestras ejecutadas por duplicado en cada placa. Los datos del análisis de sangre total humana representan una única réplica en una placa de análisis que utiliza sangre completa de al menos un donante sano. Ciertos datos de unión a FLAP y de análisis de sangre total humana se presentan en la Tabla 5,

Ensayo de unión de FLAP

[2677] El ensayo a continuación se utiliza para probar la actividad moduladora de los compuestos contra FLAP. El ADN que codifica FLAP humano y de ratón se amplificó mediante la reacción en cadena de la polimerasa y se clonó en pFastBac1 (Invitrogen) con una etiqueta 6-His de terminal NH_2 para la expresión en células de Spodoptera frugiperda (Sf-9). Las membranas que contenían FLAP se prepararon al igual que un modulador FLAP marcado con FITC [5-[({[2-(2-{3-[3-(*terc*-butilsulfanil)-1-(4-clorobencilo)-5-(quinolina-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il]-2,2-dimetilpropanil} hidrazino)-2-oxoetil]sulfonil} acetil)amino]-2-(6-hidroxi-3-oxo-3H-xanteno-9-il)ácido benzoico]. El ensayo de unión a FLAP se realiza en formato HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo). Las membranas que contienen FLAP (1 mg/pocillo final para humanos) se incuban en presencia del ligando HTRF, [5-[({[2-(2-{3-[3-(*terc*-butilsulfanil)-1-(4-clorobencilo)-5-(quinolina-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il]-2,2-dimetilpropanil}hidrazino)-2-oxo-tilo]sulfonil} acetil)amino]-2-(6-hidroxi-3-oxo-3H-xanten-9-il)ácido benzoico] (final 25 nM), un anticuerpo de etiqueta anti-His (0,5 ng/pocillo final, de Cisbio) y compuestos. Se deja que la reacción continúe durante dos horas, después de lo cual la placa se lee en un lector de placas Envision en modo HTRF. Los datos se expresan como una relación HTRF.

[2678] Para los ensayos de enlace FLAP humano, los datos se analizan con el software 3DX Explorer. Se calcula una relación con las unidades de luz relativas a 520 nm sobre las unidades de luz relativas a 495 nm. Para el análisis, los datos de múltiples ejecuciones se promedian y cada compuesto puede ser probado en 2 a 20 series. Cada serie comprende dos placas y cada placa incluye duplicados. Los datos de cada placa se promedian y los datos se importan a 3DX. Los datos de múltiples ejecuciones se agregan como el promedio de duplicados de las relaciones calculadas para calcular los valores de Ki e CI_{50}, Se entenderá que un valor calculado de 0,000 en la Tabla 5 indica que el Ki es menor que 1 nM. Las letras ND y/o la ausencia de datos en cualquiera de los recuadros de la Tabla 5 y la Tabla 6 indican que no se determinaron los valores de Ki o CI_{50},

Ensayo de sangre entera humana

[2679] Se realizó un ensayo celular *in vitro* utilizando sangre entera humana recogida en tubos que contienen heparina, que se usó para probar la capacidad de los compuestos para modular la vía de los leucotrienos en la sangre completa humana. La sangre se diluyó 1:1 en medio RPMI, se incubó previamente durante 15 minutos a 37 °C con compuestos de ensayo en diversas concentraciones y luego se estimuló con ionóforo de calcio, A23187 (7 µg/ml), durante 30 minutos a 37 °C. Las muestras se centrifugaron y se extrajo el plasma. El plasma se diluyó en tampón de ensayo y los niveles de LTB4 se midieron utilizando un kit comercial (Enzo Life Sciences). La concentración de cada compuesto que se requirió para la inhibición (modulación) semimáxima de la actividad de la enzima recombinante (IC_50) se calculó mediante una ecuación de 4 parámetros mediante el programa Graph-Pad Prism (software GraphPad).

Tabla 5 Unión FLAP y datos de ensayo de sangre entera humana

Nº comp.	Unión FLAP HTRF de tipo silvestre K_i (μM)	LTB4 sangre entera humana CI_{50} 1:1 (μM)
1	0.217	0.860
2	0.286	0.358
3	>10	
4	0.001	0.018
5	0.035	0.370
6	0.001	0.033
7	0.002	0.014
8	0.001	0.012
9	0.003	0.060
10	0.003	0.053
11	0.002	0.015
12	0.002	0.021
13	0.001	0.018
14	0.003	0.032
15	0.010	0.059
16	0.006	0.018
17	0.002	0.025
18	0.002	0.070
19	0.002	0.050
20	0.001	0.009
21	0.002	0.035
22	0.002	0.048
23	0.001	0.013
24	0.002	0.048
25	0.003	0.023
26	0.001	0.026
27	0.029	10.000
28	0.090	0.325
29	0.059	0.030
30	0.095	
31	0.004	0.036
32	0.008	0.030
33	0.304	
34	0.031	0.334
35	0.036	0.094
36	0.010	0.120
37	0.030	0.676
38	0.033	0.177

39	0.008	0.075
40	0.014	0.112
41	0.014	2.687
42	0.011	0.149
43	0.002	0.111
44	0.007	0.058
45	0.003	0.010
46	0.057	0.194
47	0.001	0.017
48	0.011	0.158
49	0.002	0.021
50	0.001	0.015
51	0.004	0.042
52	0.004	0.155
53	0.003	0.238
54	0.020	0.023
55	0.001	1.232
56	0.011	3.516
57	0.015	0.252
58	0.005	0.991
59	0.020	1.017
60	0.028	0.464
61	0.011	0.117
62	0.142	0.111
63	0.006	0.028
64	0.002	0.006
65	0.049	0.322
66	0.021	0.069
67	0.003	0.012
68	0.001	0.006
69	0.001	0.008
70	0.002	0.010
71	0.002	0.023
72	0.111	0.168
73	0.062	0.077
74	0.006	0.061
75	0.012	0.185
76	0.002	0.027
77	0.003	0.342
78	0.001	0.166
79	0.005	0.150
80	0.004	0.088
81	0.006	0.152
82	0.001	0.018
83	0.001	0.019
84	0.003	0.097
85	0.002	0.020
86	0.003	0.027
87	0.003	0.075

88	0.007	0.036
89	0.006	0.043
90	0.001	0.012
91	0.005	0.028
92	0.325	0.222
93	0.127	0.128
94	0.076	0.235
95	0.010	0.053
96	0.354	>10
97	0.008	0.042
98	0.008	0.039
99	0.002	0.030
100	0.001	0.024
101	0.002	0.014
102	0.000	0.035
103	0.000	0.017
104	0.012	>1
105	0.025	0.481
106	0.019	>1
107	0.016	0.132
108	0.010	0.049
109	0.001	0.018
110	0.003	0.029
111	0.004	0.058
112	0.007	0.154
113	0.010	0.145
114	0.012	0.221
115	0.004	0.108
116	0.001	0.012
117	0.001	0.007
118	0.000	0.006
119	0.003	0.022
120	0.001	0.017
121	0.000	0.010
122	0.001	0.018
123	0.083	1.125
124	0.035	0.217
125	0.050	>10
126	0.141	0.572
127	0.002	0.035
128	0.001	0.038
129	0.004	0.534
130	0.129	0.633
131	0.144	0.695
132	0.002	0.011
133	0.001	0.032
134	0.001	>1
135	0.000	0.016
136	0.001	0.015

137	0.003	0.044
138	0.011	0.174
139	0.133	0.341
140	0.001	0.011
141	0.001	0.003
142	0.015	0.041
143	0.008	0.049
144	0.015	0.097
145	0.017	0.021
146	0.019	0.168
147	0.001	0.102
148	0.002	0.008
149	0.005	0.082
150	0.001	0.011
151	0.001	0.114
152	0.081	0.537
153	0.003	0.007
154	0.029	1.044
155	0.012	0.103
156	0.351	>10
157	0.010	1.841
158	0.001	0.001
159	0.001	0.001
160	0.000	0.005
161	0.000	0.048
162	0.005	0.122
163	0.001	0.595
164	0.001	0.333
165	0.018	0.879
166	0.164	4.463
167	0.047	0.442
168	0.014	0.135
169	0.003	0.023
170	0.001	0.012
171	0.002	0.013
172	0.004	0.020
173	0.001	0.017
174	0.002	0.023
175	0.001	0.017
176	0.000	0.010
177	0.000	0.302
178	1.323	
179	0.000	0.002
180	0.002	0.037
181	0.007	0.240
182	0.020	0.217
183	0.034	0.130
184	0.009	0.021
185	0.010	0.051

186	0.019	0.021
187	0.066	0.069
188	0.201	1.185
189	0.173	1.649
190	0.058	0.471
191	0.658	
192	0.058	0.171
193	0.026	0.144
194	0.733	
195	0.003	0.093
196	0.010	0.104
197	0.010	0.083
198	0.083	0.375
199	0.039	0.250
200	0.035	0.176
201	0.021	0.358
202	0.072	0.172
203	0.005	0.052
204	0.004	0.128
205	0.008	0.066
206	0.002	0.043
207	0.017	0.205
208	0.000	0.014
209	0.001	0.034
210	0.000	0.020
211	0.001	0.006
212	0.001	0.005
213	0.002	0.025
214	0.012	0.138
215	0.002	0.012
216	0.002	0.016
217	0.001	0.009
218	0.003	0.029
219	0.005	0.031
220	0.205	0.219
221	0.300	0.854
222	0.118	0.638
223	0.663	
224	0.293	0.516
225	0.856	
226	0.211	0.329
227	0.670	
228	1.055	
229	1.067	
230	1.205	5.000
231	0.135	0.564
232	0.358	
233	0.637	
234	0.025	0.238

235	0.036	0.285
236	0.057	0.443
237	0.008	0.134
238	0.005	0.038
239	0.006	
240	0.002	0.021
241	0.015	0.061
242	0.001	0.004
243	0.003	0.120
244	0.029	0.211
245	0.045	0.233
246	0.199	0.302
247	0.089	0.197
248	0.050	0.124
249	0.059	0.094
250	0.038	0.077
251	0.005	0.068
252	0.127	0.206
253	0.134	0.191
254	0.080	0.586
255	0.008	0.076
256	0.035	0.073
257	0.154	1.125
258	0.243	0.202
259	0.005	0.034
260	0.010	0.057
261	0.006	0.075
262	0.018	0.046
263	0.169	0.207
264	0.028	0.144
265	0.045	0.160
266	0.184	0.464
267	0.154	0.350
268	0.011	0.056
269	0.015	0.087
270	0.057	1.065
271	0.051	0.606
272	0.032	0.125
273	0.009	0.105
274		
275	0.065	0.192
276	0.023	0.325
277	0.052	>1
278	0.036	0.095
279	0.070	0.149
280	0.003	0.087
281	0.061	0.044
282	0.750	0.280
283	0.009	0.119

284	0.042	1.037
285	0.003	0.111
286	0.142	0.206
287	0.009	0.074
288	0.103	0.420
289	0.022	0.036
290	0.940	
291	0.007	0.421
292	0.012	1.029
293	>10	
294	0.002	0.248
295	0.025	0.110
296	0.005	0.066
297	0.005	0.045
298	0.081	1.166
299	0.121	
300	0.013	0.120
301	0.013	0.204
302	2.500	
303	0.612	
304	>10	
305	0.002	0.078
306	0.397	
307	0.004	0.416
308	>10	
309	0.214	1.785
310	0.492	
311	0.747	
312	0.262	0.376
313	0.397	0.574
314	0.089	0.178
315	0.001	0.027
316	0.746	
317	0.335	>10
318	0.689	2.001
319	0.204	3.263
320	0.129	1.084
321	0.505	8.486
322	0.032	0.138
323	0.770	6.644
324	0.019	0.101
325	0.004	0.091
326	0.003	0.029
327	0.002	0.039
328	0.015	0.119
329	0.012	0.066
330	0.012	0.088
331	0.014	0.062
332	0.065	0.125

333	0.045	0.671
334	0.012	0.067
335	0.002	0.037
336	0.004	0.065
337	2.500	
338	0.199	1.094
339	2.500	
340	0.104	0.321
341	>10	
342	0.002	0.117
343	0.004	0.057
344	0.081	>10
345	0.028	0.259
346	0.005	0.095
347	0.077	0.161
348	0.005	0.106
349	0.001	0.013
350	0.002	0.026
351	0.017	0.297
352	0.016	0.064
353	0.001	0.020
354	0.037	0.093
355	0.005	0.029
356	0.032	0.107
357	0.114	1.128
358	0.055	>10
359	0.004	0.054
360	0.022	0.067
361	0.005	0.026
362	0.001	0.047
363	0.001	0.184
364	0.003	0.150
365	0.003	0.060
366	0.001	0.040
367	0.001	0.006
368	0.013	0.178
369	0.017	0.375
370	0.002	0.088
371	0.001	0.015
372	0.025	0.031
373	0.001	0.007
374	0.001	0.011
375	0.002	0.031
376	0.000	0.010
377	0.033	0.979
378	0.001	0.016
379	0.001	0.033
380	0.001	0.046
381	0.005	0.141

382	0.000	0.011
383	0.008	1.633
384	0.004	0.082
385	0.042	1.083
386	0.002	0.077
387	0.008	0.253
388	0.002	0.037
389	0.013	0.137
390	0.000	0.010
391	0.002	0.056
392	0.001	0.016
393	0.001	0.012
394	>10	
395	0.009	0.032
396	0.008	0.137
397	>10	
398	0.034	1.132
399	0.028	0.358
400	0.014	0.729
401	0.158	0.538
402	0.092	0.522
403	0.070	0.389
404	0.155	1.490
405	0.100	2.708
406	0.135	4.314
407	>10	
408	0.128	1.142
409	>10	
410	0.004	0.088
411	0.036	1.968
412	0.019	0.509
413	0.019	0.448
414	0.065	0.120
415	0.011	0.037
416	1.249	
417	0.108	0.726
418	1.250	
419	1.369	
420	0.086	3.280
421	0.028	>10
422	0.003	0.146
423	0.284	4.795
424	0.010	>10
425	0.002	0.111
426	0.002	0.073
427	0.054	1.599
428	0.004	0.004
429	0.013	0.209
430	0.005	0.059

431	0.001	0.009
432	0.004	0.019
433	0.001	0.025
434	0.001	0.036
435	0.009	0.166
436	0.308	3.277
437	0.023	0.381
438	0.001	0.017
439	0.063	0.300
440	0.031	0.215
441	0.001	0.006
442	0.001	0.009
443	0.343	3.331
444	0.183	>10
445	0.001	0.008
446	0.304	1.371
447	0.003	0.144
448	0.010	0.112
449	0.022	0.079
450	0.074	0.340
451	0.002	0.038
452	0.081	1.954
453	>10	>10
454	0.012	0.345
455	0.001	0.094
456	0.003	0.114
457	0.003	0.140
458	0.004	0.053
459	>10	
460	>10	
461	0.041	0.209
462	0.002	0.062
463	0.982	
464	0.121	>10
465	0.186	0.957
466	0.254	0.990
467	0.250	2.827
468	0.620	
469	0.250	2.347
470	0.620	
471	0.250	3.395
472	0.145	2.524
473	0.113	1.411
474	0.021	2.653
475	0.750	
476	0.032	0.891
477	0.016	0.738
478	0.250	
479	0.006	0.571

480	0.354	
481	1.912	
482	0.120	
483	0.354	
484	0.078	3.465
485	>10	
486	2.500	
487	0.054	0.444
488	0.097	1.653
489	0.020	0.307
490	0.354	0.269
491	0.015	0.215
492	0.015	0.155
493	0.007	0.303
494	0.032	0.099
495	0.004	0.509
496	0.019	0.165
497	0.025	0.510
498	0.016	0.111
499	0.433	
500	0.048	0.139
501	0.359	
502	0.083	0.363
503	0.014	0.092
504	0.768	
505	0.018	0.071
506	>10	
507	>10	
508	0.790	
509	0.147	0.093
510	1.939	
511	0.213	0.323
512	0.443	0.470
513	>10	
514	0.132	0.148
515	>10	
516	>10	
517	>10	
518	>10	
519	>10	
520	>10	
521	0.005	0.013
522	0.348	0.393
523	0.001	0.025
524	0.001	0.018
525	0.003	0.036
526	0.008	0.019
527	0.074	0.183
528	0.005	0.034

529	0.036	0.090
530	0.034	1.112
531	0.008	0.323
532	0.006	0.032
533	0.005	0.023
534	0.012	0.069
535	0.001	0.017
536	0.021	0.068
537	0.003	0.042
538	0.020	0.330
539	0.002	0.052
540	0.016	0.085
541	0.012	0.066
542	0.107	0.311
543	0.444	4.165
544	0.028	1.652
545	0.012	0.050
546	0.148	0.253
547	0.035	0.104
548	0.467	0.741
549	0.009	0.123
550	0.002	0.016
551	0.000	0.021
552	0.005	0.102
553	0.019	0.430
554	0.002	0.039
555	0.002	0.024
556	0.001	0.013
557	0.147	1.066
558	0.012	0.210
559	0.002	0.055
560	0.005	0.095
561	0.004	0.043
562	0.055	0.226
563	0.020	0.328
564	0.200	0.583
565	0.081	0.984
566	>10	
567	1.135	
568	2.500	
569	0.070	0.335
570	0.035	1.183
571	0.002	0.091
572	0.370	
573	0.114	
574	0.015	0.494
575	0.750	
576	0.008	0.116
577	0.010	0.091

578	0.025	0.956
579	0.095	1.544
580	0.055	5.000
581	0.060	2.823
582	>10	
583	>10	
584	>10	
585	>10	
586	>10	
587	>10	
588	0.133	>10
589	>10	
590	>10	
591	~2.49	
592	>10	
593	>10	
594	>10	
595	~2.49	
596	>10	
597	~2.49	
598	>10	
599	>10	
600	>10	
601	>10	
602	0.0006	0.0167
603	0.0276	>10
604	0.0050	0.0894
605	0.0019	0.0978
606	0.0463	2.624
607	0.1384	0.1520
608	0.0287	0.0539
609	0.2464	0.7677
610	0.0274	0.1170
611	0.2489	0.5626
612	0.0146	0.0420
613	0.2146	0.5565
614		
615		
616		
617		
618	0.0146	0.2109
619	0.0034	0.0451
620	0.0019	0.0132
621	0.0050	0.1006
622	0.0461	0.3401

623	0.0049	0.0935
624		
625	0.0078	0.1727
626	0.0062	0.0453
627	0.0437	0.3661
628	0.3362	
629	0.8358	
630	1.8950	
631	>10	
632	1.2677	
633	>10	
634	0.3108	1.470
635	1.0869	
636	0.0046	0.1072
637	0.0188	0.3975
638	0.0014	0.0148
639	0.0072	0.0670
640	1.3397	
641	>10	
642	0.0788	0.9806
643	0.3225	4.2874
644	>10	
645		
646		
647		
648		
649	>10	
650	0.8316	
651	0.3062	1.5363
652	0.0627	0.8425
653	0.0173	0.5267
654	0.1303	1.0459
655	0.5034	1.8302
656	1.3957	
657	0.0735	2.3415
658	0.5717	
659	~0.7500	
660	0.0833	>10
661	~2.49	
662	~1.22	
663	0.0058	0.0347
664	0.0050	>1
665	0.0026	0.0224
666	0.0032	0.0361

667	0.0060	0.0396
668	0.0230	0.1897
669	0.0040	0.1064
670	0.0977	0.5255
671	0.0157	0.1645
672	0.0137	0.1964
673	0.1343	0.1013
674	0.0024	0.0174
675	0.0007	0.0551
676	0.2339	3.7145
677	>10	
678	>10	
679	0.1316	0.2054
680	0.6097	1.0502
681	0.0522	0.1057
682	0.2239	0.2638
683	0.6021	0.2800
684	0.0463	0.1342
685	0.0523	0.1148
686	0.3343	1.4900
687	0.7399	3.5456
688	0.6955	1.1844
689	0.4846	0.7872
690	0.1771	0.1175
691	>10	
692	0.0533	0.1097
693	0.0495	0.1032
694	0.6762	1.0115
695	0.0084	0.3355
696	~0.2499	3.27492
697	>10	
698	0.0087	0.1117
699		
700	>10	
701	~1.41	
702	~0.3041	
703	>10	
704	0.1025	0.1906
705	0.0869	0.2891
706	0.0796	0.3620
707	0.0327	0.1266
708	0.0235	0.1416
709	0.0054	0.2682
710	0.0137	0.05651

711	0.0417	0.1420
712	0.0019	0.05233
713	0.0017	0.05339
714	0.0024	0.03311
715	0.0082	0.1858
716	>10	
717	1.0083	
718	>10	
719	>10	
720	>10	
721	>10	
722	>10	
723	>10	
724	>10	
725	1.2960	
726	0.9041	
727	0.4838	1.1740
728	0.7813	
729	0.0647	0.8609
730	0.0067	0.1359
731	0.0147	0.05132
732	0.5571	
733	>10	
734	>10	
735	0.0320	0.2722
736	0.3303	0.4144
737	0.9842	
738	0.2400	2.9546
739	0.3701	1.1132
740	>10	
741	0.0046	0.02633
742	0.0029	0.02572
743	0.0016	0.02165
744	0.0155	0.13173
745	0.0117	0.11073
746	0.0020	0.13699
747	0.0271	0.26224
748	>10	
749	0.2455	0.46752
750	1.1582	
751	0.0809	1.05657
752	0.1352	0.29915
753	0.0044	0.02130
754	0.0699	0.37722

755	0.9395	
756	>10	
757	0.0052	0.016206
758	0.5569	
759	>10	
760	1.1559	
761	>10	
762	0.1589	0.44177
763	1.1148	
764	>10	
765	>10	
766	1.9090	
767	>10	
768	0.5728	
769	1.5449	
770	>10	
771	>10	
772	>10	
773	0.2227	0.63899
774		
775		
776		
777		
778	>10	
779	~2.49	
780	>10	
781	0.7295	
782	>10	
783	>10	
784	0.0079	0.1105
785	0.0085	0.0575
786	0.0607	0.10485
787	0.0091	0.0979
788	0.0178	0.2715
789	0.1303	0.9392
790	0.0015	0.02533
791	>10	
792	>10	
793	0.2795	0.6419
794	0.0328	3.9355
795	0.0085	0.0686
796	0.3912	
797	>10	
798	0.2573	0.220039

799	>10	
800	>10	
801	>10	
802	>10	0.000993574
803	0.1065	0.241268
804	0.6359	
805	0.0297	0.352777
806	0.0018	0.048395
807	0.0058	0.0721606
808	0.0004	0.00637236
809	0.0038	0.0376964
810	0.0006	0.00563897
811	0.3149	0.541252
812	0.0085	0.0120393
813	0.0339	0.0750585
814	0.0028	0.0209218
815	0.2555	0.128115
816	0.0218	0.0460044
817	0.4629	
818	0.0272	0.051606
819	0.0405	0.0474898
820	0.0033	0.041639
821	>10	
822	0.2804	0.099106
823	0.1923	0.0950605
824	0.0103	0.0180053
825	0.2732	0.122321
826	0.0007	0.0199205
827	>10	
828	0.1153	0.259777
829	0.0032	0.00596486
830	0.0029	0.00555393
831	0.1309	0.0791589
832	1.3119	
833	~0.500034	
834	0.0489	1.09069
835	~0.35359	0.417157
836	0.0255	0.595114
837	~1.74985	
838	0.0286	0.350106
839	0.8297	2.78805
840	0.0127	0.0995864
841	0.1458	0.369658
842	0.0053	0.061038

843	0.0156	0.0442792
844	0.5093	0.907193
845	>10	
846	0.0105	0.0418215
847	0.0081	0.0991289
848	0.0968	0.321736
849	0.0356	>1
850	0.0377	0.195434
851	0.0326	0.359335
852	0.1179	1.34555
853	0.0047	0.0456037
854	1.2773	
855	>10	
856	0.0605	0.083888
857	0.0280	0.205494
858	0.2097	0.369743
859	~1.249	
860	~1.479	

[2680] Ciertos compuestos fueron ensayados en ejecuciones adicionales para los ensayos descritos anteriormente y se proporcionan los datos en la Tabla 6.

Tabla 6 Unión FLAP y datos de ensayo de sangre entera humana

Nº comp.	Unión FLAP HTRF de tipo silvestre K_i (μM)	LTB4 sangre entera humana CI_{50} 1:1 (μM)
1	0.3521	0.8596
2	0.1785	0.3582
3	>10	
4	0.0004	0.0184
5	0.0366	0.3698
6	0.0011	0.0328
7	0.0008	0.0136
8	0.0013	0.0120
9	0.0015	0.0603
10	0.0027	0.0531
11	0.0016	0.0154
12	0.0019	0.0213
13	0.0012	0.0178
14	0.0035	0.0324
15	0.0111	0.0590

16	0.0050	0.0184
17	0.0017	0.0251
18	0.0018	0.0703
19	0.0022	0.0498
20	0.0009	0.0085
21	0.0021	0.0347
22	0.0021	0.0481
23	0.0012	0.0129
24	0.0023	0.0482
25	0.0032	0.0263
26	0.0009	0.0258
27	0.0263	~10
28	0.0822	0.3246
29	0.0632	0.0301
30	0.0950	
31	0.0040	0.0358
32	0.0062	0.0299
33	~0.3041	
34	0.0308	0.3340
35	0.0361	0.0944
36	0.0081	0.1366
37	0.0296	0.6761
38	0.0288	0.1773
39	0.0081	0.0751
40	0.0144	0.1118
41	0.0106	2.6866
42	0.0102	0.1493
43	0.0030	0.0381
44	0.0065	0.0582
45	0.0031	0.0102
46	0.0615	0.1774
47	0.0016	0.0166
48	0.0070	0.1583
49	0.0020	0.0211
50	0.0013	0.0154
51	0.0038	0.0424
52	0.0037	0.1551
53	0.0033	0.2377
54	0.0249	0.0413
55	0.0011	1.2317
56	0.0088	3.5164
57	0.0134	0.2517
58	0.0046	0.9911
59	0.0204	1.0170

60	0.0280	0.4638
61	0.0159	0.1173
62	0.1418	0.1111
63	0.0061	0.0284
64	0.0019	0.0131
65	0.0633	0.3224
66	0.0266	0.0689
67	0.0042	0.0168
68	0.0011	0.0109
69	0.0009	0.0081
70	0.0023	0.0100
71	0.0019	0.0227
72	0.1200	0.1682
73	0.0620	0.0769
74	0.0057	0.0610
75	0.0107	0.1851
76	0.0017	0.0267
77	0.0032	0.3416
78	0.0007	0.1663
79	0.0053	0.1498
80	0.0039	0.0881
81	0.0064	0.1518
82	0.0007	0.0181
83	0.0007	0.0191
84	0.0031	0.0975
85	0.0019	0.0199
86	0.0026	0.0266
87	0.0032	0.0752
88	0.0062	0.0364
89	0.0049	0.0432
90	0.0009	0.0125
91	0.0047	0.0383
92	0.2802	0.3092
93	0.0833	0.1275
94	0.0760	0.2347
95	0.0097	0.0515
96	0.3537	>10
97	0.0066	0.0422
98	0.0061	0.0391
99	0.0016	0.0301
100	0.0008	0.0245
101	0.0018	0.0137
102	0.0004	0.0345
103	0.0003	0.0165

104	0.0117	>1
105	0.0247	0.4805
106	0.0191	>1
107	0.0164	0.1316
108	0.0095	0.0486
109	0.0015	0.0181
110	0.0026	0.0294
111	0.0042	0.0576
112	0.0069	0.1543
113	0.0105	0.1451
114	0.0120	0.2215
115	0.0041	0.1080
116	0.0007	0.0122
117	0.0007	0.0066
118	0.0004	0.0063
119	0.0027	0.0217
120	0.0011	0.0171
121	0.0005	0.0096
122	0.0007	0.0179
123	0.0827	1.1249
124	0.0353	0.2172
125	0.0497	>10
126	0.1408	0.5717
127	0.0020	0.0346
128	0.0008	0.0382
129	0.0039	0.5341
130	0.1295	0.6326
131	0.1438	0.6947
132	0.0024	0.0111
133	0.0010	0.0320
134	0.0013	>1
135	0.0004	0.0161
136	0.0005	0.0155
137	0.0029	0.0438
138	0.0114	0.1737
139	0.1330	0.3409
140	0.0014	0.0106
141	0.0007	0.0033
142	0.0151	0.0406
143	0.0085	0.0488
144	0.0148	0.0971
145	0.0167	0.0209
146	0.0191	0.1684
147	0.0006	0.1021

148	0.0025	0.0083
149	0.0052	0.0824
150	0.0015	0.0113
151	0.0013	0.1140
152	0.0807	0.5365
153	0.0025	0.0069
154	0.0293	1.0445
155	0.0116	0.1025
156	0.3513	>10
157	0.0098	1.8408
158	0.0006	0.0014
159	0.0008	0.0013
160	0.0004	0.0053
161	0.0004	0.0478
162	0.0051	0.1223
163	0.0005	0.5953
164	0.0008	0.3332
165	0.0184	0.8790
166	0.1645	4.4627
167	0.0468	0.4416
168	0.0143	0.1348
169	0.0029	0.0229
170	0.0013	0.0118
171	0.0020	0.0135
172	0.0036	0.0201
173	0.0008	0.0165
174	0.0024	0.0231
175	0.0014	0.0170
176	0.0005	0.0100
177	0.0005	0.3016
178	~1.3228	
179	0.0004	0.0021
180	0.0021	0.0369
181	0.0067	0.2397
182	0.0199	0.2171
183	0.0344	0.1300
184	0.0089	0.0206
185	0.0095	0.0507
186	0.0188	0.0207
187	0.0657	0.0689
188	0.2014	1.1849
189	0.0632	1.6493
190	0.0662	0.4710
191	~0.6579	

192	0.0483	0.1708
193	0.0309	0.1439
194	0.1558	
195	0.0023	0.0690
196	0.0078	0.0963
197	0.0071	0.0831
198	0.0721	0.8194
199	0.0386	0.2518
200	0.0349	0.1762
201	0.0207	0.3582
202	0.0716	0.1721
203	0.0050	0.0523
204	0.0045	0.1282
205	0.0076	0.0656
206	0.0020	0.0427
207	0.0171	0.2046
208	0.0004	0.0137
209	0.0010	0.0340
210	0.0004	0.0196
211	0.0005	0.0058
212	0.0008	0.0053
213	0.0024	0.0246
214	0.0116	0.1378
215	0.0024	0.0116
216	0.0022	0.0160
217	0.0012	0.0089
218	0.0033	0.0291
219	0.0048	0.0312
220	0.2052	0.2186
221	0.3001	0.8543
222	0.1176	0.6381
223	0.6628	
224	0.2926	0.5158
225	0.8561	
226	0.2108	0.3289
227	0.6699	
228	1.0554	
229	1.0673	
230	1.2050	~5.00034
231	0.1354	0.5639
232	0.3575	
233	0.6365	
234	0.0255	0.2382
235	0.0357	0.2848

236	0.0571	0.4431
237	0.0078	0.1338
238	0.0050	0.0379
239	0.0059	
240	0.0024	0.0215
241	0.0146	0.0605
242	0.0007	0.0039
243	0.0033	0.1199
244	0.0294	0.2109
245	0.0453	0.2330
246	0.1990	0.3017
247	0.0894	0.1968
248	0.0568	0.1237
249	0.0595	0.0940
250	0.0382	0.0774
251	0.0045	0.0678
252	0.1267	0.2055
253	0.1344	0.1906
254	0.0800	0.5856
255	0.0081	0.0761
256	0.0350	0.0734
257	0.1537	1.1249
258	0.2430	0.2021
259	0.0078	0.0340
260	0.0089	0.0566
261	0.0056	0.0749
262	0.0183	0.0456
263	0.1272	0.2074
264	0.0276	0.1439
265	0.0355	0.1600
266	0.1330	0.4639
267	0.1854	0.3504
268	0.0114	0.0559
269	0.0149	0.0873
270	0.0573	1.0654
271	0.0505	0.6062
272	0.0269	0.1246
273	0.0093	0.1047
274		
275	0.0648	0.1921
276	0.0235	0.3248
277	0.0516	>1
278	0.0356	0.0945
279	0.0700	0.1176

280	0.0033	0.0372
281	0.0608	0.0445
282	~0.7500	0.2799
283	0.0090	0.1187
284	0.0423	1.0373
285	0.0033	0.1110
286	0.1419	0.2060
287	0.0085	0.0744
288	0.1028	0.4201
289	0.0216	0.0361
290	~0.9401	
291	0.0067	0.4205
292	0.0099	1.0294
293	>10	
294	0.0024	0.2477
295	0.0200	0.1097
296	0.0031	0.0660
297	0.0032	0.0446
298	0.0806	1.1657
299	0.1212	
300	0.0128	0.1205
301	0.0126	0.2044
302	~2.4997	
303	~0.612351	
304	>10	
305	0.0016	0.0776
306	0.3974	
307	0.0045	0.4158
308	>10	
309	0.2143	1.7848
310	0.4919	
311	0.7466	
312	0.3226	0.3764
313	0.3877	0.5739
314	0.0888	0.1776
315	0.0013	0.0272
316	0.7456	
317	0.3346	>10
318	0.6890	2.0012
319	0.2036	3.2629
320	0.1293	1.0839
321	0.5055	8.4859
322	0.0324	0.1382
323	0.7702	6.6435

324	0.0188	0.1014
325	0.0047	0.0908
326	0.0031	0.0287
327	0.0018	0.0386
328	0.0154	0.1187
329	0.0120	0.0658
330	0.0119	0.0883
331	0.0144	0.0619
332	0.0654	0.1245
333	0.0448	0.6710
334	0.0117	0.0672
335	0.0019	0.0370
336	0.0042	0.0651
337	~2.49977	
338	0.1992	1.0937
339	~2.49977	
340	0.1043	0.3210
341	>10	
342	0.0018	0.1167
343	0.0043	0.0568
344	0.0812	>10
345	0.0277	0.2591
346	0.0045	0.0946
347	0.0769	0.1612
348	0.0050	0.1059
349	0.0009	0.0128
350	0.0024	0.0259
351	0.0165	0.2966
352	0.0158	0.0642
353	0.0014	0.0198
354	0.0365	0.0930
355	0.0049	0.0294
356	0.0320	0.1066
357	0.1139	1.1282
358	0.0550	>10
359	0.0043	0.0541
360	0.0216	0.0675
361	0.0052	0.0262
362	0.0012	0.0472
363	0.0006	0.1840
364	0.0025	0.1498
365	0.0029	0.0600
366	0.0010	0.0399
367	0.0009	0.0056

368	0.0132	0.1780
369	0.0173	0.3751
370	0.0019	0.0880
371	0.0007	0.0150
372	~0.0249977	0.0313
373	0.0008	0.0066
374	0.0012	0.0115
375	0.0021	0.0313
376	0.0005	0.0099
377	0.0330	0.9786
378	0.0006	0.0163
379	0.0013	0.0334
380	0.0011	0.0460
381	0.0048	0.1405
382	0.0005	0.0110
383	0.0079	1.6334
384	0.0039	0.0819
385	0.0419	1.0829
386	0.0018	0.0773
387	0.0080	0.2528
388	0.0017	0.0367
389	0.0131	0.1371
390	0.0004	0.0096
391	0.0020	0.0563
392	0.0009	0.0163
393	0.0010	0.0124
394	>10	
395	0.0088	0.0269
396	0.0076	0.1372
397	>10	
398	0.0344	1.1316
399	0.0285	0.3583
400	0.0141	0.7291
401	0.1581	0.5379
402	0.0921	0.5223
403	0.0698	0.3889
404	0.1547	1.4904
405	0.0998	2.7077
406	0.1347	4.3142
407	>10	
408	0.1284	1.1424
409	>10	
410	0.0037	0.0884
411	0.0360	1.9679

412	0.0193	0.5087
413	0.0186	0.4476
414	0.0655	0.1204
415	0.0109	0.0370
416	1.2485	
417	0.1082	0.7264
418	~1.2499	
419	~1.3693	
420	0.0856	3.2802
421	0.0283	>10
422	0.0031	0.1460
423	0.2841	4.7951
424	0.0103	>10
425	0.0023	0.1108
426	0.0020	0.0731
427	0.0439	1.5992
428	0.0043	0.0044
429	0.0131	0.2089
430	0.0051	0.0592
431	0.0008	0.0094
432	0.0042	0.0188
433	0.0011	0.0254
434	0.0011	0.0362
435	0.0094	0.1657
436	0.3075	3.2772
437	0.0233	0.3809
438	0.0007	0.0166
439	0.0629	0.3005
440	0.0309	0.2155
441	0.0008	0.0065
442	0.0009	0.0090
443	0.3430	3.3312
444	0.1826	>10
445	0.0005	0.0077
446	0.3044	1.3709
447	0.0031	0.1441
448	0.0101	0.1119
449	0.0216	0.0788
450	~0.0740	0.3398
451	0.0024	0.0385
452	~0.0805	1.9543
453	>10	>10
454	0.0115	0.3450
455	0.0007	0.0943

456	0.0026	0.1139
457	0.0027	0.1400
458	0.0042	0.0530
459	>10	
460	>10	
461	0.0405	0.2088
462	0.0023	0.0616
463	~0.9819	
464	0.1209	>10
465	0.1860	0.9565
466	~0.2544	0.9901
467	0.0535	2.8275
468	0.3317	
469	0.1790	2.3469
470	0.3973	
471	0.0558	3.3947
472	0.1360	2.5241
473	0.0730	1.4109
474	0.0215	2.6534
475	0.0896	4.1812
476	0.0241	0.3500
477	0.0147	0.2678
478	~0.2499	
479	0.0077	0.5710
480	~0.3535	
481	1.9116	
482	0.0609	0.3203
483	~0.35359	
484	0.0759	3.4650
485	>10	
486	~2.4997	
487	0.0543	0.4443
488	0.0975	1.6527
489	0.0196	0.3069
490	~0.3535	0.2691
491	0.0146	0.2147
492	0.0154	0.1555
493	0.0069	0.3030
494	0.0316	0.0993
495	0.0041	0.5091
496	0.0188	0.1653
497	0.0251	0.5103
498	0.0157	0.1113
499	0.4330	

500	0.0485	0.1386
501	0.3591	
502	0.0833	0.3626
503	0.0140	0.0923
504	0.7679	
505	0.0181	0.0705
506	>10	
507	>10	
508	0.7905	
509	0.1473	0.1598
510	1.9387	
511	0.2128	0.3231
512	0.4430	0.4699
513	>10	
514	0.1319	0.1477
515	>10	
516	>10	
517	>10	
518	>10	
519	>10	
520	>10	
521	0.0054	0.0133
522	0.2861	0.2639
523	0.0013	0.0251
524	0.0007	0.0182
525	0.0030	0.0365
526	0.0083	0.0188
527	0.0743	0.1829
528	0.0055	0.0340
529	0.0362	0.0796
530	0.0344	1.1117
531	0.0085	0.3234
532	0.0060	0.0318
533	0.0045	0.0227
534	0.0118	0.0689
535	0.0015	0.0155
536	0.0214	0.0678
537	0.0030	0.0421
538	0.0202	0.3298
539	0.0016	0.0521
540	0.0163	0.0850
541	0.0118	0.0660
542	0.1070	0.3112
543	0.4438	4.1649

544	0.0282	1.6516
545	0.0115	0.0504
546	0.1480	0.2531
547	0.0348	0.1042
548	0.4672	0.7408
549	0.0094	0.1228
550	0.0017	0.0160
551	0.0004	0.0209
552	0.0055	0.1020
553	0.0193	0.4304
554	0.0021	0.0390
555	0.0016	0.0245
556	0.0007	0.0131
557	0.1471	1.0659
558	0.0120	0.2100
559	0.0015	0.0547
560	0.0052	0.0951
561	0.0044	0.0429
562	0.0548	0.2259
563	0.0197	0.3276
564	0.2001	0.5828
565	0.0813	0.9836
566	>10	
567	1.1347	
568	~2.499	
569	~0.0700	0.3345
570	0.0355	1.1833
571	0.0017	0.0907
572	~0.3699	
573	0.1136	
574	0.0139	0.4942
575	~0.7500	
576	0.0079	0.1157
577	0.0102	0.0907
578	0.0252	0.9557
579	0.0951	1.5442
580	0.0548	~5.00034
581	0.0596	2.8229
582	>10	
583	>10	
584	>10	
585	>10	
586	>10	
587	>10	

588	0.1333	>10
589	>10	
590	>10	
591	~2.4997	
592	>10	
593	>10	
594	>10	
595	~2.4997	
596	>10	
597	~2.4997	
598	>10	
599	>10	
600	>10	
601	>10	
602	0.0006	0.0167
603	0.0276	>10
604	0.0050	0.0895
605	0.0019	0.0979
606	0.0463	2.6242
607	0.1384	0.1521
608	0.0287	0.0539
609	0.2464	0.7677
610	0.0274	0.1171
611	0.2489	0.5626
612	0.0146	0.0420
613	0.2146	0.5565
614	0.0098	
615	0.0509	
616	0.0164	
617	0.1615	
618	0.0146	0.2109
619	0.0034	0.0451
620	0.0019	0.0132
621	0.0050	0.1007
622	0.0461	0.3402
623	0.0049	0.0935
624	0.0327	
625	0.0078	0.1727
626	0.0062	0.0454
627	0.0437	0.3662
628	0.3362	
629	0.8358	
630	1.8950	
631	>10	

632	1.2677	
633	>10	
634	0.3108	1.4706
635	1.0869	
636	0.0046	0.1073
637	0.0188	0.3976
638	0.0014	0.0148
639	0.0072	0.0671
640	1.3397	
641	>10	
642	0.0788	0.9806
643	0.3225	4.2875
644	>10	
645	>10	
646	>10	
647	0.2271	
648	0.8339	
649	>10	
650	0.8316	
651	0.3062	1.5364
652	0.0627	0.8426
653	0.0173	0.5267
654	0.1303	1.0459
655	0.5034	1.8302
656	1.3957	
657	0.0735	2.3415
658	0.5717	
659	~0.7500	
660	0.0833	>10
661	~2.4997	
662	~1.2246	
663	0.0058	0.0347
664	0.0050	>1
665	0.0026	0.0224
666	0.0032	0.0361
667	0.0060	0.0396
668	0.0230	0.1897
669	0.0040	0.1064
670	0.0977	0.5255
671	0.0157	0.1646
672	0.0137	0.1965
673	0.1343	0.1013
674	0.0036	0.0133
675	0.0010	0.0551

676	0.2339	3.7145
677	>10	
678	>10	
679	0.1316	0.2054
680	0.6097	1.0503
681	0.0522	0.1058
682	0.2239	0.2638
683	0.6021	0.2800
684	0.0463	0.1343
685	0.0592	0.1150
686	0.3343	1.4900
687	0.7399	3.5457
688	0.6955	1.1844
689	0.4846	0.7872
690	0.1771	0.1175
691	>10	
692	0.0533	0.1098
693	0.0495	0.1033
694	0.6762	1.0116
695	0.0084	0.3356
696	0.1410	3.2749
697	>10	
698	0.0087	0.1117
699		
700	>10	
701	0.1318	
702	~0.3041	
703	>10	
704	0.1025	0.1907
705	0.0869	0.2891
706	0.0796	0.3621
707	0.0327	0.1267
708	0.0235	0.1416
709	0.0054	0.2682
710	0.0137	0.0565
711	0.0417	0.1420
712	0.0019	0.0523
713	0.0017	0.0534
714	0.0024	0.0331
715	0.0082	0.1858
716	>10	
717	1.0083	
718	>10	
719	>10	

720	>10	
721	>10	
722	>10	
723	>10	
724	>10	
725	1.2960	
726	0.9041	
727	0.4838	1.1741
728	0.7813	
729	0.0647	0.8610
730	0.0067	0.1359
731	0.0147	0.0513
732	0.5571	
733	>10	
734	>10	
735	0.0320	0.2723
736	0.3303	0.4145
737	0.9842	
738	0.2400	2.9546
739	0.3701	1.1133
740	>10	
741	0.0046	0.0263
742	0.0029	0.0257
743	0.0016	0.0217
744	0.0155	0.1317
745	0.0117	0.1107
746	0.0020	0.1370
747	0.0271	0.2622
748	>10	
749	0.2455	0.4675
750	1.1582	
751	0.0809	1.0566
752	0.1352	0.2992
753	0.0044	0.0213
754	0.0699	0.3772
755	0.9395	
756	>10	
757	0.0052	0.0162
758	0.5569	
759	>10	
760	1.1558	
761	>10	
762	0.1589	0.4418
763	1.1148	

764	>10	
765	>10	
766	1.9090	
767	>10	
768	0.5728	
769	1.5449	
770	>10	
771	>10	
772	>10	
773	0.2227	0.6390
774	1.2975	
775	0.0304	
776	0.1497	
777	1.6211	
778	>10	
779	~2.4997	
780	>10	
781	0.7295	
782	>10	
783	>10	
784	0.0079	0.1105
785	0.0085	0.0576
786	0.0607	0.1049
787	0.0091	0.0980
788	0.0178	1.8026
789	0.1303	0.9386
790	0.0015	0.0253
791	>10	
792	>10	
793	0.2795	0.6419
794	0.0328	3.9355
795	0.0085	0.0686
796	0.3912	
797	>10	
798	0.2573	0.2200
799	>10	
800	>10	
801	>10	
802	>10	>1
803	0.1065	0.2413
804	0.6359	
805	0.0297	0.3528
806	0.0018	0.0484
807	0.0058	0.0722

808	0.0004	0.0064
809	0.0038	0.0377
810	0.0006	0.0056
811	0.3149	0.5413
812	0.0085	0.0120
813	0.0339	0.0751
814	0.0028	0.0209
815	0.2555	0.1281
816	0.0370	0.0610
817	0.4629	
818	0.0272	0.0516
819	0.0743	0.0475
820	0.0033	0.0416
821	>10	
822	0.2804	0.0991
823	0.1923	0.0951
824	0.0103	0.0180
825	0.2732	0.1223
826	0.0007	0.0199
827	>10	
828	0.1153	0.2598
829	0.0057	0.0090
830	0.0029	0.0056
831	0.1492	0.0725
832	1.3119	
833	~0.5000	
834	0.0489	1.0907
835	~0.35359	0.4172
836	0.0255	0.5951
837	~1.74985	
838	0.0286	0.3501
839	0.8297	2.7880
840	0.0127	0.0996
841	0.1458	0.3697
842	0.0053	0.0610
843	0.0156	0.0443
844	0.5093	0.9072
845	>10	
846	0.0105	0.0418
847	0.0081	0.0991
848	0.0968	0.3217
849	0.0383	3.9030
850	0.0377	0.1954
851	0.0326	0.3593

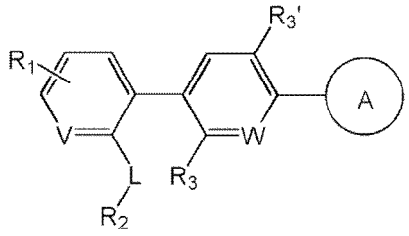
852	0.1179	1.3456
853	0.0047	0.0456
854	1.2773	
855	>10	
856	0.0605	0.0839
857	0.0280	0.2055
858	0.2097	0.3697
859	~1.2499	
860	~1.4791	
861	0.0040	0.0449
862	0.1221	0.1210
863	0.0411	0.1401
864	0.2164	0.4128
865	0.0962	0.1924
866	0.1705	0.5388
867	0.2463	0.7930
868	0.0215	0.3446
869	0.1412	0.8437
870	0.0143	0.0867
871	0.0250	0.3714
872	0.0083	0.0530
873	0.0231	0.3355
874	0.0511	0.3588
875	0.1699	0.8511
876	0.0803	1.0770
877	0.0047	0.0105
878	0.2762	0.3202
879	0.1681	0.1064
880	0.0867	0.1796
881	0.0760	0.1282
882	0.1666	0.0688
883	0.0342	0.0695
884	0.2387	0.7055
885	0.0408	1.0573
886	0.0058	>1
887	0.0304	>1
888	0.0007	0.3666
889	0.0039	0.2358
890	0.0037	0.0623
891	0.0315	0.7516
892	0.0774	0.7311
893	0.0303	0.6027
894	0.0038	0.1411
895	0.0132	0.2220

896	0.0221	0.4664
897	0.0070	0.0903
898	0.0797	0.9281
899	0.0770	0.0873
900	0.0351	0.0408
901	0.0018	0.0016
902	0.0184	0.0886
903	0.0387	0.0634
904	0.2547	0.1046
905	0.0579	0.0529
906	0.0003	0.0020
907	0.0060	0.0120
908	0.0266	0.0437
909	0.2528	0.1166
910	0.0029	0.0092
911	0.1663	0.0287
912	0.0005	0.0088
913	0.0063	0.0119

[2681] Si bien la especificación anterior detalla los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que se incluyen dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

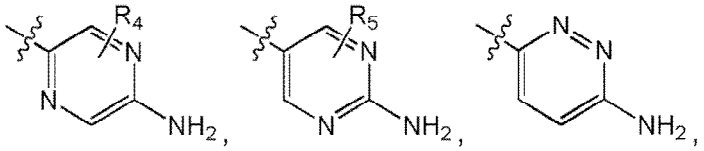


(I)

en donde

L es un enlace, -CH_2-, -SO_2-, -CH_2-SO_2-, -SO_2-CH_2-, -SO_2-NR-, -SO_2-NR-CH_2-, -CH_2-SO_2-NR-, -NR-, -NR-SO_2-, -NR-SO_2-NR-, -S-, -S-CH_2-, -CH_2-S-,
-C(=O)-, -C(=O)-O-, -O-, -O-CH_2-, -NR-C(=O)-, -NR-C(=O)-NR-, o -C(=O)-NR-, donde R es H,
C_{1-2}alquilo, C_{1-2}alquilo-OH o ciclopropil;
R_1 es H, o metil;
R_2 es H, ciano, halo, -SO_2-CH_3, 2-(trimetilsililo)etoxi, fenil, C_{1-6}alquilo, heteroarilo, heterociclilo, C_{3-9}cicloalquilo, siempre que R_2 no sea H si L es un enlace, y en donde dicho fenil, C_{1-6}alquilo, heteroarilo, heterociclilo o C_{3-9}cicloalquilo está opcional e independientemente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

metil, etil, oxo, flúor, hidroxilo, ciano, amino, metoxi, *terc*-butoxi, acetil, ciclopropil, ciclobutil, ciclohexil, fenil, acetidin-1-il, acetidin-3-il, pirrolidin-1-il, 2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona-4-il, 1*H*-imidazol-4-il, pirazin-2-il, pirimidin-2-il, 1,3-oxazolidin-2-ona-5-il, N-benzamida, benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, 4-metilpiperazin-1-il, morfolin-4-il, CF_3, -SO_2-CH_3, -C(=O)-ciclopropil, -SO_2-ciclohexil, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -NHAc, -$NHCO_2$t-Bu, -CH_2-NH_2, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-N(etil)$_2$, -NH-C(=O)-NH_2, -NH-C(=O)-CH_3, -C(=O)-(C_1-C_4alquilo), -C(=O)-OH, -C(=O)-NH (C_1-C_4alquilo)-$(CH_2)_n$-OH, y -$(CH_2)_n$-CN, en donde n es 1 o 2;
V es CH, CR' o N, en donde R' es metil o F;
W es CR" o N, en donde R" es H, F, hidroxilo, amino, CH_3 o -O-CH_3;
el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:

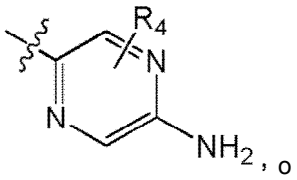
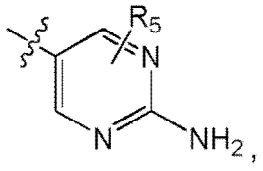


R_3 es H, F, metil o -O-CH_3;
R_3' es H o F;
R_4 es H, metil, ciano, amino, halo, -COOH, o -O-CH_3; y
R_5 es H, metil, ciano o -CF_3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

L es un enlace, -O-, -SO_2-NH-, -NH-SO_2-, -SO_2-, -S-, -C(=O)-O-C(=O)-NH-;
R_1 es H;
R_2 es H, metil, etil, propil, isopropil, *terc*-butil, ciclopropil, ciclohexil,
pirrolidin-1-il, pirrolidin-3-il, piperidin-1-il, piperidin-2-il, piperidin-3-il, piperidin-4-il, piperazin-1-il, tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il, morfolin-2-il, morfolin-4-il, tiomorfolin-4-il, pirazin-2-il, pirimidin-2-il o pirimidin-4-il, siempre que R_2 no sea H si L es un enlace, y en donde R_2 está opcionalmente sustituido con hidroxilo, flúor, amino, oxo, metil o -CH_2-NH_2;
V es CH o N;
W es CR" o N, en donde R" es H o F; el anillo A es

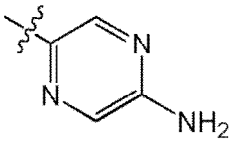
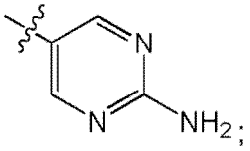



R_3 es H;
R_3' es H;
R_4 es H o ciano; y
R_5 es H o ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

L es un enlace, -O-, -SO_2-NH-, -NH-SO_2-, -SO_2-, -S-, o -C(=O)-;
R_1 es H;
R_2 es H, metil, etil, propil, isopropil, *terc*-butil, ciclopropil, ciclohexil, pirrolidin-1-il, pirrolidin-3-il, piperidin-1-il, piperidin-2-il, piperidin-3-il, piperidin-4-il, piperazin-1-il, tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il, morfolin-2-il, morfolin-4-il, tiomorfolin-4-il, pirazin-2-il, pirimidin-2-il o pirimidin-4-il, siempre que R_2 no sea H si L es un enlace, y en donde R_2 está opcionalmente sustituido con hidroxilo, flúor, amino, oxo, metil o -CH_2-NH_2;
V es CH o N;
W es CR" o N, en donde R" es H o F;
el anillo A es

R_3 es H; y
R_3' es H;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que El compuesto se selecciona de:

5-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metanosulfonamida,
6-Amino-3-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazina-2-carbonitril,
4'-(5-Aminopirazin-2-il))-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclohexil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-metilpropil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida (racémica),
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(ciclobutilmetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(endo)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-biciclo[2.2.1]hept-2-il-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida (racémica),
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-metilciclobutil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(1,1-dimetilpropil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclopentil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluoro-N-metilbifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-etil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-feniletil)bifenil-2-sulfonamida,
(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazina)-2-il)-N-[(1*S*)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,

(R)-4'-(5-Aminopirazin-2) il)-N-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-fenilbifenil-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-[(3S)-1-etil-2-oxoazepan-3-il]-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(3S)-2-oxoazepan-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluoro-N-[(3S)-1-metil-2-oxoazepan-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-piridin -3-ilbifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] sulfamida,
N-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)propano-2-sulfonamida,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]etanosulfonamida,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]propano-1-sulfonamida,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-2-metilpropano-1-sulfonamida,
N-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)ciclopropanosulfonamida,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] hexano-1-sulfonamida,
N-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)ciclobutanosulfonamida,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida,
4'-5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N,N-dimetilbifenil-2-sulfonamida,
5-[3-fluoro-2'-(piperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il] pirazin-2-amina,
5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il] pirazin-2-amina,
5-{2'-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-[3-Fluoro-2'-(piperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N,N-dietil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
5-[3-Fluoro-2'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-{2'-[(4,4-Difluoropiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{2'-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{2'-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{2'-[(3,3-difluoroacetidina -1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-[2'-(Azepan-1-ilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-{3-Fluoro-2'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] sulfonil}-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol,
5-(3-Fluoro-2'-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il] sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-{2'-[(4-Acetilpiperazina-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-(2'-{[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il] sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
2-(4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-1-il)etanol,
5-{ 2'-[(4-ciclopropilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-[3-Fluoro-2'-(hexahidropirrolo [1,2-a]pirazin-2 (1H)-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina racémica,
5-{2'-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-carbonitril racémico,
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-carbonitril,
5-{2'-[(4-Aminopiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-ona,
1-{[4'-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-ol,
(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)metanol,
2-(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)etanol,
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-ol racémico,
2-(1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-il)etanol racémico,
5-(3-Fluoro-2'-{[4-(metilamino)piperidin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-(2'-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]sulfonil}-3 -fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-{2'-[(3-aminopiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina racémica,
N-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)acetamida,
(1-{[4'-(5-Aminopirazina)-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-il)metanol racémico,
(3-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-3-il)carbamato racémico de *terc*-butil,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2)-il)-3'-fluoro-N-(3-hidroxipropil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclohexil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)propil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclohexil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida,

4’-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclopropil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(ciclopropilmetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(R)-(1-((4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil) pirrolidin-2-il)metanol,
(R)-5-(2’-((3-aminopirrolidin-1-il)sulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina,
(S)-5-(2’-((3-aminopirrolidin-1-il)sulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina,
(R) 5-(2’-{[2-(Aminometil) pirrolidin-1-il]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
(S)-(1-((4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil) pirrolidin-2-il)metanol,
4’-(5-Aminopirazin-2-il))-3'-fluoro-N-(metilsulfonil)bifenil-2-sulfonamida,
(R)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxipropil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(S)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxipropil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1-hidroxiciclohexil)metil]bifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi 2-metilpropil)bifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)bifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-2-sulfonamida,
(S)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2,3-dihidroxipropil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(R)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2,3-dihidroxipropil)-3'-flúor -[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(trans)-1-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} pirrolidin-3,4-diol,
(S)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-oxopirrolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(S)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(R)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bifenil-2-sulfonamida,
trans 4’-(5-Aminopirazin-2) il)-3'-fluoro-N-(4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-sulfonamida,
(R)-(1-((4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil) pirrolidin-3-il)metanol,
(S)-(1-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] sulfon il} pirrolidin-3-il)metanol,
(R)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)bifenil-2-sulfonamida,
R)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-metil-N-piperidin-3-ilbifenil-2-sulfonamida,
(S)-4’-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluoro-N-metil-N-piperidin-3-ilbifenil-2-sulfonamida,
(S)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxi-3-fenilpropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(R)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi-2-feniletil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1S,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropano-2-il)-N-metil-[1,1’-bifenil]-2-sulfonamida,
1-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetidin-3-ol,
(trans)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxiciclohexil)bifenil-2-sulfonamida racémica,
(trans)-4’-(5-Aminopirazina-2)-il)-3'-fluoro-N-[2-(hidroximetil)ciclohexil]bifenil-2-sulfonamida racémica,
(cis)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[2-(hidroximetil)ciclohexil]bifenil-2-sulfonamida racémica,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-piperidin-4-ilbifenil-2-sulfonamida,
5-(2'-{[3-(Aminometil)acetidin-1-il]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(acetidin-3-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(R)-5-(3-Fluoro-2'-{[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
(R)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida,
5-[3-Fluoro-2’-(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
4-(1-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-(2’-((1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazina-2-amina,
5-(2’-((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(5-hidroxipentil)bifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il))-3'-fluoro-N-(6-hidroxihexil)bifenil-2-sulfonamida,
N-(4-Aminociclohexil)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(S)-(1-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metanol,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclohexil-3'- fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida,
(S)-5-{2’-[(3-Aminopiperidin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N,N-bis(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida,
1-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetidina-2-carboxamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclopropil-3'-fluoro-N-(tetrahidro-2*H*-pirina-4-il)bifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)-N-(1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida,
(4-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} morfolin-2-il)metanol racémico,
(1R,5S)-3-((4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-3-azabiciclo[3,1.0]hexan-6-amina,
(S)-5-(3-fluoro-2’-((2-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina,
(R)-5-(3-fluoro-2’-((2-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazina 2-amina,
(R)-(1-((4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperazin-2-il)metanol,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
(S)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(S)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(R)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
terc-butil [2-({[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} amino)etil]carbamato,
N-(2-aminoetiletil)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
(S)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-hidroxibutano)-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(S)-4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(pirrolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

N-[2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} amino)etil]acetamida,
ácido (S)-2-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ilsulfonamido)propanoico,
4'-(5-Aminopirazina-2-il)-N-[2-(carbamoilamino)etil]-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1S,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-[1,
1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
5-(3-Fluoro-2'-{[4-(1H-imidazol-4-il)piperidin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
N -[(4-Amino-2-metilpirimidin-5-il)metil]-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(5-metilpirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida,
(S)-2-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1 '-bifenil]-2-ilsulfonamido)-4-metilpentanamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2-cianoetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida
(R)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(1-cianopropano-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(1-cianopropano-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopropil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(3 -metilxetan-3-il)bifenil-2-sulfonamida,
3-(4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-1-il)propanonitril,
(S)-4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(1-metoxipropano-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,
5-{3-Fluoro-2'-[(4-pirazin-2-ilpiperazin-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{3-Fluoro-2'-[(4 -pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-(2'-amino-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[1-(hidroximetil) ciclifentilo]bifenil-2-sulfonamida,
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-3-fenilpirrolidin-3-ol,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirrolidin-1-sulfonamida,
N '-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N,N-dimetilsulfamida,
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il] morfolina-4-sulfonamida,
(3S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-3-ol,
(3R)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-3-ol,
(3'S,4'S)-1 '-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-1,3'-bipirrolidin 4'-ol,
(3S,4S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-4-morfolin-4-ilpirrolidin-3-ol,
(3S,4S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirrolidin 3-ol,
5-{3-Fluoro-2'-[(trifluorometil)-sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-[2'-(terc-butilsulfanil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[2'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[3-fluoro-2'-(propilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-{3-Fluoro-2'-[(2-metilpropil)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-[2'-(terc-butilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[2'-(ciclopentilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[2'-(ciclobutilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-{3-Fluoro-2'-[(1-metiletil)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{3-Fluoro-2'-[(trifluorometil)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetamida,
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-N,N-dietilacetamida,
5-{3-Fluoro-2'-[(2-morfolin-4)-il-2-oxoetil)sulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}metil)-1,3-oxazolidin-2-ona (racémica),
N-(2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} etil)benzamida,
5-(3-Fluoro-2'-{[4-(metilsulfonil)bencilo]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina clorhidrato,
5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-4-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de formato,
6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} pirimidin-4-amina clorhidrato,
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} pirimidin-4-amina clorhidrato,
4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} pirimidin-5-amina clorhidrato,
5-[3-Fluoro-2'-(pirazin-2-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina clorhidrato,
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} pirimidin-5-amina clorhidrato,
1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-metilmetanosulfonamida sal de ácido fórmico,
1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-(2-hidroxietil)metanosulfonamida sal de ácido fórmico,
1-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil)sulfonil)acetidin-3-ol sal de ácido fórmico,
4-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil}sulfonil)piperazin-2-ona sal de ácido fórmico,
(S)-1-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-N-(1-hidroxipropano-2-il))metanosulfonamida,
(R)-1-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-N-(1-hidroxipropano-2)-il)metanosulfonamida clorhidrato,
1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)metanosulfonamida,

(S)-1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]metanosulfonamida clorhidrato,
(R)-1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]metanosulfonamida,
5-(2'-{[(4-aminopiperidin-1-il)sulfonil]metil}-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina clorhidrato,
1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metanosulfonamida clorhidrato,
1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-etilmetanosulfonamida sal de formato,
1-[1-({4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil}sulfonil)piperidin-4-il]urea clorhidrato,
N-[1-({[4'-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil}sulfonil)piperidin-4-il]acetamida sal de formato,
5-{2'-[(etilsulfanil)metil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina sal de formato,
5-{3-fluoro-2'-[(metilsulfanil)metil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina clorhidrato,
5-(3-fluoro-2'-{[(1-metiletil)sulfonil]metil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina clorhidrato,
2-(((4'-(5-Aminopirazin-2-il))-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)tio)pirimidin-4-amina clorhidrato,
6-(((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)tio)pirimidin-4-amina clorhidrato,
5-(3-fluoro-2'-((piridazin-3-iltio)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina clorhidrato,
6-(((4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)tio) piridazin-3-amina clorhidrato,
5-{2'-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazina-2-amina,
4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil} pirimidin-2-amina clorhidrato,
5-(3-fluoro-2'-((pirimidin-4-iltio)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina clorhidrato,
5-[3-fluoro-2'-({[2-(trimetilsilil)etoxi]metil} sulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[3-Fluoro-2'-({[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}sulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina clorhidrato,
5-(3-fluoro- Hidrocloruro de 2'-{[3-(metilsulfonil)propil]sulfonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-(3-fluoro-2'-{[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopropil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(2-cianoetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-2-sulfonamida,
(4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}morfolin-2-il)metanol racémico,
5-(3-Fluoro-2'-{[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]sulfonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina,
5-[2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5)-il)-3'-fluoro-N-metil-N-[(3S)-piperidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-metil-N-[(3R)-piperidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
[(2R)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-il]metanol,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(cis)-2-hidroxiciclohexil]bifenil-2-sulfonamida cis racémica,
4'-(2-aminopirimidin-5-il))-3'-fluoro-N-[(trans)-2-hidroxiciclohexil]bifenil-2-sulfonamida trans racémica,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)-N-(1-metiletil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-sulfonamida,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida,
5-{2'-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il} pirimidin-2-amina,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida,
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetidin-3-ol sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(3S)-2-oxopiperidin-3-il]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
[[2R)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-2-il]metanol sal de ácido trifluoroacético,
[[2S)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-2-il]metanol sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(2S)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
5-{2'-[(4-ciclopropilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il} pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
2-(4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-1-il)etanol sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(ciclopropilmetil)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-ciclopropil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-fenilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-N-terc-butil-3'-fluoro-3-metilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,

4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3’-fluor-N-metilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
5-[3-fluoro-2’-(piperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3’-fluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
5-[2’-(terc-butilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-metilpropil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-N-etil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4’-(2 -aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
5-[3-fluoro-2’-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3’-fluor-N,N-dimetilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-N,N-dietil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
5-[3-Fluoro-2’-(piperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
5-[3-Fluoro-2’-(morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
5-[3-Fluoro-2’-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(terc-butil)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4-{[4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperazin-2-ona sal de ácido trifluoroacético,
terc-butil N-{[4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-L-alaninato,
N-{[4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-L-alanina,
N-[4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirrolidin-1-sulfonamida,
N-[4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il] morfolina-4-sulfonamida,
N '-[4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N,N-dimetilsulfamida,
5-(2’-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilsulfonil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirimidin-2-amina,
6-((4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-2-tia-6-azaspiro[3.3]heptano 2,2-dióxido,
1-((4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)acetidina-3-carbonitril,
1-((4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-3-(trifluorometil)acetidin-3-ol,
5-{2’-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]-3-fluorobif enilo-4-il}pirimidin-2-amina clorhidrato
2-(((4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)metil)quinazolina-4(3H)-ona,
1-(3-((4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona,
5-(2’-{[3-(ciclohexilsulfonil)propil]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirimidin-2-amina,
5-{3-fluor-2’-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
5-(2’-{[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5) il)metil]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirimidin-2-amina,
5-{2’-[(5-Aminopirimidin-2-il)sulfanil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato,
5-{2’-[(4-Aminopirimidin-2-il)sulfanil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato,
5-{2’-[(5-Aminopirimidin-4-il)sulfanil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato,
5-[3-Fluoro-2’-(pirimidin-2-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina clorhidrato,
5-[3-Fluoro-2’-(pirazin-2-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina clorhidrato,
5-{2’-[(6-Aminopirimidin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato,
4-{[4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-2-amina sal de formato,
5-{2’-[(6-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina sal de formato,
5-{2’-[(5-Aminopirimidin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina clorhidrato,
5-[3-Fluoro-2’-({[2-(trimetilsililo)etoxi]metil}sulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina sal de formato,
5-{2’-[(5-Aminopirimidin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina clorhidrato,
5-[3-Fluoro-2’-({[2-(trimetilsilil)etoxi]metil} sulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina,
5-(2-Fluoro-4-{2)-[(1-metiletil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina,
5-{2-Fluoro-4-[2-(1-metiletoxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina,
5-{4-[2-(ciclopentilxi)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina,
5-{4-[2-(ciclohexilxi)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina,
5-[2-Fluoro-4-(2-metoxipiridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina,
5-{4-[2-(Ciclobutilxi)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina,
3-[({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il} oxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butil,
5-{2-Fluoro-4-[2-(pirrolidin-3-ilmetoxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina,
5-{2-Fluoro-4-[2-(1-metiletoxi)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina,
5-[4-(2-Aminopiridin-3-il)-2-fluorofenil]pirimidin-2-amina,
4’-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-3’-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
3-Amino-6-[2’-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazina-2-carbonitril,
4’-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida,
3-Amino-6-{3-fluoro-2’-[(3-oxopiperazina-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}pirazina-2-carbonitril,

4’-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida,
3-Amino-6-[3-fluoro-2’-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]pirazina-2-carbonitril,
4’-(6-Aminopiridazin-3-il)-N-terc-butil-3'-f luorobifenil-2-sulfonamida,
N-terc-Butil-4’-(5,6-diaminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Amino-6-metoxipirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Amino-6-cianopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Amino-6-cloropirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Amino-6-bromopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Amino-6-metilpirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Amino-6-metilpirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4’-(5-Amino-6-metilpirazin-2-il)-3'-fluoro-N-metilbifenil-2-sulfonamida,
4’-[2-amino-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4’-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
N-[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]acetamida,
1-[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]urea,
5-[2,3-difluoro-2’-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-2’,3'-difluorobifenil-2-sulfonamida,
N-[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-2'-metilbifenil-2-il]metanosulfonamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-2’,3'-difluorobifenil-2-sulfonamida,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-2’,3'-difluoro-N-metilbifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
4’-(2-Aminopirimidin-5-il)-N-terc-butil-2’,3'-difluorobifenil-2-sulfonamida sal de ácido trifluoroacético,
5-(2’,3-Difluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-(2'-Cloro-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-(3-Fluoro-2'-metilbifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-[3-Fluoro-2’-(trifluorometil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-(3-Fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-[3-Fluoro-2’-(metilsulfanil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-[3- Fluoro-2’-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-ol,
5-[3-Fluoro-2’-(fenilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
N-[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]bencenosulfonamida,
5-(2'-Etil-3-fluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina,
{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}ácido acético,
5-[3-fluoro-2’-(1-metiletil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
1-[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]etanona,
5-[3-fluoro-2’-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-ácido carboxílico,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-carboxamida,
5-[3-fluoro-2’-(1-metiletoxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina,
N-[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-metilmetanosulfonmida,
N-[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-metiletanosulfonamida,
N-[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-etilmetanosulfonamida
N-[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N,2-dimetilpropano-1-sulfonamida,
5-[3-Fluoro-2’-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-carboxamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-N,N-dietil-3'-fluorobifenil-2-carboxamida,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
5-[3-Fluoro-2’-(piperazin-1-ilcarbonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
5-{2’-[(4-Acetilpiperazin-1-il) carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-N-ciclohexil-3'-fluorobifenil-2-carboxamida,
5-{2’-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-metilbifenil-2-carboxamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
1-{[4’-(5-Aminopirazina-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-4-ol,
5-{2’-[(4-Aminopiperidin-1-il) carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{2’-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il} pirimidin-2-amina,
4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
4’-(2-aminopirimidin-5-il))-3'-fluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bifenil-2-carboxamida,
4-{[4’-(5-Aminopirazin-2-il)-3’-fluorobifenil-2-il] carbonil}piperazin-2-ona,
4-{[4’-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il] carbonil}piperazin-2-ona
5-[3-Fluoro-2’-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,

5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina,
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-4-amina,
5-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
6-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}metil)piridin-2-carbonitril,
2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}metil)piridin-3carbonitril,
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxilpiridina-3-carbonitril,
4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina,
4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-2-amina,
6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-4-amina,
5-{2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi} piridin-2-carbonitril,
4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi} piridin-2-carbonitril,
5-{2'-[(6-acetidin-1-ilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{2'-[(6-acetidin-1-ilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
5-{3-flúo$R_{2'}$-[(2-metilpirimidin-4-il)oxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{3-Fluoro-2'-[(2-metilpirimidin-4-il)oxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
5-{3-fluoro-2'-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{3-fluoro-2'-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina,
5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina,
5-{3-Fluoro-2'-[(5-metoxipirimidin-2-il)oxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina,
5-{3-Fluoro-2'-[(5-metoxipirimidin-2-il)oxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina,
5-{5-[2-(pirimidin-2-iloxi)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina,
4-{2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il] fenoxi}pirimidin-2-amina,
5-(5-{2-[(4-aminopirimidin-2-il))oxi]fenil} piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-metilbifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-metoxibifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butilbifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N,N-dimetilbifenil-2-sulfonamida,
5-[2'-(Morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-2'-fluorobifenil-2-sulfonamida,
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-2'-fluoro-N,N-dimetilbifenil-2-sulfonamida,
5-[2'-(Metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
5-[3-Metil-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N,N,3'-trimetilbifenil-2-sulfonamida.
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-hidroxibifenil-2-sulfonamida.
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)bifenil-2-il]metanosulfonamida.
4'-(5-Aminopirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida.
3-amino-6-[2'-(terc- butilsulfamoilo)-3-fluorobifenil-4-il]pirazina-2-ácido carboxílico.
2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetamida.
2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-N,N-dietilacetamida.
5-{3-Fluoro-2'-[(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)sulfonil]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
5,5'-(3,3"-Difluoro-1,1':2',1"-fenil-4,4"-diil)dipirazin-2-amina.
5-{2'-[(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.
5-{2'-[(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina.
5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina.
5-(3-Fluoro-2'-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina.
5-(3-Fluoro-2'-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina.
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-5-amina.
5-{2'-[(5-Aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}-6-metilpirimidin-4-amina.
5-{2'-[(4-Amino-6-metilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
6-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-2-carbonitril.
6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-2-carbonitril.
5-{2'-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.
5-{2'-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
5-{2'-[(6-Amino-2-metilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}-2-metilpirimidin-4-amina.
5-(3-Fluoro-2'-{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina.
5-(3-Fluoro-2'-{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina.
6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-3-carbonitril.
6-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-3-carbonitril.
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}etanol.
2-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}etanol.
5-[3-Fluoro-2'-(piperidin-4-iloxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.

5-[3-Fluoro-2'-(piperidin-4-iloxi)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina.
5-{3-Fluoro-2'-[(3R)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina.
5-{3-Fluoro-2'-[(3R)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
5-{3-Fluoro-2'-[(3S)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina.
5-{3-Fluoro-2'-[(3S)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
5-{2'-[(6-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.
5-{2'-[(6-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
5-{2'-[(2-Aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina.
5-{2'-[(2-Aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina.
5-[2'-(2-aminoetoxi)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina.
5-[2'-(2-aminoetoxi)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina.
{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}acetonitril.
{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}acetonitril.
{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}ácido acético.
5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina.
5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina.
5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina.
5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina.
2-({3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)etanol.
2-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)etanol.
5-(4-{2-[(*trans*-4-Aminociclohexil)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina.
5-(4-{2-[(*trans*-4-aminociclohexil)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina sal de ácido fórmico.
5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina.
5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina.
(2*R*)-2-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol.
(2*R*)-2-({3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol.
(2*S*)-2-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol.
(2l)-2-({3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol.
4'-(6-Aminopirazin-2)-il)-3'-fluoro-N-((3-hidroxiacetidin-3-il)metil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida.
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-*terc*-butilbencenosulfonamida.
5-{5-[2-(Morfolin-4-ilcarbonil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina.
5-[5-(2-metoxifenil)piridin-2-il]pirimidin-2-amina.
5-(5-{2-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.
5-(5-{2-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.
5-{5-[2-(Azepan-1-ilsulfonil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.
5-(5-{2-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-etilbencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-(diciclopropilmetil)bencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil-]bencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil-]bencenosulfonamida sal de ácido trifluoroacético.
4-({2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]fenil}sulfonil)piperazin-2-ona.
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida.
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida.
5-{5-[2-(ciclopropilsulfonil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina sal de ácido trifluoroacético.
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-*terc*-butilbencenosulfonamida.
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida.
3-Amino-6-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazina-2-carbonitril sal de ácido trifluoroacético.
5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfinilo)bifenil-4-il]pirazin-2-amina racémica
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-carbonitril
1-(4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)imidazolidina-2-ona
4'-(2-Amino-4-cianopirimidin-5-il)-N-*terc*-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida
6-Amino-3-{2'-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazina-2-carbonitril
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-N-metilazetididina-3-carboxamida
4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida
4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(2S)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida
4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida
1-((4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidin-4-carboxamida
4'-(5-Amino-3-cyanopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1 R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida
4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1 S)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida
4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(3- hidroxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-2-sulfonamida
N-(2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}etil)benzamida
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-3,3-dimetilbutan-2-ona
5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina

5-[3-Fluoro-2'-(pirazin-2-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina
5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina
5-{2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-{2'-[(5-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-2-amina
5-{2'-[(6-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-4-amina
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-4-amina
5-{2'-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
6-Amino-3-[2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazina-2-carbonitril
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentancarbonitril
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarboxamida
2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanonitril
2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanamida
5-{2'-[(2-Amino-1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanonitril
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanamida
5-{2'-[(2-amino-1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarbonitril
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarboxamida
5-(2'-{[1-(aminometil)ciclopentil]sulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)pirimidin-2-amina
5-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirazin-2-amina
5-{2'-[(6-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-(pirimidin-4-iltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina
5-{2'-[(5-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
6-Amino-3-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazina-2-carbonitril
6-Amino-3-[3-fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]pirazina-2-carbonitril
5-{2'-[(etilsulfonil)metil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-{3-fluoro-2'-[(metilsulfonil)metil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina sal de cloruro de hidrógeno
5-(3-Fluoro-2'-{[(1-metiletil)sulfonil]metil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-{3-Fluoro-2'-[(pirimidin-2-ilsulfonil)metil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina
2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil} sulfonil)pirimidin-4-amina racémica
5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil) morfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}acetidin-3-ol
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bifenil-2-carboxamida
1-(4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}morfolin-2-il)etanol (mezcla diastereomérica).
1-(4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}morfolin-2-il)etanol (mezcla diastereomérica).
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-carboxamida
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-carboxamida
(3*R*)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol
(*cis/trans*) 4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-carboxamida
(3*R*)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol
(*cis/trans*) 4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-carboxamida
5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina racémica
(3S)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol
(3S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol
(3R)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
(3R)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
(3S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
(3S)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
5-{2'-[(2,6-Dimetilmorfolin-4-il) carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina (mezcla diastereoisomérica).
5-(3-Fluoro-2'-{[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-(3-fluoro-2'-{[(2 S)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
5-{2'-[(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina (mezcla diastereoisomérica)
5-{2-Fluoro-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
[2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]fenil]-(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona
[2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]fenil]-[4-(metilamino)-1-piperidil]metanona
2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluoro-fenil]-N-tetrahidropiran-4-il-benzamida
[2-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluoro-fenil]fenil]-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]metanona racémica
[2-[4-(2-aminopirimidin] racémica-5-il)-3-fluoro-fenil]fenil]-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]metanona

N-{3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida
N-{3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida
5-(2-Fluoro-4-(2-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piridin-3-il)fenil)pirazin-2-amina racémica de clorhidrato
5-(2-Fluoro-4-(2-(pirrolidin-3)-sulfonil)piridin-3-il)fenil)pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico.
5-(4-(2-(ciclobutilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina de clorhidrato.
5-(4-(2-(ciclobutilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina de clorhidrato
5-(4-(2-(ciclohexlsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina de clorhidrato
5-(4-(2-(ciclohexilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina
5-(4-(2-(ciclopentilsulfonil)piridin-3-amina de clorhidrato
5-(4-(2-(ciclopentilsulfonil)piridin-3-il))-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina de clorhidrato
5-(4-(2-(ciclopentilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina de clorhidrato
5-(4-(2-(terc-butilsulfonil)piridin-3-il)-2-sal de ácido fórmico fluorofenil)pirimidin-2-amina.
5-(4-(2-(terc-butilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina racémica sal de ácido fórmico.
5-(4-(2-(sec-butilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina formato.
5-(4-(2-(sec-butilsulfonil)piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-amina formato
1-((3-(4-(4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonil)piperidin-1-il)etanona
1-((3-(4-(2-aminopirazin-5-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonil)piperidin-1-il)etanona sal de cloruro de hidrógeno
5-(2-Fluoro-4-(2-((3-metoxipropil)sulfonil)piridin-3-il)fenil)pirimidin-2-amina sal de cloruro de hidrógeno.
5-(2-Fluoro-4-(2-((3-metoxipropil)sulfonil)piridin-3-il)fenil)pirazin-2-amina sal de cloruro de hidrógeno.
4-((3-(4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonil)tetrahidro-2*H*-tiopiran-1,1-dióxido
4-((3-(4-(2-aminopirazin-5-il)-3-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonil)tetrahidro-2*H*-tiopiran-1,1-dióxido
5-(2-Fluoro-4-(2-((2-morfolinoetil)sulfonil)piridin-3-il)fenil)pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico.
5-(2-Fluoro-4-(2-((2-morfolinoetil)sulfonil)piridin-3-il)fenil)pirazin-2-amina
5-(2-Fluoro-4-(2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)sulfonil)piridin-3-il)pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico
5-(2-Fluoro-4-(2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)sulfonil)piridin-3-il)pirazin-2-amina sal de ácido fórmico
5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirimidin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico.
5-{4-[2-(ciclopropilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico.
5-{4-[2-(ciclopropilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina sal de ácido fórmico.
5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-yisulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina de clorhidrato.
5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina sal de ácido fórmico.
5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
5-(2,3-Difluorobifenil-4-il)pirazin-2-amina de clorhidrato.
5-(3-Fluoro-2-metoxibifenil-4-il)pirazin-2-amina.
5-[3-Fluoro-2-metoxi-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-*terc*-butil-3'-fluoro-2'-metoxibifenil-2-sulfonamida.
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-2'-metoxibifenil-2-il]metanosulfonamida.
5-(3-Fluoro-2'-(pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirazin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-pirazin-2-ilbifenil-4-il)pirimidin-2-amina.
5,5'-(3'-fluorobifenil-2,4'-diil)dipirazin-2-amina.
5-[2'-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina.
5-[2'-(6-Aminopirazin-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina.
5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirimidin-2-amina.
5,5'-(3'-fluorobifenil-2,4'-diil)dipirimidin-2-amina.
5-[3-Fluoro-2'-(2-metoxipirimidin-5-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
5-[3-Fluoro-2'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
5-(3-Fluoro-2'-pirimidin-5-ilbifenil-4-il)pirazin-2-amina.
5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirimidin-2-carbonitril.
5-[3-Fluoro-2'-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina.
1-{4-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1H-pirazol-1-il}-2-metilpropano-2-ol.
5-{2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina.
5-{5-[2-(2-aminopirimidin-5-il)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina.
5-[2'-(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-[2'-(1,1-Dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-[2'-(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina
5-[2-Fluoro-4-(2-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina
1-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirrolidin-2-ona
5-[3-Fluoro-2'-(metilsulfinilo)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-[2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-[3-Metil-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-hidroxibifenil-2-sulfonamida
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)bifenil-2-il]metanosulfonamida
4'-(5-Aminopirazin-2-il)bifenil-2-sulfonamida
4'-(6-Aminopiridazin-3-il)-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida
3-Amino-6-[2'-(terc-butilsulfamoilo)-3-fluorobifenil-4-il]pirazina-2-ácido carboxílico
5-{5-[2-(Ciclopropilsulfonil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina

2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}acetamida
2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-N,N-dietilacetamida
5-{3-Fluoro-2'-[(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)sulfonil]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-[5-(2-metoxifenil)piridin-2-il]pirimidin-2-amina
5-{5-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina
4'-(2-amino-4-cianopirimidin-5-il)-N-terc-butil-3'-fluorobifenil-2-sulfonamida
5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-2-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-ainina
5-[3-Fluoro-2'-(pirazin-2-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina
N-(2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}etil)benzamida
5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina
5-{2'-[(6-Aminopirimidin-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-{2'-[(5-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-(2-flúor-4-{2-[(2-morfolin-4-iletil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirimidin-2-amina
5-{5-[2-(2-aminopirimidin-5-il)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina
4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[(3S)-3-metilmorfolin-4-il)]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina
(3S)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
(3S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
(3R)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
2-({3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)etanol
5-{2'-[(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
(3S)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol
5-[3-Fluoro-2'-(piperidin-4-iloxi)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina
2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanamida
5-{3-Fluoro-2'-[(3R)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-(2'-{[1-(Aminometil)ciclopentil]sulfonil}-3-fluorobifenil-4-il)pirimidin-2-amina
4'-(2)-Minopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-carboxamida
(3R)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol.
{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}ácido acético.
4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-carboxamida
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-carboxamida
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bifenil-2-carboxamida
5-[2'-(2-aminoetoxi)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-[2'-(2-aminoetoxi)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina
N-[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metanosulfonamida
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N,N,3'-trimetilbifenil-2-sulfonamida
5-(3-Fluoro-2'-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
5-[3-Fluoro-2'-(piperidin-4-iloxi)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
N-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-2'-metoxibifenil-2-il]metanosulfonamida
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}acetidin-3-ol
(3R)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}pirrolidin-3-ol
4'-(5-Aminopirazina)-2-il)-3'-fluorobifenil-2-carbonitril
(2R)-2-({3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol
5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
5-{2'-[(6-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-{3-Fluoro-2'-[(metilsulfonil)metil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-[(3S)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirimidin-2-amina
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(4-hidroxiciclohexil)bifenil-2-carboxamida
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-3,3-dimetilbutan-2-ona
6-{[4'-(5-Aminopirazin)-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-4-amina
2-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}etanol
2-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)etanol
5-{2'-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
4-({2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]fenil}sulfonil)piperazin-2-ona
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida
5-{2-Fluoro-4-[2-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina
5-(5-{2-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-etilbencenosulfonamida, (3S)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-n-3-ol.
(2S)-2-({3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol

2-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanonitril
(2R)-2-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirimidin-4-amina
5-(2-Fluoro-4-{2-[(3-metoxipropil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirimidin-2-amina
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclope ntanecarboxamida
5-[3-Fluoro-2-metoxi-2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}etanol
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bencenosulfonamida
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropanamida
{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}acetonitril
5-{4-[2-(terc-Butilsulfonil)piridin-5-il]-2-fluorofenil}pirimidin-2-amina
5-{3-Fluoro-2'-[(3S)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-(4-{2-[(trans-4-Aminociclohexil)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina
5-(2-Fluoro-4-{2-[(2-morfolin-4-iletil)sulfonil]piridina-3-il}fenil)pirazin-2-amina
5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metiletil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirimidin-2-amina
5-(4-{2-[(1-Acetilpiperidin-4-il)sulfonil]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina
5-(3-fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
5-{2'-[(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-{2'-[(Etilsulfonil)metil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
1-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarbonitril
(3S)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-3-carboxamida
5-(5-{2-[(4,4-Difluoropiperidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina
5-{2'-[(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-(3)-Fluoro-2'-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
(3R)-1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirrolidin-3-carboxamida
5-(2-Fluoro-4-{2-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirimidin-2-amina
(3R)-1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}piperidin-3-ol
5-[3-Fluoro-2'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-{3-Fluoro-2'-[(pirimidin-2-ilsulfonil)metil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida
5-(5-{2-[(3,3-Difluoropiperidin-1-il)sulfonil]fenil}piridin-2-il)pirimidin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina
5-{4-[2-(ciclopropilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirimidin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil} pirazi n-2-amina
6-Amino-3-{2'-[(1,1-dioxidotiomorfolina-4-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-carbonitril
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-N-metilazetetidina-3-carboxamida
5-(3-Fluoro-2'-{[(1-metiletil)sulfonil]metil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(2-hidroxietil)bifenil-2-sulfonamida
{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}acetonitril
(2S)-2-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-fluorofenil]piridin-2-il}oxi)propano-1-ol
6-Amino-3-[2'-(ciclopropilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]pirazin-2-carbonitril
5-(4-{2-[(trans-4-aminociclohexil)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bencenosulfonamida
5-{5-[2-(Azepan-1-ilsulfonil)fenil]piridin-2-il}pirimidin-2-amina
2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-terc-butilbencenosulfonamida
2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)piridin-3-il]-N-(diciclopropilmetil)bencenosulfonamida
5-{2'-[(6-Amino-2-metilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
6-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-3-carbonitril
4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida
5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina
5-(2-fluoro)-4-{2-[(1-metilpropil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirimidin-2-amina
4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(2S)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-2-metilpropenonitril
5-{4-[2-(Ciclobutilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirimidin-2-amina
5-{2'-[(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-{2'-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-(2-Fluoro-4-{2-[(3-metoxipropil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina
6-Amino-3-[3-fluoro-2'-(pirimidin-2-iloxi)bifenil-4-il]pirazin-2-carbonitril
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-N-terc-butil-3'-fluoro-2'-metoxibifenil-2-sulfonamida
4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxipropil]bifenil-2-sulfonamida
5-(4-{2-[(1-acetilpiperidin-4-il)sulfonil]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina
5-{2'-[(6-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina

5-{2'-[(5-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarboxamida
6-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-2-carbonitril
5-(3-fluoro-2'-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bifenil-2-sulfonamida
6-Amino-3-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-carbonitril
5-[3-Fluoro-2'-(2-metoxipirimidin-5-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-(2-Fluoro-4-{2-[(tetrahidro-2*H*-pirina-4-ilmetil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina
5-{4-[2-(terc-butilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina
3 -Amino-6-{2'-[(4-aminopirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-carbonitril
5-(3-Fluoro-2'-{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-{2'-[(2-Aminopiridin-4) il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
1-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}ciclopentanocarbonitril
6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-3-carbonitril
5-{4-[2-(Ciclohexilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirimidin-2-amina
5-{3-Fluoro-2'-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-ilsulfonil]bifenil-4-il}pirazin-2-amina
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}piperidin-4-carboxamida
4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-[(3-hidroxiacetidin-3-il)metil]bifenil-2-sulfonamida
5-{2'-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}pirazin-2-amina
5-{2'-[(6-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
2-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]metil}sulfonil)pirimidin-4-amina
5-{4-[2-(Ciclopentilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirimidin-2-amina
6-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}piridin-2-carbonitril
5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina
5-{4-[2-(Ciclopropilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
5-{2'-[(6-Aminopirazin-2-il)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5 (2-Fluoro-4-{2-[(1-metilpropil)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina
4'-(5-Amino-3-cianopirazin-2-il)-3'-fluoro-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-2-sulfonamida
5-{2'-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-{4-[2-(Ciclobutilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina
5-[3-Fluoro-2'-(pirimidin-4-ilsulfanil)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
1-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]sulfonil}-4-(pentafluoroetil)piperidin-4-ol
5-{2'-[(2-Aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-terc-butilbencenosulfonamida
5-{4-[2-(ciclopentilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina
5-{4-[2-(ciclohexilsulfonil)piridin-3-il]-2-fluorofenil}pirazin-2-amina
5-(3-Fluoro-2) '-{[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}pirimidin-5-amina
5-{2'-[(5-Aminopirimidin-2-il)oxi]-3-Fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-(2-Fluoro-4-(2-(piperidin-4-iloxi)piridin-3-il)fenil)pirazin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(piperidin-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina
2-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}-6-metilpirimidin-4-amina
5-{2'-[(4-Amino-6-metilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[(3S)-3-metilmorfolina-4-il)carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-(4-{2-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi]piridin-3-il)-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina
5-(3-Fluoro-2'-{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}bifenil-4-il)pirimidin-2-amina
5-{3-Fluoro-2'-[(3R)-piperidin-3-iloxi]bifenil-4-il}pirazin-2-amina
1-(4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}morfolin-2-il)etanol
1-(4-{[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]carbonil}morfolin-2-il)etanol
5-(3-Fluoro-2'-{[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]carbonil}bifenil-4-il)pirazin-2-amina
N-{3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-Fluorofenil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida
N-{3-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-Fluorofenil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida
5-{2'-[(2-Amino-1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-{2'-[(2-Amino-1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-fluorobifenil-4-il}pirimidin-2-amina
5-{2'-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il) metoxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-{2'-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi]-3-fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
4-({[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}metil)ácido benzoico
4-({[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}metil)ácido benzoico
4-{[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}ácido benzoico
4-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}ácido benzoico
2-[4-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il-3-fluorofenil]piridin-2-il)sulfonil)piperidin-1-il]etanol

4-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il)pirimidin-2-amina
1-[4-({3-[4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-Fluorofenil]piridin-2-il}sulfonil)piperidin-1-il]propano-2-ol
5-[3-Fluoro-2'-(1H-pirazol-4-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-[2'-(6-Aminopiridin-3-il)-3-Fluorobifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-{3-Fluoro-2'-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il] biphe nilo-4-il}pirazin-2-amina
5-{5-[2-(Ciclopropilsulfonil)fenil]-3-fluoropiridin-2-il}pirimidin-2-amina
4-{[4'-(2-Aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}benzamida
5-{2'-[(trans-4-Aminociclohexil)oxi]-3-Fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(fenilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
6-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]piridazin-3-amina
{4-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1H-pirazol-1-il}acetonitril
5-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina
2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bencenosulfonamida
5-{2-Fluoro-4-[2-(fenilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirimidin-2-amina
5-[3-Fluoro-2'-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)bifenil-4-il]pirazin-2-amina
5-{2'-[1-(2-Aminoetil)-1H-pirazol-4-il]-3-Fluorobifenil-4-il}pirazin-2-amina
2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida
5-(3-Fluoro-2'-isotiazol-4-ilbifenil-4-il)pirazin-2-amina
5-[2-Fluoro-4-(2-fenoxipiridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina
5-[2-Fluoro-4-(2-fenoxipiridin-3-il)fenil]pirimidin-2-amina
2-{4-[4'-(5-Aminopirazin-2-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1H-pirazol-1-il}etanol
5-(4-{2-[(1-Acetilpiperidin-3-il)sulfonil]piridin-3-il}-2-fluorofenil)pirazin-2-amina
2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida
2-[6-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]bencenosulfonamida
5-[2-Fluoro-4-(2-fenilpiridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina
5-(2-Fluoro-4-{2-[(1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil]piridin-3-il}fenil)pirazin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(piridin-3-ilsulfonil)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
5-[2'-(6-Aminopiridin-3-il)-3-fluorobifenil-4-il]pirimidin-2-amina
5-[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina
{4-[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]-1H-pirazol-1-il}acetonitril
5-[3-Fluoro-2'-(1H-pirazol-4-il)bifenil-4-il]pirimidin-2-amina
4-[4'-(2-aminopirimidin-5-il)-3'-fluorobifenil-2-il]pirimidin-2-amina
5-{2-Fluoro-4-[2-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il]fenil}pirazin-2-amina
5-[2-Fluoro-4-(2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]sulfonil}piridin-3-il)fenil]pirazin-2-amina
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida
2-[6-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]bencenosulfonamida
5-[2-Fluoro-4-(2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]sulfonil}piridin-3-il)fenil]pirimidin-2-amina

5. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 4,

7. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad FLAP.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 como se usa en la reivindicación 7, en el que la enfermedad, trastorno o condición médica se selecciona del grupo que consiste en trastornos respiratorios, enfermedades cardíacas y cardiovasculares, trastornos autoinmunes y alérgicos, trastorno de carcinogénesis y síntomas asociados o complicaciones de los mismos.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 como se usa en la reivindicación 8, en el que el trastorno respiratorio se selecciona del grupo que consiste en asma no alérgica, enfermedades fibróticas de los pulmones, síndrome de dificultad respiratoria aguda y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o síntomas asociados o complicaciones del mismo.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, como se usa en la reivindicación 8, en el que la enfermedad cardíaca y cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en infarto de miocardio, aterosclerosis y aneurismas aórticos de accidente cerebrovascular, aterosclerosis, o síntomas asociados o complicaciones de los mismos.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 como se usa en la reivindicación 8, en el que la enfermedad autoinmune y alérgica se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, nefritis, espondiloartritis, polimiositis, dermatosmiositis, derrames gotosos, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, rinitis alérgica, dermatitis alérgica y asma, o síntomas asociados o complicaciones de los mismos.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 como se usa en la reivindicación 8, en el que el trastorno de carcinogenesis se seleccionó del grupo que consiste de la proliferación de células tumorales, diferenciación, apoptosis, angiogénesis asociada a tumores y la migración o invasión de células de carcinoma.

13. Un compuesto de la reivindicación 1 como se usa en la reivindicación 7, en el que el efecto terapéutico de un compuesto de la fórmula (I) es de 0,1 mg/dosis a 5 g/dosis.

14. Un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.