

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 063**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 409/14** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2006 E 11167362 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2383268**

54 Título: **Derivados de pirazolilaminopiridina útiles como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:

**04.02.2005 US 650053 P**

**16.02.2005 US 653329 P**

**29.09.2005 US 721633 P**

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

**28.12.2015**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)**

**151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**DAVIES, AUDREY;**

**LAMB, MICHELLE;**

**LYNE, PAUL;**

**MOHR, PETER;**

**WANG, BIN;**

**WANG, TAO y**

**YU, DINGWEI**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

ES 2 555 063 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolilaminopiridina útiles como inhibidores de quinasas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirazol y a sus composiciones farmacéuticas. Además, la presente invención se refiere a estos derivados de pirazol para su uso en el tratamiento y la prevención de cánceres.

10

**Antecedentes de la invención**

Las tirosina quinasas receptoras (RTK) son una subfamilia de proteínas quinasas que desempeñan un papel crítico en la señalización celular y están implicadas en una diversidad de procesos relacionados con el cáncer, incluyendo proliferación celular, supervivencia, angiogénesis y metástasis. En la actualidad se han identificado hasta 100 RTK diferentes incluyendo quinasas relacionadas con tropomiosina (Trk).

15

Las Trk son los receptores de alta afinidad activados por un grupo de factores solubles denominados neurotrofinas (NT). La familia de receptores Trk tiene tres miembros —TrkA, TrkB y TrkC. Entre las NT están (i) el factor de crecimiento nervioso (NGF) que activa la TrkA, (ii) el factor de crecimiento derivado de cerebro (BDNF) y la NT-4/5 que activan la TrkB y (iii) la NT3 que activa la TrkC. Cada receptor de Trk contiene un dominio extracelular (unión a ligando), una región transmembrana y un dominio intracelular (que incluye un dominio quinasa). Tras la unión del ligando, la quinasa cataliza la autofosforilación y desencadena rutas de transducción de señales aguas abajo.

20

Las Trk se expresan ampliamente en tejido neuronal durante su desarrollo, donde las Trk son críticas para el mantenimiento y la supervivencia de estas células. Sin embargo, continúa cuestionándose un papel postembrionario para el eje (o ruta) de Trk/neurotrofina. Hay informes que muestran que las Trk desempeñan un papel importante tanto en el desarrollo como en la función del sistema nervioso (Patapoutian, A. et al Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280).

25

30

En la pasada década, se han publicado un número considerable de documentaciones bibliográficas que relacionan la señalización de Trk con el cáncer. Por ejemplo, aunque las Trk se expresan a bajos niveles fuera del sistema nervioso en el adulto, la expresión de Trk se aumenta en cánceres de próstata en fase tardía. Tanto el tejido de próstata normal como los tumores de próstata dependientes de andrógenos expresan bajos niveles de Trk A y niveles indetectables de Trk B y C. Sin embargo, todas las isoformas de receptores Trk, así como sus ligandos afines, están reguladas positivamente en el cáncer de próstata independiente de andrógenos en fase tardía. Hay pruebas adicionales de que estas células de cáncer de próstata en fase tardía se vuelven dependientes del eje de Trk/neurotrofina para su supervivencia. Por lo tanto, los inhibidores de Trk pueden producir una clase de agentes inductores de apoptosis específicos para el cáncer de próstata independiente de andrógenos (Weeraratna, A. T. et al The Prostate, 2000, 45, 140-148).

35

40

Además, una bibliografía muy reciente también demuestra que la sobreexpresión, activación, amplificación y/o mutación de Trk están asociadas con carcinoma de mama secretor (Cancer Cell, 2002, 2, 367-376), cáncer colorrectal (Bardelli et al Science, 2003, 300, 949-949) y cáncer de ovario (Davidson, B. et al Clinical Cancer Research, 2003, 9, 2248-2259).

45

Hay unos pocos informes de inhibidores selectivos de tirosina quinasa Trk. Cephalon describió CEP-751, CEP-701 (George, D. et al Cancer Research, 1999, 59, 2395-2341) y otros análogos de indolocarbazol (documento WO0114380) como inhibidores de Trk. Se demostró que el CEP-701 y/o el CEP751, cuando se combinaban con la supresión de andrógenos inducida quirúrgicamente o químicamente, ofrecían una mejor eficacia en comparación con la monoterapia en solitario. GlaxoSmithKline describió ciertos compuestos de oxindol como inhibidores de Trk A en los documentos WO0220479 y W00220513. Recientemente, Japan Tobacco describió compuestos cíclicos condensados con pirazolilo como inhibidores de Trk (documento JP2003231687A).

50

Además de lo anterior, Vertex Pharmaceuticals han descrito compuestos de pirazol como inhibidores de GSK3, Aurora, etc. en los documentos WO02/22601, WO0250065, WO0262789, WO03027111 y WO200437814; y AstraZeneca han descrito compuestos de pirazol como inhibidores contra la quinasa receptora de IGF-1 (documento WO0348133).

55

**Descripción resumida de la invención** De acuerdo con la presente invención, los solicitantes han descubierto por la presente nuevos compuestos de pirazol, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen actividad inhibitoria de quinasa Trk y por consiguiente son útiles por su actividad antiproliferativa y/o proapoptótica (tal como anticáncer) y en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

60

65

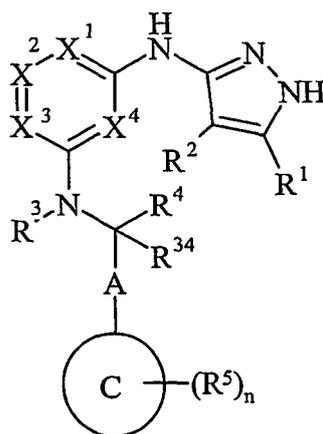
También de acuerdo con la presente invención los solicitantes proporcionan estos compuestos pirazol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento del cáncer.

5 Se espera que las propiedades de los compuestos reivindicados en la presente invención sean valiosas en el tratamiento de patologías asociadas con la proliferación celular, tales como cánceres (tumores sólidos y leucemia), trastornos fibroproliferativos y de la diferenciación, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos.

10 Además, se espera que los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la invención sean valiosos en el tratamiento o la profilaxis de cánceres seleccionados de fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico, mesotelioma, leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, mieloma múltiple, melanoma, cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático, cervical, sarcoma de Ewings, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama secretor, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, incluyendo cáncer de próstata resistente a tratamiento hormonal, cáncer de vejiga, melanoma, 15 cáncer de pulmón —cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) y cáncer de pulmón microcítico (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, linfoma, cáncer tiroideo incluyendo cáncer tiroideo papilar, mesotelioma y leucemia; particularmente cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata y cáncer de pulmón —NSCLC y SCLC; más particularmente cáncer de próstata; y más particularmente cáncer de 20 próstata resistente a tratamiento hormonal.

### Descripción detallada de la invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

25 donde:

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcanoilo  $C_{1-6}$ , alcanoiloxi  $C_{1-6}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ )amino, N,N-(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>amino, alcanoilamino  $C_{1-6}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo, N,N-(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>carbamoilo, alquil  $C_{1-6}$ -S(O)<sub>a</sub> en el cual a es de 0 a 2, alcoxicarbonilo  $C_{1-6}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ )sulfamoilo, N,N-(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>sulfamoilo y alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ ;

$X^4$  es =N-,  $X^1$  es =CR<sup>8</sup>-,  $X^2$  es =CR<sup>9</sup>- y  $X^3$  es =CR<sup>10</sup>-;

$R^3$  es hidrógeno;

35  $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ ; y  $R^{34}$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ ; donde  $R^4$  y  $R^{34}$  pueden estar independientemente sustituidos opcionalmente en el carbono por uno o más grupos hidroxilo; **A** es un enlace directo;

El **Anillo C** es fenilo, piridilo o pirimidilo;

40  $R^5$  se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcanoilo  $C_{1-6}$ , alcanoiloxi  $C_{1-6}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ )amino, N,N-(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>amino, alcanoilamino  $C_{1-6}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo, N,N-(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>carbamoilo, alquil  $C_{1-6}$ -S(O)<sub>a</sub>, donde a es de 0 a 2, alcoxicarbonilo  $C_{1-6}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ )sulfamoilo, N,N-(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>sulfamoilo, alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ ;

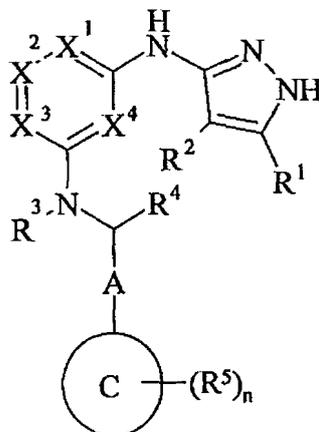
**n** es 0, 1, 2 ó 3; donde los valores de  $R^5$  pueden ser iguales o diferentes;

45  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno,

halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo  $C_{1-6}$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0013]** Según una característica adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) que es un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

5 donde:

- 10  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcanoilo  $C_{1-6}$ , alcanoiloxi  $C_{1-6}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ )amino, N,N-(alquil  $C_{1-6}$ )amino, alcanoilamino  $C_{1-6}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo, N,N-(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>carbamoilo, alquil  $C_{1-6}$ -S(O)<sub>a</sub>, donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo  $C_{1-6}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ )sulfamoilo, N,N-(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>sulfamoilo, alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ ;
- 15  $X^4$  es =N-,  $X^1$  es =CR<sup>8</sup>-,  $X^2$  es =CR<sup>9</sup>- y  $X^3$  es =CR<sup>10</sup>-  $R^3$  es hidrógeno;
- $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ ; donde  $R^4$  puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más grupos hidroxilo;
- $A$  es un enlace directo;
- El Anillo  $C$  es fenilo, piridilo o pirimidilo;
- $R^5$  se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcanoilo  $C_{1-6}$ , alcanoiloxi  $C_{1-6}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ )amino, N,N-(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>amino, alcanoilamino  $C_{1-6}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo, N,N-(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>carbamoilo, alquil  $C_{1-6}$ -S(O)<sub>a</sub>, donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo  $C_{1-6}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ )sulfamoilo, N,N-(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>sulfamoilo, y alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ ;
- 20  $n$  es 0, 1, 2 ó 3; donde los valores de  $R^5$  pueden ser iguales o diferentes;
- $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo y alquilo  $C_{1-6}$

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Valores particulares de los grupos variables contenidos en la fórmula (I) son como se indican a continuación. Dichos valores pueden usarse, cuando sea adecuado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente en el presente documento o más adelante en el presente documento.

- 35  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$ .
- $R^1$  es alcoxi  $C_{1-6}$ .
- $R^1$  es isopropoxi.
- $R^1$  es metilo, t-butilo o isopropoxi.
- $R^2$  es hidrógeno.
- $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alcoxi  $C_{1-6}$ .
- $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ .
- 40  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre hidrogeno e isopropoxi.
- $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, t-butilo e isopropoxi.
- $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$  y  $R^2$  es hidrógeno.
- $R^1$  es alcoxi  $C_{1-6}$  o carbociclico, y  $R^2$  es hidrógeno.
- 45  $R^1$  es metilo, t-butilo o isopropoxi y  $R^2$  es hidrógeno.
- $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ ; donde  $R^4$  puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{12}$ , donde  $R^{12}$  se selecciona entre hidroxilo y  $R^{34}$  es hidrógeno.

- $R^4$  es metilo; donde  $R^4$  puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{12}$ ; donde  $R^{12}$  se selecciona de hidroxilo.
- 5  $R^4$  es metilo; donde  $R^4$  puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{12}$ ; donde  $R^{12}$  se selecciona entre hidroxilo y  $R^{34}$  es hidrógeno.
- $R^4$  es metilo; y  $R^{34}$  se selecciona entre hidrógeno o metilo; donde  $R^4$  y  $R^{34}$  pueden estar independientemente sustituidos opcionalmente en el carbono con uno o más  $R^{12}$ ; donde  $R^{12}$  se selecciona de hidroxilo.
- 10  $R^4$  es metilo o hidroximetilo; y  $R^{34}$  se selecciona de hidrógeno, metilo o hidroximetilo.
- $R^{34}$  es hidrógeno.
- 15  $R^{34}$  se selecciona entre hidrógeno o hidroximetilo.
- $R^4$  se selecciona entre metilo o hidroximetilo.
- $R^4$  se selecciona entre metilo o hidroximetilo; y  $R^{34}$  es hidrógeno.
- 20  $R^4$  se selecciona de metilo y  $R^{34}$  es hidrógeno.
- $R^4$  se selecciona entre hidroximetilo y  $R^{34}$  es hidrógeno.
- 25 Anillo C es fenilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirimidin-2-ilo.
- Anillo C es fenilo.
- Anillo C es piridilo.
- 30 Anillo C es pirid-2-ilo.
- $R^4$  se selecciona entre halo, alcanoilamino  $C_{1-6}$  o alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ .
- 35  $R^5$  es halo.
- $R^5$  se selecciona entre fluoro, acetilamino o mesilamino.
- $R^5$  es fluoro.
- 40  $R^5$  se selecciona entre fluoro, acetilamino o mesilamino.
- n es 0.
- 45 n es 1.
- n es 1 ó 2; donde los valores de  $R^5$  pueden ser iguales o diferentes.
- n es 2; donde los valores de  $R^5$  pueden ser iguales o diferentes.
- 50 n es 3; donde los valores de  $R^5$  pueden ser iguales o diferentes.
- Anillo C y  $(R^5)_n$  juntos forman un 4-fluorofenilo; donde el grupo fluoro está en para al grupo A de la fórmula (I).
- 55 Anillo C y  $(R^5)_n$  forman juntos un 4-fluorofenilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 3,5-difluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirimidin-2-ilo, 4-fluoro-3-mesilaminofenilo, 6-fluoropirid-3-ilo o 4-fluoro-3-acetilaminofenilo.
- Anillo C y  $(R^5)_n$  forman juntos un 5-fluoropirid-2-ilo; donde el grupo fluoro está en para al grupo A de fórmula (I).
- 60  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, amino, carboxi, carbamoilo y alquilo  $C_{1-6}$ .
- $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, amino, carbamoilo y alkyl  $C_{1-6}$ .

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan entre hidrógeno, fluoro, cloro, yodo, nitro, ciano, amino, carboxi, carbamoil, metilo e isopropilo.

5 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independiente entre hidrógeno, fluoro, cloro, nitro, ciano, amino, carboxi, carbamoil, metilo e isopropilo.

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independiente entre hidrógeno, fluoro, cloro, nitro, ciano, amino, carbamoil y metilo.

10 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, yodo, nitro, ciano, amino, carboxi and carbamoil.

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, chloro, nitro, ciano, amino, carboxi y carbamoil.

15 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, nitro, ciano, amino y carbamoilo.

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro y ciano.

20 Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente en el presente documento) donde:

25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; donde R<sup>4</sup> puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más grupos hidroxilo;  
 R<sup>34</sup> es hidrógeno;  
 El Anillo C es fenilo;  
 R<sup>5</sup> es halo;  
 n es 1;  
 30 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, amino, carbamoil y alquilo C<sub>1-6</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente en el presente documento) donde:

40 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>34</sup> se selecciona entre hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; donde R<sup>4</sup> y R<sup>34</sup> independientemente pueden estar sustituidos opcionalmente en el carbono por uno o más R<sup>12</sup>;  
 El Anillo C es fenilo;  
 R<sup>5</sup> es halo;  
 n es 1;  
 45 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, amino, carbamoil y alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>12</sup> es hidroxil;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente en el presente documento) donde:

55 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>34</sup> se selecciona entre hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; donde R<sup>4</sup> y R<sup>34</sup> independientemente pueden estar sustituidos opcionalmente en el carbono por uno o más R<sup>12</sup>; donde R<sup>12</sup> se selecciona entre hidroxil;  
 El Anillo C es fenilo;  
 R<sup>5</sup> es halo;  
 n es 1;  
 60 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, amino, carboxi, carbamoil y alquilo C<sub>1-6</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente en el presente documento) donde:

- 5 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>34</sup> se selecciona entre hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; donde R<sup>4</sup> y R<sup>34</sup> independientemente pueden estar sustituidos opcionalmente en el carbono por uno o más R<sup>12</sup>; donde R<sup>12</sup> se selecciona entre hidroxilo; El Anillo C es fenilo, piridilo o pirimidilo;  
 10 R<sup>5</sup> se selecciona entre flúor, acetilamino y mesilamino;  
 n es 1 ó 2; donde los valores de R<sup>5</sup> pueden ser iguales o diferentes;  
 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, amino, carboxi, carbamoilo y alquilo C<sub>1-6</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente en el presente documento) donde:

- 20 R<sup>1</sup> es isopropoxi;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>4</sup> se selecciona entre metilo o hidroximetilo;  
 R<sup>34</sup> es hidrógeno;  
 El Anillo C es fenilo;  
 25 R<sup>5</sup> es flúor;  
 n es 1; y  
 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, nitro, ciano, amino y carbamoilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente en el presente documento) donde:

- 35 R<sup>1</sup> es metilo, t-butilo, isopropoxi o ciclopropilo;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo o hidroximetilo;  
 R<sup>34</sup> se selecciona entre hidrógeno o hidroximetilo;  
 El Anillo C es fenilo;  
 40 R<sup>5</sup> es flúor;  
 n es 1; y  
 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, nitro, ciano, amino y carbamoilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente en el presente documento) donde:

- 50 R<sup>1</sup> es metilo, t-butilo o isopropoxi;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>4</sup> se selecciona entre metilo o hidroximetilo; y R<sup>34</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo o hidroximetilo;  
 El Anillo C es fenilo;  
 55 R<sup>5</sup> es flúor;  
 n es 1;  
 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, nitro, ciano, amino, carboxi, carbamoilo e isopropilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

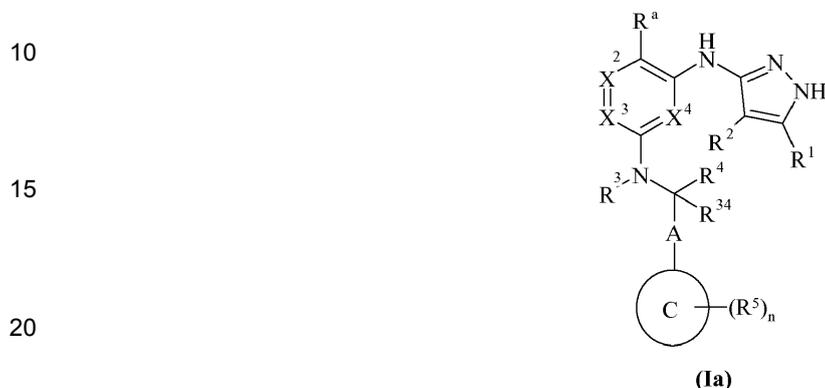
- 60 Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente en el presente documento) donde:

- 65 R<sup>1</sup> es metilo, t-butilo o isopropoxi;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>4</sup> se selecciona de metilo o hidroximetilo; y R<sup>34</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo o hidroximetilo;  
 El Anillo C es fenilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirimidin-2-ilo;  
 R<sup>5</sup> se selecciona entre flúor, acetilamino o mesilamino;

n es 1 ó 2; donde los valores de R<sup>5</sup> pueden ser iguales o diferentes;  
R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, yodo, nitro, ciano, amino, carboxi, carbamoil e isopropil;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de formula (Ia):



25 donde R<sub>a</sub> es nitro o amino; y los otros grupos variables son como se definen en el presente documento más arriba.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de formula (Ib):



donde R<sub>b</sub> es nitro o amino; y los otros grupos variables son como se definen en el presente documento más arriba.

45 En otro aspecto de la invención, los compuestos preferidos de la invención son cualquiera de los Ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto de la invención, los compuestos preferidos de la invención son cualquiera de los Ejemplos 11, 16, y 119 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la inhibición de la actividad de Trk.

55 En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis del cáncer.

60 En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

65 En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal

5 farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de cánceres (tumores sólidos y leucemia), trastornos fibroproliferativos y de la diferenciación, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

10 En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo.

15 También se describe un método de inhibición de la actividad Trk que comprende administrar a un hospedador que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

También se describe un método de de tratamiento del cáncer que comprende administrar a un hospedador que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 También se describe un método de tratamiento o profilaxis del cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 También se describe un método de tratamiento o profilaxis del cánceres (tumores sólidos o leucemia), trastornos fibroproliferativos y de la diferenciación, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a un hospedador que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30 También se describe un método de de producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 En una realización adicional la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 En una realización adicional la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en la inhibición de la actividad de Trk.

45 En una realización adicional la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del cáncer.

50 En una realización adicional la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o la profilaxis del cáncer.

55 En una realización adicional la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o la profilaxis de cánceres (tumores sólidos y leucemia), trastornos fibroproliferativos y de la diferenciación, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos.

60 En una realización adicional la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

65 En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la actividad de Trk.

En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del cáncer.

5 En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

10 En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de cánceres (tumores sólidos y leucemia), trastornos fibroproliferativos y de la diferenciación, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

15 En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo.

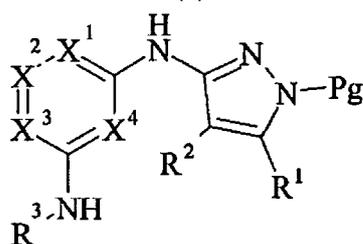
20 En una realización en la que se hace referencia a la inhibición de la actividad de Trk, esto se refiere particularmente a la inhibición de la actividad de Trk A.

En otra realización en la que se hace referencia a la inhibición de la actividad de Trk, esto se refiere particularmente a la inhibición de la actividad de Trk B.

25 Cuando se hace referencia al tratamiento (o profilaxis) del cáncer, se refiere particularmente al tratamiento (o profilaxis) de nefroma mesoblástico, mesotelioma, leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, mieloma múltiple, cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático, cervical, sarcoma de Ewings, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama secretor, cáncer colorrectal, cáncer de próstata incluyendo cáncer de próstata resistente a tratamiento hormonal, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón —cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) y cáncer de pulmón microcítico (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, linfoma, cáncer tiroideo incluyendo cáncer tiroideo papilar, mesotelioma, leucemia, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, fibrosarcoma incluyendo fibrosarcoma congénito y osteosarcoma. Más particularmente se refiere a cáncer de próstata. Además, más particularmente se refiere a SCLC, NSCLC, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y/o cáncer de mama. En un aspecto adicional se refiere a cáncer de próstata resistente a tratamiento hormonal.

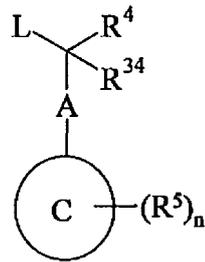
40 También se describe un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando comprendido dicho procedimiento (donde los grupos variables son, a menos que se indique otra cosa, como se han definido en la fórmula (I)) de:

*Procedimiento a)* reacción de un compuesto de fórmula (II):



(II)

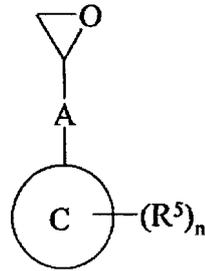
donde Pg es un grupo protector de nitrógeno; con un compuesto de fórmula (III):



(III)

donde L es un grupo desplazable;

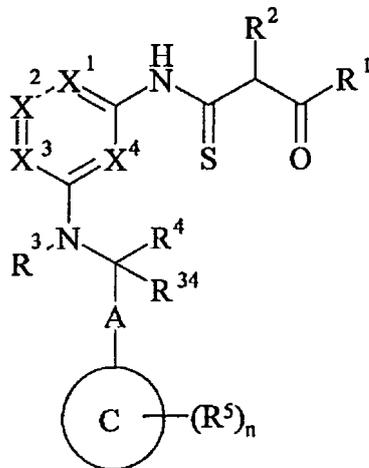
Procedimiento b) para compuestos de fórmula (I) donde R<sup>4</sup> es hidroximetilo y R<sup>34</sup> es hidrógeno; reacción de un compuesto de fórmula (II) con un epóxido de fórmula (IV):



(IV)

5

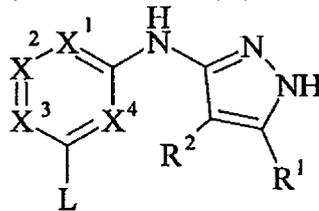
Procedimiento c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



(V)

con hidrazina;

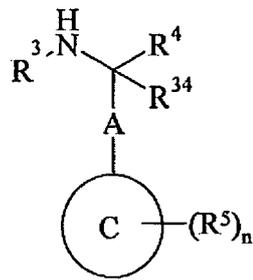
Procedimiento d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

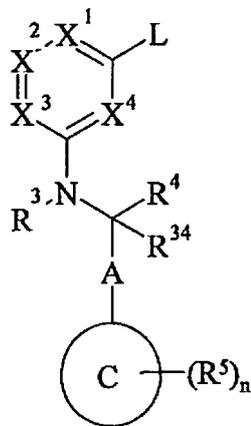
10

donde L es un grupo desplazable; con una amina de fórmula (VII):



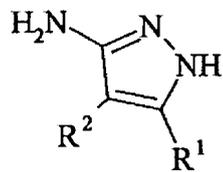
(VII)

Procedimiento e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

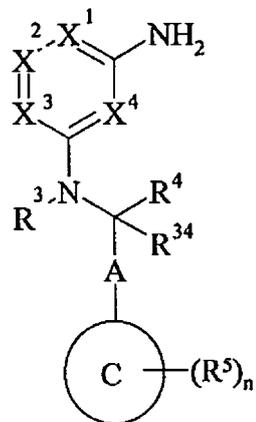
donde L es un grupo desplazable; con una amina de fórmula (IX):



(IX)

5

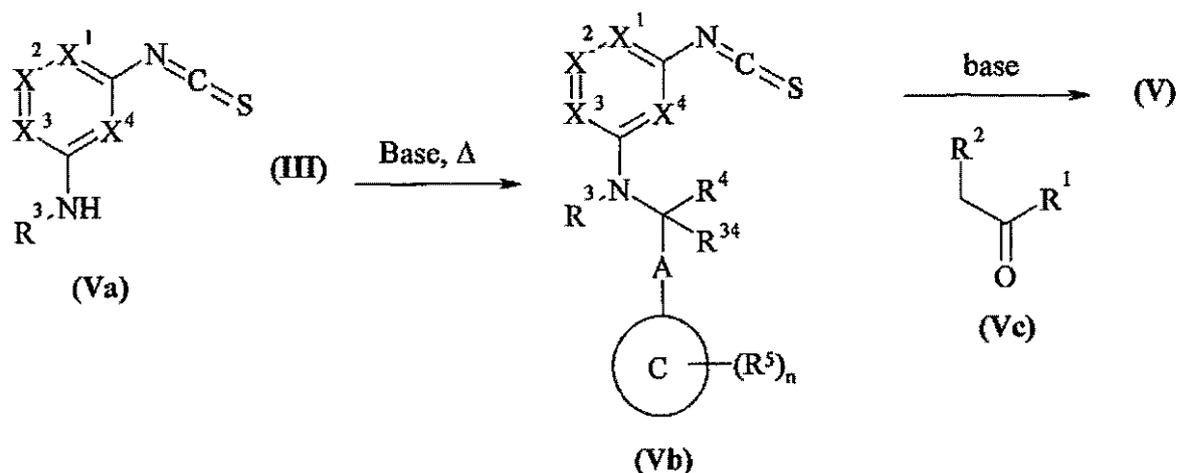
Procedimiento f) hacer reaccionar una amina de fórmula (X):



(X)

con un compuesto de fórmula (XI):

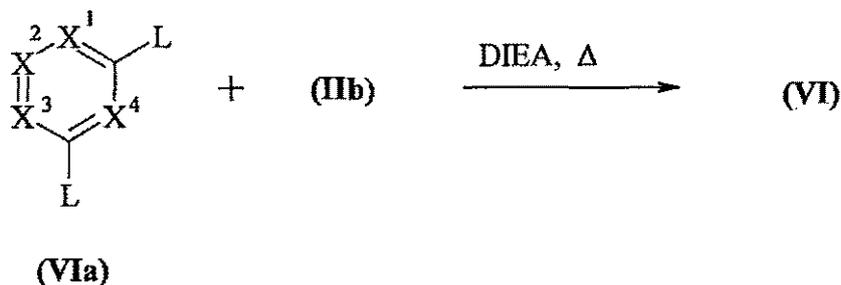




Esquema 2

Los compuestos de la fórmula (Va) son compuestos disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o se preparan por procedimientos convencionales conocidos en la técnica. *Procedimiento d)* Los compuestos de fórmula (VI) y (VII) pueden hacerse reaccionar juntos en las condiciones enumeradas en el *Procedimiento a)*.

Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse según el Esquema 3:



Esquema 3

donde L es un grupo desplazable como se ha definido anteriormente en el presente documento.

Los compuestos de la fórmula (VIa) y (VII) son compuestos disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o se preparan por procedimientos convencionales conocidos en la técnica. *Procedimiento e)* Los compuestos de fórmula (VIII) y (IX) pueden hacerse reaccionar juntos en las condiciones enumeradas en el *Procedimiento a)*.

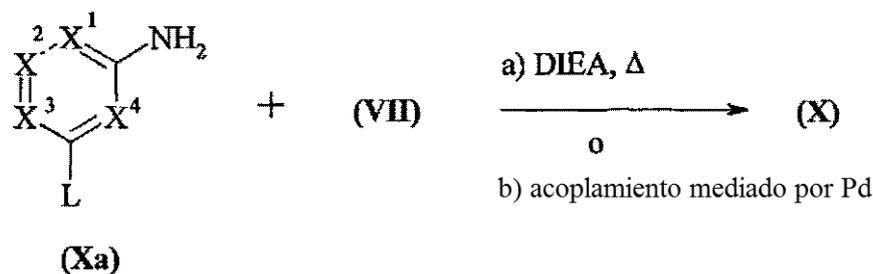
Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse según el Esquema 4:



Esquema 4

Los compuestos de la fórmula (IX) son compuestos disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o se preparan por procedimientos convencionales conocidos en la técnica. *Procedimiento f)* Los compuestos de fórmula (X) y (XI) pueden hacerse reaccionar juntos en las condiciones enumeradas en el *Procedimiento a)*.

Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse según el Esquema 5:



Esquema 5

donde L es un grupo desplazable como se ha definido anteriormente en el presente documento.

5 Los compuestos de la fórmula (Xa) y (XI) son compuestos disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o se preparan por procedimientos convencionales conocidos en la técnica.

10 Se apreciará que ciertos de los diversos sustituyentes de anillo en los compuestos de la presente invención pueden sustituirse mediante reacciones de sustitución aromática convencionales o generarse por modificaciones de grupo funcional convencionales tanto antes como inmediatamente detrás de los procedimientos mencionados anteriormente. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y condiciones de reacción para dichos procedimientos se conocen bien en las técnicas químicas. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromáticas incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Los ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio para dar alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

25 También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas en el presente documento puede ser necesario/deseable proteger cualquiera de los grupos sensibles en los compuestos. Los casos en los que la protección es necesaria o deseable y los procedimientos adecuados para la protección se conocen por los expertos en la materia. Pueden usarse grupos protectores convencionales según la práctica convencional (por ejemplo, véase T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley y Sons, 1991). Por lo tanto, si los reactivos incluyen grupos, tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en el presente documento.

30 Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanilo, tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o t-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo, o un grupo aroilo pueden eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo litio o hidróxido sódico. Como alternativa, un grupo acilo, tal como un grupo t-butoxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o ácido fosfórico, o puede eliminarse ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio-sobre-carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

45 Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo, tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanilo o aroilo, puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sódico. Como alternativa, un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo, puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio-sobre-carbono.

50 Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo de esterificación, por ejemplo un grupo metilo o etilo, que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base, tal como hidróxido sódico, o por

ejemplo un grupo t-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio-sobre-carbono.

- 5 Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa conveniente en la síntesis, usando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica química

### Definiciones

- 10 En la presente memoria el término "alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada pero las referencias a grupos alquilo individuales, tales como "propilo" son específicas únicamente para las versiones de cadena lineal. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" y "alquilo C<sub>1-4</sub>" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo y t-butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales, tales como "propilo" son específicas únicamente para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada, tales como "isopropilo"
- 15 son específicas únicamente para la versión de cadena ramificada. Una convención similar se aplica a otros radicales. El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

- 20 Cuando se eligen sustituyentes opcionales entre "uno o más" grupos, debe entenderse que esta definición incluye todos los sustituyentes que se eligen entre uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se eligen entre dos o más de los grupos especificados.

- 25 Un "heterociclilo" es un anillo saturado, parcialmente insaturado o insaturado, mono o bicíclico que contiene 4-12 átomos de los que al menos un átomo se elige entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede, a menos que se indique otra cosa, estar unido mediante carbono o nitrógeno, donde un grupo -CH<sub>2</sub>- puede estar opcionalmente reemplazado por un -C(O)- y un átomo de azufre del anillo puede oxidarse opcionalmente para formar los S-óxidos. Son ejemplos y valores adecuados del término "heterociclilo", morfolino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, isotiazolilo, indolilo, quinolilo, tienilo, 1,3-benzodioxolilo, tiadiazolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5-dioxapiperidinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, N-metilpirrolilo, 4-piridona, 1-isoquinolona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, N-óxido de piridina y N-óxido de quinolina. Son ejemplos y valores adicionales adecuados del término "heterociclilo", morfolino, piperazinilo y pirrolidinilo. En un aspecto de la invención un "heterociclilo" es un anillo saturado, parcialmente insaturado o insaturado, mono o bicíclico que contiene 5 ó 6 átomos de los que al menos un átomo se elige entre nitrógeno, azufre u oxígeno, puede estar, a menos que se indique otra cosa, unido con carbono o nitrógeno, un grupo -CH<sub>2</sub>- puede estar opcionalmente reemplazado por un -C(O)- y un átomo de azufre del anillo puede oxidarse
- 30 opcionalmente para formar los S-óxidos. Son ejemplos y valores adicionales adecuados del término "heterociclilo", tetrahidrofuranilo, furanilo, pirrolilo, isoxazolilo, piperidinilo, tienilo, piridilo, tetrahydro-2H-tiopiranilo, morfolino y 2-oxopirrolidinilo.

- 40 Un "carbociclilo" es un anillo de carbono mono o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o insaturado que contiene 3-12 átomos; donde un grupo -CH<sub>2</sub>- puede estar opcionalmente reemplazado por un -C(O)-. En particular "carbociclilo" es un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. Los valores adecuados para "carbociclilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1-oxoindanilo.

- 45 Cuando "uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es =N-, los otros tres se seleccionan independientemente entre =CR<sup>8</sup>-, =CR<sup>9</sup>- y =CR<sup>10</sup>-" debe entenderse que esto significa que uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es =N-, uno de los otros tres es =CR<sup>8</sup>-, uno de los dos restantes es =CR<sup>9</sup>- y el último es =CR<sup>10</sup>-. Por ejemplo, el caso donde X<sup>1</sup> es =N-, X<sup>2</sup> es =CR<sup>8</sup>-, X<sup>3</sup> es =CR<sup>9</sup>- y X<sup>4</sup> es =CR<sup>10</sup>- está incluido en esta definición como lo está X<sup>3</sup> es =N-, X<sup>1</sup> es =CR<sup>8</sup>-, X<sup>2</sup> es =CR<sup>9</sup>- y X<sup>4</sup> es =CR<sup>10</sup>-. Por lo tanto, el anillo que contiene X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es un anillo piridina.

- 50 La expresión "C<sub>m-n</sub>" o "grupo C<sub>m-n</sub>" usada sola o como un prefijo, se refiere a cualquier grupo que tiene de m a n átomos de carbono.

- 55 La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos, estructuras o moléculas que están sustituidas y a aquellos que no están sustituidas.

- 60 Un ejemplo de "alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>" es acetoxi. Los ejemplos de "alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>" incluyen alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n- y t-butoxicarbonilo. Los ejemplos de "alcoxi C<sub>1-6</sub>" incluyen alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, metoxi, etoxi y propoxi. Los ejemplos de "alcoxiimino C<sub>1-6</sub>" incluyen alcoxiimino C<sub>1-4</sub>, alcoxiimino C<sub>1-3</sub>, metoxiimino, etoxiimino y propoxiimino. Los ejemplos de "alcanoilamino C<sub>1-6</sub>" incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Los ejemplos de "alquil C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>a</sub> donde a es de 0 a 2" incluyen alquilsulfonylo C<sub>1-4</sub>, metiltio, etiltio, metilsulfonylo, etilsulfonylo, mesilo y etilsulfonylo. Los ejemplos de "alquiltio C<sub>1-6</sub>" incluyen metiltio y etiltio. Los ejemplos de "alquilsulfonylamino C<sub>1-6</sub>" incluyen metilsulfonylamino y etilsulfonylamino. Los ejemplos de "alcanoilo C<sub>1-6</sub>" incluyen alcanoilo C<sub>1-4</sub>, formilo, propionilo y acetilo. Los ejemplos de "N-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino" incluyen metilamino y etilamino.
- 65 Los ejemplos de "N,N-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino" incluyen di-N-metilamino, di-(N-etil)amino y N-etil-N-metilamino. Son

ejemplos de "alqueno C<sub>2-6</sub>", vinilo, alilo y 1-propenilo. Son ejemplos de "alqueno C<sub>2-6</sub>", etnilo, 1-propenilo y 2-propenilo. Son ejemplos de "N-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo" N-(metil)sulfamoilo y N-(etil)sulfamoilo. Son ejemplos de "N-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>sulfamoilo", N,N-(dimetil)sulfamoilo y N-(metil)-N-(etil)sulfamoilo. Son ejemplos de "N-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo", N-(alquil C<sub>1-4</sub>)carbamoilo, metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Son ejemplos de "N,N-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>carbamoilo", N,N-(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>carbamoilo, dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Los ejemplos de "alquilsulfonil C<sub>1-6</sub>-N-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino" incluyen N-metil-N-metilamino y N-metil-N-isopropilamino.

"TA" o "ta" significa temperatura ambiente.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es lo suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácidos con, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o ácido maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención que lo suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal sódica o potásica, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Cabe señalar que los pirazoles reivindicados en la presente invención son capaces de existir en diferentes estructuras de resonancia y por lo tanto, los pirazoles reivindicados en el presente documento incluyen todas las estructuras de resonancia posibles, por ejemplo isómeros ópticos, diaestereoisómeros e isómeros geométricos y todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I).

También debe entenderse que ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir tanto en formas solvatadas como sin solvatar, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe apreciarse que la invención abarca todas esas formas solvatadas.

### **Formulaciones**

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, bucal, vaginal, rectal, por inhalación, insuflación, por vía sublingual, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones.

La dosificación dependerá de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente, y otros factores normalmente considerados por el médico adjunto cuando se determina el régimen individual y el nivel de dosificación como el más apropiado para un paciente particular.

Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para su uso en la terapia del cáncer es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente, en un animal de sangre caliente, particularmente un ser humano, los síntomas del cáncer, para ralentizar la progresión del cáncer, o para reducir en pacientes con síntomas de cáncer el riesgo de empeorar.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención los vehículos inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios.

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saboríferos, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos; también puede ser un material encapsulante.

En polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Para preparar composiciones de supositorios, una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao se funde primero, y el ingrediente activo se dispersa en la misma, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de un tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

Los vehículos adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

Algunos de los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales con diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, y dichas sales también se incluyen en el alcance de esta invención. Los ejemplos de dichas

sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bicarbonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, colina, citrato, ciclohexilsulfamato, dietilendiamina, etanosulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2-hidroxiethylsulfonato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, meglumina, 2-naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, difosfato, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (p-toluenosulfonato), trifluoroacetato y undecanoato. Las sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de aluminio, calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, ornitina, y así sucesivamente. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como: haluros de alquilo inferior, tales como haluros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, diamilo; haluros de cadena larga tales como haluros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo como bromuro de benzoilo y otros. Se prefieren sales no tóxicas fisiológicamente aceptables, aunque también son útiles otras sales, tales como en el aislamiento o purificación del producto.

Las sales pueden formarse por medios convencionales, tales como por reacción de la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un disolvente tal como agua, que se eliminan al vacío o mediante secado por congelación o por intercambio de los aniones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico adecuada.

Para usar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica.

Además de los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención también puede contener, o puede coadministrarse (simultáneamente o de forma secuencial) con uno o más agentes farmacológicos valiosos en el tratamiento de una o más patologías a las que se hace referencia en la presente memoria.

El término composición pretende incluir la formulación del componente activo o una sal farmacéuticamente aceptable con un portador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, esta invención puede formularse por medios conocidos en la técnica en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, cremas, pomadas, geles, pulverizaciones nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles o nebulizadores para inhalación y para uso parenteral (incluyendo intravenoso, intramuscular o infusión) soluciones o suspensiones estériles acuosas u oleosas o emulsiones estériles.

Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Agua estéril o soluciones de agua-propilenglicol de los compuestos activos pueden mencionarse como un ejemplo de preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas también pueden formularse en solución en una solución acuosa de polietilenglicol. Las soluciones acuosas para administración oral pueden prepararse por disolución del componente activo en agua y adición de colorantes, agentes saporíferos, estabilizantes y agentes espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral pueden prepararse por dispersión del componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión conocidos para la técnica de la formulación farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la composición se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una cápsula, oblea o comprimido de por sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas envasadas.

### **Combinaciones**

El tratamiento anticáncer definido en la presente memoria puede aplicarse como terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía o radioterapia o quimioterapia convencional. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las categorías siguientes de agentes antitumorales:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en la oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina,

topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores negativos del receptor de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromataasa (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteínasa como marimastat e inhibidores de la función de receptor del activador de plasminógeno tipo uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento, por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos contra el factor de crecimiento, anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa de la familia de EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de integrina  $\alpha\beta_3$  y angiostatina);

(vi) agentes de daño vascular tales como Combretastatina A4 y compuestos descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo, las que se dirigen a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) estrategias de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, estrategias para sustituir genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, estrategias de GDEPT (terapia profarmacológica enzimática dirigida a genes) tales como las que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a quimioterapia o radioterapia tales como terapia de genes de multirresistencia a fármacos; y

(ix) estrategias de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, estrategias *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, estrategias para disminuir la anergia de células T, estrategias que usan células inmunes transfectadas tales como células transfectadas con citocinas, estrategias que usan líneas de células tumorales transfectadas con citocinas y estrategias que usan anticuerpos antiidiotípicos.

(x) otros regímenes de tratamiento incluyendo: dexametasona, inhibidores del proteasoma (incluyendo bortezomib), isotretinoína (ácido 13-cis retinoico), talidomida, revemid, Rituximab, ALIMTA, inhibidores de quinasas de Cephalon CEP-701 y CEP-2563, anticuerpos monoclonales anti-Trk o anti-NGF, terapia de radiación dirigida con 131I-metayodobencilguanidina (131I-MIBG), terapia de anticuerpo monoclonal anti-G(D2) con o sin factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) después de la quimioterapia.

Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente en la presente memoria, y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación autorizado.

## 50 Síntesis

Los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la presente invención pueden prepararse en una diversidad de maneras bien conocidas para un experto en materia de síntesis orgánica. Los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos descritos a continuación, junto con junto con procedimientos químicos conocidos en la técnica de síntesis orgánica o variaciones de los mismos, como apreciarán los expertos en la materia. Dichos procedimientos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación. Todas las referencias citadas aquí se incorporan por referencia en su totalidad.

Los nuevos compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en el presente documento. Las reacciones se realizan en disolventes adecuados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las reacciones que se están efectuando. También, en la descripción de los procedimientos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se seleccionan para que

sean condiciones convencionales para la reacción, que deberían reconocerse fácilmente por un experto en la materia. Debe entenderse por un experto en materia de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en diversas partes de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Dichas restricciones a los sustituyentes, que son compatibles con las condiciones de reacción, serán evidentes para un experto en la materia y entonces deberán usarse procedimientos alternativos.

### Ejemplos

Ahora, la invención se describirá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos en los que, a menos que se indique otra cosa:

(i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se realizaron a la temperatura de la habitación o temperatura ambiente, es decir, en un intervalo de 18-25 °C;

(ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del disolvente orgánico se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (4,5-30 mmHg) con un baño de temperaturas de hasta 60 °C;

(iii) cromatografía significa cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice; se realizó cromatografía de capa fina (TLC) sobre placas de gel de sílice;

(iv) en general, el curso de las reacciones se siguió por TLC o cromatografía líquida/espectroscopía de masas (CL/EM) y los tiempos de reacción se dan únicamente para ilustración;

(v) los productos finales tienen espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN) y/o datos de espectros de masas satisfactorios;

(vi) los rendimientos se dan únicamente para ilustración y no son necesariamente los que pueden obtenerse por desarrollo de procedimientos diligentes; las preparaciones se repitieron y se necesitó más material;

(vii) cuando se dan, los datos de RMN están en forma de valores delta para protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) en relación a tetrametilsilano (TMS) como un patrón interno, determinado a 300 MHz en DMSO-d<sub>6</sub> a menos que se indique otra cosa;

(viii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales;

(ix) la proporción de disolvente se dio en términos de volumen:volumen (v/v).

(x) se han usado las siguientes abreviaturas:

EtOAc	acetato de etilo;
éter	éter dietílico;
EtOH	etanol;
THF	tetrahidrofurano;
TFP	tetrafluorofenilo;
DIEA	diisopropiletilamina;
DMAP	4-dimetilaminopiridina;
NMP	N-metilpiridinona;
MTBE	metil <i>terc</i> -butil éter;
DMF	N,N-dimetilformamida;
HBTU	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio;
DCE	dicloroetano;
resina deTFP	resina de tetrafluorofenol;
MeOH	metanol; y
DCM	diclorometano.

### Ejemplo 1

(S)-6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)nicotinonitrilo

Una porción de 2-cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoronicotinonitrilo (Procedimiento 1; 0,8 g, 2,8 mmol) y (S')-1-(4-fluorofenil)etanamina (0,8 g, 5,6 mmol) se añadieron a una solución de n-BuOH (4 ml) y DIEA (0,5 g, 3,7 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 140 °C durante 48 h, después se enfrió a 25 °C y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM - MeOH = 50 : 1) para dar el compuesto del título (0,55 g, 50%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (s a, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,27 (d, J = 9,6

Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,24-5,20 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,60 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,01-0,98 (m, 2H), 0,79-0,65 (m, 2H). EM: Calc.: 380; Encontrado:  $[M+H]^+$  381.

### **Ejemplo 2 (no según la invención)**

5

(S)-6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)nicotinamida

A una solución de (S)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)nicotinonitrilo (Ejemplo 1; 0,5 g, 1,3 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió una solución acuosa al 25 % (2 ml) de KOH (400 mg) a 25 °C seguido de la adición de 0,1 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 %. La solución de color rojo oscuro resultante se calentó a 65 °C durante 1 h, se enfrió a 25 °C y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (30 ml), se secó, se filtró y se concentró. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM - MeOH = 30:1) para dar el compuesto del título (0,30 g, 60 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,06 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,00-6,95 (m, 2H), 6,00 (s a, 1H), 5,66 (s a, 2H), 5,21-5,17 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,96-0,92 (m, 2H), 0,69-0,67 (m, 2H). MS: Calc.: 398; Observado:  $[M+H]^+$  399.

### **Ejemplo 3 (no según la invención)**

20

(S)-3-(Aminometil)-N<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N<sup>2</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,6-diamina

A una solución de MeOH (5 ml) se le añadió (S)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)nicotinonitrilo (Ejemplo 1; 0,15 g, 0,4 mmol), HCl conc. (0,1 ml) y Pd (10 % en peso, base seca, sobre carbono activado, 0,12 g). Después, la mezcla se lavó abundantemente con N<sub>2</sub>, se evacuó y después se puso en 275,79 kPa (40 psi) de H<sub>2</sub> durante 6 h. Después, la reacción se evacuó, se lavó abundantemente con N<sub>2</sub>, se filtró, se lavó con MeOH (3 x 30 ml) y se concentró. El sólido resultante se disolvió en la mezcla de DCM - MeOH (50:1, 100 ml), se añadió una solución saturada acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min. Después, se dejó que las capas se separasen, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM - MeOH = 9:1) para dar el compuesto del título (0,09 g, 58 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,42-7,38 (m, 2H), 7,15 (d, J = 11, Hz, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 5,15-5,08 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,93-0,92 (m, 2H), 0,67-0,63 (m, 2H). MS: Calc.: 384; Observado:  $[M+H]^+$  385.

### **Ejemplo 4 (no según la invención)**

35

(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)acetamida

Un matraz de fondo redondo se cargó con (S)-3-(aminometil)-N<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N<sup>2</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,6-diamina (Ejemplo 3; 0,08 g, 0,2 mmol) y resina TFP cargada con ácido acético (1,4 mmol/g de carga, 0,2 mmol) en una mezcla de THF - DCM (1:1, 3 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 45 min y se filtró. La resina resultante se lavó con una solución de THF - DCM (1:1, 3 x 5 ml durante 30 min cada vez). Las capas orgánicas resultantes se combinaron y se concentraron. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 5-50 % en H<sub>2</sub>O sobre 400 ml) para dar el compuesto del título (0,045 g, 50 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,34-7,33 (m, 2H), 7,11 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,01-6,97 (m, 2H), 5,14-5,04 (m, 1H), 4,30-4,17 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,94-0,92 (m, 2H), 0,67-0,63 (m, 2H). MS: Calc.: 426; Observado:  $[M+H]^+$  427.

### **Ejemplo 5 (no según la invención)**

50

(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)metanosulfonamida

Un matraz de fondo redondo se cargó con (S)-3-(aminometil)-N<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N<sup>2</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,6-diamina (Ejemplo 3; 0,025 g, 0,065 mmol), resina TFP cargada con ácido metanosulfónico (0,9 mmol/g de carga, 0,065 mmol), DIEA (0,017 g, 0,13 mmol), DMAP (0,09 g, 0,072 mmol) y THF (5 ml). La solución resultante se agitó vigorosamente a 60 °C durante 8 h. La reacción se filtró y la resina resultante se lavó con una solución de THF - DCM (1:1, 3 x 5 ml durante 30 min cada vez). Las capas orgánicas resultantes se combinaron y se concentraron. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 5-50 % en H<sub>2</sub>O sobre 400 ml) para dar el compuesto del título (0,016 g, 53 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,42-7,39 (m, 2H), 7,14 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,01-6,97 (m, 2H), 5,16-5,09 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,95-0,93 (m, 2H), 0,66-0,64 (m, 2H). MS: Calc.: 462; Observado:  $[M+H]^+$  463.

**Ejemplo 6**(R)-6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxiethylamino)nicotinonitrilo

5 Se añadieron 2-cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoronicotinonitrilo (Procedimiento 1; 0,5 g, 1,8 mmol) y (R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol (0,6 g, 3,6 mmol) a una solución de n-BuOH (4 ml) y DIEA (0,3 g, 2,3 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 140 °C durante 48 h, después se enfrió a 25 °C y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM - MeOH = 80:1) para dar el compuesto del título (0,3 g, 40%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,37-7,35 (m, 3H), 7,05-7,00 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,20-5,11 (m, 1H), 3,90-3,77 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,05-0,96 (m, 2H), 0,73-0,66 (m, 2H). EM: Calc.: 396; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 397.

**Ejemplo 7 (no según la invención)**(R)-6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxiethylamino)nicotinamida

15 Se puso (R)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxiethylamino)nicotinonitrilo (Ejemplo 6; 0,07 g, 0,2 mmol) en MeOH (5 ml) a 25 °C. Después, se añadió una solución acuosa al 25 % (0,2 ml) de KOH (50 mg) seguido de la adición de 0,05 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 %. La solución de color rojo oscuro resultante se calentó a 65 °C durante 1 h, se enfrió a 25 °C y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (30 ml), se secó, se filtró y se concentró. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM - MeOH = 30:1) para dar el compuesto del título (0,065 g, 90 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,69 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,22-5,16 (m, 1H), 3,87-3,75 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 1H), 0,98-0,96 (m, 2H), 0,74-0,69 (m, 2H). MS: Calc.: 414; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 415.

**Ejemplo 8 (no según la invención)**(R)-2-(3-(Aminometil)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoropiridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol

30 La mezcla de (R)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxiethylamino)nicotinonitrilo (Ejemplo 6; 0,13 g, 0,33 mmol), HCl conc. (0,1 ml) y Pd (10 % en peso, base seca, sobre carbono activado, 0,12 g) en MeOH (5 ml) se lavó abundantemente con N<sub>2</sub>, se evacuó, y después se puso en una atmósfera de H<sub>2</sub> (275,79 kPa (40 psi)) durante 6 h. Después, la reacción se evacuó, se lavó abundantemente con N<sub>2</sub>, se filtró, se lavó con MeOH (3 x 30 ml) y se concentró. El sólido resultante se disolvió en la mezcla de DCM - MeOH (50:1, 100 ml), y se añadió una solución saturada acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min y se dejó separar. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó, se filtró y se concentró. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 5-50 % en H<sub>2</sub>O sobre 400 ml) para dar el compuesto del título (0,074, 57 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,45-7,42 (m, 2H), 7,17 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 5,18-5,08 (m, 1H), 3,89-3,72 (m, 4H), 1,87-1,83 (m, 1H), 0,94-0,92 (m, 2H), 0,69-0,65 (m, 2H). MS: Calc.: 400; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 401.

**Ejemplo 9 (no según la invención)**(R)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxiethylamino)piridin-3-il)metil)acetamida

45 Se pusieron (R)-2-(3-(aminometil)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoropiridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol (Ejemplo 8; 0,034 g, 0,085 mmol) y resina TFP cargada con ácido acético (1,4 mmol/g de carga, 0,085 mmol) en una solución de THF - DCM (1:1, 3 ml) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 45 min. La reacción se filtró y la resina resultante se lavó con una solución de THF - DCM (1:1, 3 x 5 ml durante 30 min cada vez). Las capas orgánicas resultantes se combinaron y se concentraron. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 5-50 % en H<sub>2</sub>O sobre 400 ml) para dar el compuesto del título (0,018 g, 48 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,42-7,36 (m, 2H), 7,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,19-5,02 (m, 1H), 4,36-4,17 (m, 2H), 3,83-3,71 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,88-1,83 (m, 1H), 0,98-0,87 (m, 2H), 0,72-0,66 (m, 2H). MS: Calc.: 442; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 443.

**Ejemplo 10 (no según la invención)**(R)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxiethylamino)piridin-3-il)metil)metanosulfonamida

60 Un matraz de fondo redondo se cargó con (R)-2-(3-(aminometil)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoropiridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol (Ejemplo 8; 0,20 g, 0,50 mmol), resina TFP cargada con ácido metanosulfónico (0,9 mmol/g de carga, 0,50 mmol), DIEA (0,13 g, 1,00 mmol), DMAP (0,067 g, 0,067 mmol) y THF (10 ml). La solución resultante se agitó vigorosamente a 60 °C durante 8 h. La reacción se filtró y la resina resultante se lavó con

una solución de THF - DCM (1:1, 3 x 5 ml durante 30 min cada vez). Las capas orgánicas resultantes se combinaron y se concentraron. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 5-50 % en H<sub>2</sub>O sobre 400 ml) para dar el compuesto del título (0,075 g, 31 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,50-7,41 (m, 2H), 7,15 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,22-5,03 (m, 1H), 4,20-4,07 (m, 2H), 3,86-3,74 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,04-0,92 (m, 2H), 0,78-0,66 (m, 2H). MS: Calc.: 478; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 479.

### **Ejemplo 11**

#### **(R)-5-Fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxiethylamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo**

Se añadieron 2-cloro-5-fluoro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (Procedimiento 2; 1,6 g, 5,0 mmol) y (R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol (2,0 g, 11,0 mmol) a una solución de n-BuOH (8 ml) y DIEA (0,8 g, 6,0 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 135 °C durante 72 h, se enfrió a 25 °C y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM - MeOH = 50:1) para dar el compuesto del título (0,7 g, 31%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,49 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,62-4,55 (m, 1H), 3,91-3,79 (m, 2H), 1,33-1,31 (m, 6H). EM: Calc.: 414; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 415.

### **Ejemplo 12**

#### **(R)-5-Fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxiethylamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinamida**

Se puso (R)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxiethylamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (Ejemplo 11; 0,06 g, 0,1 mmol) en MeOH (5 ml) a 25 °C. Después, se añadió una solución acuosa al 25 % (0,2 ml) de KOH (0,05 g, 0,7 mmol) seguido de la adición de 0,05 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 %. La solución de color rojo oscuro resultante se calentó a 65 °C durante 1 h, se enfrió a 25 °C y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (30 ml), se secó, se filtró y se concentró. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM - MeOH = 30:1) para dar el compuesto del título (0,037 g, 60 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,75 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6H). MS: Calc.: 432; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 433.

### **Ejemplo 13 (no según la invención)**

#### **(R)-2-(3-(Aminometil)-5-fluoro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol**

Una solución de (R)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxiethylamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (Ejemplo 11; 0,60 g, 1,44 mmol), HCl conc. (0,3 ml) y Pd (10 % en peso, base seca, sobre carbono activado, 0,3 g) en MeOH (8 ml) se lavó abundantemente con N<sub>2</sub>, se evacuó, y después se puso en una atmósfera de H<sub>2</sub> (275,79 kPa (40 psi)) durante 6 h. Después, la reacción se evacuó, se lavó abundantemente con N<sub>2</sub>, se filtró, se lavó con MeOH (3 x 30 ml) y se concentró. El sólido resultante se disolvió en la mezcla de DCM - MeOH (50:1, 100 ml) y se trató con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 30 min y se dejó separar. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 5-50 % en H<sub>2</sub>O sobre 400 ml) para dar el compuesto del título (0,40 g, 66 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,47-7,44 (m, 2H), 7,37 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 5,10-5,06 (m, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,28 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,92-3,80 (m, 2H), 1,32 (d, J = 3,7 Hz, 6H). MS: Calc.: 418; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 419.

### **Ejemplo 14 (no según la invención)**

#### **(R)-N-((5-Fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxiethylamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-3-il)metil)acetamida**

Se pusieron (R)-2-(3-(aminometil)-5-fluoro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol (Ejemplo 13; 0,175 g, 0,42 mmol) y resina TFP cargada con ácido acético (1,4 mmol/g de carga, 0,42 mmol) en una solución de THF - DCM (1:1,5 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 45 min y se filtró. La resina resultante se lavó con una solución de THF - DCM (1:1, 3 x 5 ml durante 30 min cada vez). Las capas orgánicas resultantes se combinaron y se concentraron. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 5-50 % en H<sub>2</sub>O sobre 400 ml) para dar el compuesto del título (0,075 g, 39 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,42-7,39 (m, 2H), 7,17 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,05-7,01 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 4,55-4,53 (m, 1H), 4,36 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,84-3,72 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H). MS: Calc.: 460; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 461.

**Ejemplo 15 (no según la invención)**

(R)-N-((5-Fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-3-il)metil)metanosulfonamida

Un matraz de fondo redondo se cargó con (R)-2-(3-(aminometil)-5-fluoro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etano (Ejemplo 13; 0,10 g, 0,24 mmol), resina TFP cargada con ácido metanosulfónico (0,9 mmol/g de carga, 0,24 mmol), DIEA (0,062 g, 0,48 mmol), DMAP (0,032 g, 0,26 mmol) y THF (5 ml). La suspensión resultante se agitó vigorosamente a 60 °C durante 8 h y se filtró. La resina resultante se lavó con una solución de THF - DCM (1:1, 3 x 5 ml durante 30 min cada vez). Las capas orgánicas resultantes se combinaron y se concentraron. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 5-50 % en H<sub>2</sub>O sobre 400 ml) para dar el compuesto del título (0,075 g, 63 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,48-7,45 (m, 2H), 7,20 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,05-7,01 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 4,20 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,86-3,73 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 3H). MS: Calc.: 496; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 497.

**Ejemplo 16**

(S)-5-Fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

Se añadieron 2-cloro-5-fluoro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (Procedimiento 2; 1,4 g, 5,0 mmol) y (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina (1,0 g, 9,0 mmol) a una solución de n-BuOH (8 ml) y DIEA (0,8 g, 6,0 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 135 °C durante 48 h, se enfrió a 25 °C y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM - MeOH = 80:1) para dar el compuesto del título (0,90 g, 48%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,43 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 5,12-5,11 (m, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 1,56 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33-1,30 (m, 6H). EM: Calc.: 398; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 399.

**Ejemplo 17**

(S)-5-Fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinamida

Se puso (S)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (Ejemplo 16; 0,15 g, 0,38 mmol), en MeOH (7 ml) a 25 °C. Después, se añadió una solución acuosa al 25 % (0,4 ml) de KOH (0,11 g, 1,9 mmol) seguido de la adición de 0,1 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 %. La solución de color rojo oscuro resultante se calentó a 65 °C durante 1 h, se enfrió a 25 °C y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (30 ml), se secó, se filtró y se concentró. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM - MeOH = 25:1) para dar el compuesto del título (0,044 g, 28 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,75 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,11-5,00 (m, 1H), 4,61-4,52 (m, 1H), 1,53 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (m, 6H). MS: Calc.: 416; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 417.

**Ejemplo 18 (no según la invención)**

(S)-3-(Aminometil)-5-fluoro-N<sup>2</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)-N<sup>6</sup>-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)piridin-2,6-diamina

La mezcla de (S)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (Ejemplo 16; 0,90 g, 2,26 mmol), HCl conc. (0,3 ml) y Pd (10 % en peso, base seca, sobre carbono activado, 0,55 g) en MeOH (20 ml) se lavó abundantemente con N<sub>2</sub>, se evacuó, y después se puso en una atmósfera de H<sub>2</sub> (275,79 kPa (40 psi)) durante 6 h. Después, la reacción se evacuó, se lavó abundantemente con N<sub>2</sub>, se filtró, se lavó con MeOH (3 x 30 ml) y se concentró. El sólido resultante se disolvió en la mezcla de DCM - MeOH (50:1, 100 ml) y se trató con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min y se dejó separar. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 5-50 % en H<sub>2</sub>O sobre 400 ml) para dar el compuesto del título (0,7 g, 77 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,45-7,41 (m, 2H), 7,35 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,03-6,99 (m, 2H), 5,35 (s, 1H), 5,09-5,04 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,18 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 8,3 Hz, 6H). MS: Calc.: 402; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 403.

**Ejemplo 19 (no según la invención)**

(S)-N-((5-Fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-3-il)metil)acetamida

Se pusieron (S)-3-(aminometil)-5-fluoro-N<sup>2</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)-N<sup>6</sup>-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)piridin-2,6-diamina (Ejemplo 18; 0,20 g, 0,49 mmol) y resina TFP cargada con ácido acético (1,4 mmol/g de carga, 0,49 mmol) en una solución de THF - DCM (1:1,6 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 45 min y se

filtró. La resina resultante se lavó con una solución de THF - DCM (1:1, 3 x 5 ml durante 30 min cada vez). Las capas orgánicas resultantes se combinaron y se concentraron. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 5-50 % en H<sub>2</sub>O sobre 400 ml) para dar el compuesto del título (0,010 g, 49 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,37-7,34 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,96-4,95 (m, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,30 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). MS: Calc.: 444; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 445.

#### **Ejemplo 20 (no según la invención)**

10 (S)-N-((5-Fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-3-il)metil)metanosulfonamida

Un matraz de fondo redondo se cargó con (S)-3-(aminometil)-5-fluoro-N<sup>6</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)-N<sup>6</sup>-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)piridin-2,6-diamina (Ejemplo 18; 0,10 g, 0,25 mmol), resina TFP cargada con ácido metanosulfónico (0,9 mmol/g de carga, 0,25 mmol), DIEA (0,064 g, 0,50 mmol), DMAP (0,033 g, 0,27 mmol) y THF (5 ml). La suspensión resultante se agitó vigorosamente a 60 °C durante 8 h y se filtró. La resina resultante se lavó con una solución de THF - DCM (1:1, 3 x 5 ml durante 30 min cada vez). Las capas orgánicas resultantes se combinaron y se concentraron. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 5-50 % en H<sub>2</sub>O sobre 400 ml) para dar (0,82 g, 67 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>PD) δ 7,44-7,41 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 5,01-4,99 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). MS: Calc.: 480; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 481.

#### **Ejemplo 21 (no según la invención)**

25 (S)-3,5-Dicloro-N<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N<sup>6</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,6-diamina

Se disolvieron 3,5,6-tricloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-amina (Procedimiento 3; 0,05 g, 0,2 mmol) y (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina (0,05 g, 0,4 mmol) en NMP (2 ml) con DIEA (0,03 g, 0,22 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 200 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a 25 °C, se interrumpió con agua (10 ml) y se extrajo con MTBE (4 x 30 ml). Después, las fracciones orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 5-50 % en H<sub>2</sub>O sobre 400 ml) para dar el compuesto del título (0,008 g, 11 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,41 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,03 (s, 3H), 5,17 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,21-1,65 (m, 2H), 0,86-0,82 (m, 2H). MS: Calc.: 406; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 407.

#### **Ejemplo 22 (no según la invención)**

N-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]piridina-2,6-diamina

40 Se disolvió 5-ciclopropil-3-[(6-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]piridin-2-il)amino]-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (Procedimiento 21; 146 mg) en una solución de cloruro hidrógeno en éter (2,0 M, 2 ml, 4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se retiró y la purificación por HPLC semi-prep (Gilson) dio el compuesto del título (37 mg, 25%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,55 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,35 (m, 3H), 1,65 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,91 (s a, 1H), 6,10 (s a, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,25 (m, 3H).

#### **Ejemplo 23 (no según la invención)**

(S)-2-Amino-N-((6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)acetamida

50 A una solución de (2-[(6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoro-2-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]piridin-3-il)metil]amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (Procedimiento 22; 0,035 g, 0,065 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió una solución de HCl/dioxano (4,0 M, 30 equiv.). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. Después, la reacción se concentró, se disolvió de nuevo en MeOH (0,5 ml) y se trató rápidamente con éter (50 ml). El sólido resultante se recogió para dar la sal HCl del compuesto del título (0,025 g, 87 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,60 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,04 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,43-4,40 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,66 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,17-1,13 (m, 2H), 0,82-0,81 (m, 2H). MS: Calc.: 441; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 442.

#### **Ejemplo 24 (no según la invención)**

60 N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Un matraz de fondo redondo se cargó con (S)-3-(aminometil)-N<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N<sup>6</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,6-diamina (Ejemplo 3; 0,08 g, 0,2 mmol), resina TFP cargada con ácido 5-oxopirrolidin-2-

carboxílico (1,4 mmol/g de carga, 0,2 mmol), y una solución de THF - DCM (3 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 45 min y se filtró. La resina resultante se lavó con una solución de THF - DCM (1:1, 3 x 5 ml durante 30 min cada vez). Las capas orgánicas resultantes se combinaron y se concentraron. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 5-50 % en H<sub>2</sub>O sobre 400 ml) para dar el compuesto del título (0,013 g, 10 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,41-7,32 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,21-5,02 (m, 1H), 4,34-4,19 (m, 3H), 2,44-2,28 (m, 3H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,51 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 0,99-0,86 (m, 2H), 0,69-0,61 (m, 2H). MS: Calc.: 495 Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 496.

#### **Ejemplo 25 (no según la invención)**

##### N<sup>4</sup>-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N<sup>2</sup>[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-piridin-2,4-diamina

Una mezcla de (2-cloro-piridin-4-il)-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amina (Procedimiento 4; 0,116 g, 0,49 mmol), DIEA (0,20 ml, 1,18 mmol) y (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (1,0 ml, 7,4 mmol) se calentó a 160 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. de fase inversa (columna: mC-PACK-ODS-AQ, 250 x 20 nm, 3,0 x 50 mm; gradiente de MeCN 5-95% (TFA al 0,05%) en agua (TFA al 0,1%); caudal: 10,0 ml/mm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ 0,696 (m, 2H), 0,958 (m, 2H), 1,49 (m, 4H), 4,75 (c, 1H), 5,60 (s, 1H), 7,19 (t, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,42 (t, 3H), 7,6 (s, 1H), 9,89 (s, 1H). EM: Calc.: 337; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 338.

#### **Ejemplo 26 (no según la invención)**

##### (S)-N<sup>6</sup>-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N<sup>2</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina

Una mezcla de (S)-6-cloro-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-nitropiridin-2-amina (Procedimiento 5; 1,74 g, 5,88 mmol), 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0,91 g, 7,36 mmol) y DIEA (1,28 ml, 7,36 mmol) en *n*-BuOH (10 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 160 °C durante 60 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (hexano - EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,35 g, 60 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz) δ 12,15 (s, 1H), 10,43 (a, 1H), 9,19 (a, 1H), 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,25 (a, 1H), 6,14 (a, 1H), 5,45 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,95 (m, 2H), 0,65 (m, 2H). MS: Calc.: 382; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 383.

#### **Ejemplo 27 (no según la invención); Ejemplo 28 (no según la invención); Ejemplo 29 (no según la invención); y Ejemplo 30 (no según la invención)**

Siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 26, los siguientes compuestos se sintetizaron a partir de una cloronitropiridina haciéndola reaccionar con una amina.

Ej.	Producto	RMN/MS	Amina	MP
27	N <sup>6</sup> -(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N <sup>2</sup> -(4-fluorobencil)-3-nitropiridin-2,6-diamina	(400 MHz) □ 12,10 (s a, 1H), 10,40 (s a, 1H), 9,43 (a, 1H), 8,09 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,24 (s a, 1H), 6,04 (s a, 1H), 4,80 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,772 (m, 1H), 0,85 (m, 2H), 0,46 (m, 2H). MS: Calc.: 368; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 369	5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina	Procedimiento 6
28	(2R)-2-({6-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-3-nitropiridin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil)etanol	(400 MHz) 12,10 (s, 1H), 10,39 (s a, 1H), 9,57 (s a, 1H), 8,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,23 (s a, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,35 (s a, 1H), 5,19 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 0,95 (m, 2H), 0,64 (m, 2H). MS: Calc.: 398; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 399	5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina	Procedimiento 7
29	2-({6-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-3-nitropiridin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil)propan-1,3-diol	(400 MHz) 11,94 (s, 1H), 10,15 (s a, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,19 (s a, 1H), 2,86 (s a, 2H), 4,44 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,47 (m, 2H). MS: Calc.: 428; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 429.	5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina	Procedimiento 8
30	N <sup>6</sup> -(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N <sup>2</sup> -[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina	MS: Calc.: 382; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 383.	5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina	Procedimiento 9

**Ejemplo 31 (no según la invención)**(S)-N<sup>6</sup>-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N<sup>2</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,3,6-triamina

- 5 A una suspensión de (S)-N<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N<sup>2</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 26; 0,40 g, 1,05 mmol) y polvo de cinc (0,342 g, 5,23 mmol) en MeOH - THF (1:1, 16 ml) se le añadió lentamente una solución acuosa saturada de acetato amónico (2,5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y después se trató con una solución saturada de acetato amónico (4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min más. El polvo de Zn se retiró por filtración y la torta se lavó con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La retirada del disolvente dio el compuesto del título a un rendimiento cuantitativo.
- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz) δ 11,5 (a, 1H), 7,98 (a, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,63-5,70 (m, 2H), 5,19 (m, 1H), 4,04 (a, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,85 (m, 2H), 0,59 (m, 2H). MS: Calc.: 352; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 353.

**15 Ejemplo 32 (no según la invención); Ejemplo 33 (no según la invención); Ejemplo 34 (no según la invención); y Ejemplo 35 (no según la invención)**

Seguendo un procedimiento similar al Ejemplo 31, los siguientes compuestos se sintetizaron a partir de una nitropiridina haciéndola reaccionar con polvo de cinc.

Ej.	Producto	MS	MP
32	N <sup>6</sup> -(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N <sup>2</sup> -(4-fluorobencil)piridin-2,3,6-triamina	Calc.: 338; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 339	Ejemplo 27
33	(2R)-2-((3-Amino-6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-2-(4-fluorofenil)etanol	Calc.: 368; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 369	Ejemplo 28
34	2-((3-Amino-6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-2-(4-fluorofenil)propano-1,3-diol	Calc.: 398; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 399	Ejemplo 29
35	N <sup>6</sup> -(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N <sup>2</sup> -[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2,3,6-triamina	Calc.: 352; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 353	Ejemplo 30

20

**Ejemplo 36 (no según la invención)**(S)-3-Cloro-N<sup>2</sup>-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N<sup>6</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)-5-nitropiridin-2,6-diamina

- 25 Una mezcla de (S)-5,6-cloro-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-nitropiridin-2-amina (Procedimiento 13; 0,61 g, pura al 79 %, 1,46 mmol), 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0,27 g, 2,19 mmol) y DIEA (0,38 ml, 2,19 mmol) en *n*-BuOH (5 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 48 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,57 g, 94 %). RMN (400 MHz) □ 12,34 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,29 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,56 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (m, 2H), 0,65 (m, 2H). MS: Calc.: 416; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 417.
- 30

**Ejemplo 37 (no según la invención); Ejemplo 38; Ejemplo 39; y Ejemplo 40 (no según la invención)**

- 35 Seguendo un procedimiento similar al Ejemplo 36, los siguientes compuestos se sintetizaron a partir de una cloronitropiridina haciéndola reaccionar con una amina.

Ej.	Producto	RMN/MS	Amina	MP
37	(2R)-2-((5-Cloro-6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-nitropiridin-2-il)amino)-2-(4-fluorofenil)etanol	(400 MHz) 12,28 (s, 1H), 9,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,22 (s a, 2H), 3,84-3,73 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 0,97 (m, 2H), 0,68 (m, 2H). MS: Calc.: 432; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 433	5-ciclopropil -1H-pirazol-3-amina	Procedimiento 14
38	(2R)-2-((5-Cloro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-3-nitropiridin-2-il)amino)-2-(4-fluorofenil)etanol	(400 MHz) 12,23 (s, 1H), 9,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,32 (m 2H), 7,14 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,23 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,23 (s, 3H). MS: Calc.: 406; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 407	5-metil-1H-pirazol-3-amina	Procedimiento 14

Ej.	Producto	RMN/MS	Amina	MP
39	(2R)-2-({6-[(5-terc-Butil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino)-2-(4-fluorofenil)etanol	(400 MHz) 12,36 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,26 (m 2H), 7,08 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,21 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,81 (m, 2H), 1,28 (s, 9H). MS: Calc.: 448; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 449	5-terc-butil-1H-pirazol-3-amina	Procedimiento 14
40	3-Cloro-N <sup>2</sup> -(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N <sup>6</sup> -(4-fluorobencil)-5-nitropiridin-2,6-diamina	(400 MHz) 12,33 (s, 1H), 9,32 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,69 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,79 (m, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,47 (m, 2H). MS: Calc.: 402; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 403	(4-fluorofenil)metanamina	Procedimiento 15

**Ejemplo 41 (no según la invención)**(S)-5-Cloro-N<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N<sup>2</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,3,6-triamina

5 A una suspensión de (S)-3-cloro-N<sup>2</sup>-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N<sup>6</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)-5-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 36; 0,57 g, 1,37 mmol) y polvo de cinc (0,447 g, 6,84 mmol) en MeOH:THF (1:1, 24 ml) se le añadió lentamente una solución saturada de cloruro de amonio (3,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas seguido de la adición de una solución saturada de acetato amónico (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos más. El polvo de Zn se retiró por filtración y se lavó con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título. MS: Calc.: 386; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 387.

**Ejemplo 42 (no según la invención); Ejemplo 43; Ejemplo 44; y Ejemplo 45 (no según la invención)**

15 Siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 41, los siguientes compuestos se sintetizaron a partir de una nitropiridina haciéndola reaccionar con polvo de cinc.

Ej.	Producto	RMN/MS	MP
42	(2R)-2-({3-Amino-5-cloro-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]piridin-2-il)amino)-2-(4-fluorofenil)etanol	MS: Calc.: 402; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 403	Ejemplo 37
43	(2R)-2-({3-Amino-5-cloro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]piridin-2-il)amino)-2-(4-fluorofenil)etanol	MS: Calc.: 376; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 377	Ejemplo 38
44	(2R)-2-({3-Amino-6-[(5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-cloropiridin-2-il)amino)-2-(4-fluorofenil)etanol	MS: Calc.: 418; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 419	Ejemplo 39
45	5-Cloro-N <sup>6</sup> -(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N <sup>2</sup> -(4-fluorobencil)piridin-2,3,6-triamina	MS: Calc.: 372; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 373	Ejemplo 40

**Ejemplo 46 (no según la invención)**Ácido (S)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)nicotínico

20 Se disolvió (S)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)nicotinamida (Ejemplo 2; 1,0 g, 2,5 mmol) en una solución acuosa al 10 % de EtOH (10 ml) a 25 °C seguido de la adición de KOH sólido (2,8 g, 50,0 mmol). La solución de reacción se calentó a 95 °C durante 4 días, se enfrió a 25 °C y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Después, la capa acuosa se acidificó a pH 3. El sólido resultante (0,55 g), se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título. MS: Calc.: 399; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 400.

**Ejemplo 47 (no según la invención)**(S)-N<sup>2</sup>-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N<sup>6</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina

30 Una mezcla de 6-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (Procedimiento 16; 0,30 g, 1,07 mmol), (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (0,23 g, 1,61 mmol) y DIEA (0,23 ml, 1,34 mmol) en *n*-BuOH (5 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 165 °C durante 18 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano - EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,41 g, 99 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz) δ 12,22 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,27 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,95 (m, 2H), 0,64 (m 2H). MS: Calc.: 382; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 383.

**Ejemplo 48 (no según la invención); Ejemplo 49 (no según la invención); y Ejemplo 50 (no según la**

**invención)**

Siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 47, los siguientes compuestos se sintetizaron a partir de 6-cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (Procedimiento 16) y la amina apropiada.

Ej.	Producto	RMN/MS	Amina
48	N <sup>6</sup> -(4-Fluorobencil)-N <sup>2</sup> -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2,6-diamina	(400 MHz) $\square$ 12,24 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,20 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,66 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 1,79 (m, 1H), 0,86 (m, 2H), 0,45 (m, 2H). MS: Calc.: 368; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 369	(4-fluorobencil) amina
49	(R)-2-[6-(5-Ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilamino)-5-nitropiridin-2-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol	(400 MHz) $\square$ 12,21 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,31 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,64-3,75 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,66 (m, 2H). MS: Calc.: 398; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 399.	(R)-2-amino-2-(4-fluorofenil) etanol
50	2-[6-(5-Ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilamino)-5-nitropiridin-2-ilamino]-2-(4-fluorofenil)propano-1,3-diol	(400 MHz) $\square$ 12,02 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,51 (m, 2H). MS: Calc.: 428; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 429.	2-amino-2-(4-fluorofenil) propano-1,3-diol

5

**Ejemplo 51 (no según la invención)**

(S)-3-Cloro-N<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-N<sup>2</sup>-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-nitropiridin-2,6-diamina

10 Una mezcla de 5,6-cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (Procedimiento 17; 0,26 g, 0,83 mmol), (S)-1-(4-fluoro-fenil)etilamina (0,17 g, 1,25 mmol) y DIEA (0,22 ml, 1,25 mmol) en *n*-BuOH (5 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 165 °C durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,34 g, 99 %). RMN (400 MHz)  $\square$ 12,29 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,42 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,60 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (m, 2H), 0,61 (m, 2H). MS: Calc.: 416; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 417.

15

**Ejemplo 52 (no según la invención); Ejemplo 53 (no según la invención); y Ejemplo 54**

20 Siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 51, los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del material de partida apropiado y amina.

Ej.	Producto	RMN/MS	MP	Amina 2
52	N <sup>2</sup> -(4-Fluorobencil)-3-cloro-N <sup>6</sup> -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-5-nitropiridin-2,6-diamina	(400 MHz) $\square$ 12,29 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,70 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,12 (a, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,71 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,77 (m, 1H), 0,86 (m, 2H), 0,41 (m, 2H). MS: Calc.: 402; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 403.	Procedimiento 17	(4-fluorofenil)metanamina
53	(R)-2-[3-Cloro-6-(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilamino)-5-nitropiridin-2-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol	(400 MHz) 12,27 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,13 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,32-3,86 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,68 (m, 2H). MS: Calc.: 432; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 433.	Procedimiento 18	5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-amina
54	(2R)-2-[(3-Cloro-6-[(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)amino]-5-nitropiridin-2-il)amino]-2-(4-fluorofenil)etanol	(400 MHz) 12,23 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,12-5,26 (m, 1H), 5,13 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,73-3,86 (m, 2H), 2,25 (s, 3H). MS: Calc.: 406; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 407	Procedimiento 18	5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-amina

**Ejemplo 55 (no según la invención)**(S)-N<sup>2</sup>-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N<sup>6</sup>-[1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2,3,6-triamina

5 A una suspensión de (S)-N<sup>2</sup>-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N<sup>6</sup>-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 47; 0,26 g, 0,68 mmol) y polvo de cinc (0,223 g, 3,41 mmol) en MeOH:THF (1:1, 12 ml) se le añadió lentamente una solución saturada de cloruro de amonio (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora, a la que después se le añadió una solución saturada de acetato amónico (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 30 minutos más. El polvo de Zn se retiró por filtración y se lavó con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título.

**Ejemplo 56 (no según la invención); Ejemplo 57 (no según la invención); Ejemplo 58 (no según la invención); Ejemplo 59 (no según la invención); Ejemplo 60 (no según la invención); Ejemplo 61 (no según la invención); y Ejemplo 62**

15 Siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 55, los siguientes compuestos se sintetizaron a partir de una nitropiridina adecuada.

Ej.	Compuesto	RMN/MS	MP
56	N <sup>2</sup> -(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N <sup>6</sup> -(4-fluorobencil)piridin-2,3,6-triamina	MS: Calc.: 338; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 339	Ejemplo 48
57	(2R)-2-({5-Amino-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]piridin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil)etanol	MS: Calc.: 368; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 369	Ejemplo 49
58	2-({5-Amino-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]piridin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil)propano-1,3-diol	MS: Calc.: 398; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 399	Ejemplo 50
59	5-Cloro-N <sup>2</sup> -(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N <sup>6</sup> -[1(S)-1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2,3,6-triamina	MS: Calc.: 386; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 387	Ejemplo 51
60	5-Cloro-N <sup>2</sup> -(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N <sup>6</sup> -(4-fluorobencil)piridin-2,3,6-triamina	MS: Calc.: 372; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 373	Ejemplo 52
61	(2R)-2-({5-Amino-3-cloro-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]piridin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil)etanol	MS: Calc.: 402; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 403	Ejemplo 53
62	(2R)-2-({5-Amino-3-cloro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]piridin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil)etanol	MS: Calc.: 376; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 377	Ejemplo 54

**Ejemplo 63**

20 N-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-(4-fluorobencil)piridina-2,6-diamina

En un matraz se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (22,4 mg, 0,1 mmol), (bifenil-2-ilmetileno)bis(dimetilfosfina) (60 mg, 0,2 mmol) y *tert*-butóxido sódico (240 mg, 2,5 mmol). El matraz se cerró herméticamente y se recargó con N<sub>2</sub>. A la mezcla se le añadió una solución de 6-bromo-N-(4-fluorobencil)piridin-2-amina (Procedimiento 4; 281 mg, 1,0 mmol) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (123 mg, 1,0 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante una noche. El disolvente se retiró, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con salmuera y se concentró. La purificación por HPLC semi-prep (Gilson) dio el compuesto del título (6,4 mg, 2%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,65 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,91 (s a, 1H), 5,60 (s a, 1H), 5,80 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,25 (m, 3H).

**Ejemplo 64 (no según la invención)**(S)-5-Cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamino)nicotinonitrilo

35 Una solución de 2,5-dicloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (Procedimiento 43, 0,60 g, 2,04 mmol), DIEA (0,34 g, 2,65 mmol) y (S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanamina (Procedimiento 33; 0,90 g, 6,12 mmol) en *n*-BuOH se calentó a 120 °C durante 9 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 100:1) para dar el compuesto del título (0,42 g, 52 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,42 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 6,06 (s a, 1H), 5,28-5,22 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,01 (s a, 2H), 0,76-0,75 (m, 2H). MS: Calc.: 397; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 398.

**Ejemplo 65 (no según la invención)**(S)-N<sup>2</sup>-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-fluoro-N<sup>6</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)-5-nitropiridin-2,6-diamina

45 A una solución de (S)-5,6-difluoro-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-nitropiridin-2-amina (Procedimiento 23, 0,60 g, 2,0 mmol)

en THF (10 ml) a temperatura ambiente se le añadieron 5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-amina (0,50 g, 4,0 mmol) y DIEA (0,26 g, 2,0 mmol). Después, la reacción se calentó a 55 °C durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con agua. Después, la reacción se extrajo con DCM (2 x 75 ml), y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 100:1) para dar el compuesto del título (0,53 g, 66 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,00 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,61 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,02-1,00 (m, 2H), 0,69-0,66 (m, 2H). MS: Calc.: 400; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 401.

#### **Ejemplo 66**

##### (S)-3-Fluoro-*N*<sup>6</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)-*N*<sup>2</sup>-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitropiridin-2,6-diamina

A una solución de (S)-5,6-difluoro-*N*-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-nitropiridin-2-amina (Procedimiento 23; 0,60 g, 2,0 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se le añadieron 5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-amina (0,50 g, 3,0 mmol) y DIEA (0,29 g, 2,2 mmol). Después, la reacción se calentó a 55 °C durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con agua. Después, la reacción se extrajo con DCM (2 x 75 ml), y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 100:1) para dar el compuesto del título (0,34 g, 40 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,00 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 2H), 5,88-5,71 (m, 1H), 5,48-5,30 (m, 1H), 4,58-4,29 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 3H), 1,34-1,28 (m, 6H). MS: Calc.: 418; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 419.

#### **Ejemplo 67 (no según la invención)**

##### (R)-2-(6-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-3-nitropiridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol

A una solución de (S)-2-(5,6-difluoro-3-nitropiridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil) etanol (Procedimiento 25, 0,40 g, 1,3 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se le añadieron 5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-amina (0,31 g, 2,6 mmol) y DIEA (0,18 g, 1,4 mmol). Después, la reacción se calentó a 55 °C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con agua. Después, la reacción se extrajo con DCM (2 x 75 ml), y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 100:1) para dar el compuesto del título (0,45 g, 85 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,84 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,21-6,19 (m, 1H), 5,80 (s a, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,3, 3,9 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 11,3, 6,4 Hz, 1H), 1,88-1,86 (m, 1H), 1,62 (s a, 1H), 0,98-0,95 (m, 2H), 0,70-0,68 (m, 2H). MS: Calc.: 416; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 417.

#### **Ejemplo 68**

##### (R)-2-(5-Fluoro-6-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-3-nitropiridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol

A una solución de (S)-2-(5,6-difluoro-3-nitropiridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil) etanol (Procedimiento 25; 0,60 g, 1,9 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se le añadieron 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina (0,37 g, 3,8 mmol) y DIEA (0,27 g, 2,1 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con agua. Después, la reacción se extrajo con DCM (2 x 75 ml), y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 100 :1) para dar el compuesto del título (0,51 g, 68 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,85 (s a, 1H), 8,02 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,26-6,25 (m, 1H), 5,86 (s a, 1H), 5,30-5,27 (m, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,3 y 3,9 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 11,1, 6,2 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,61 (s a, 1H). MS: Calc.: 390; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 391.

#### **Ejemplo 69**

##### (S)-3-Cloro-*N*<sup>2</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)-*N*<sup>6</sup>-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitropiridin-2,6-diamina

Una mezcla de 5,6-dicloro-*N*-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (Procedimiento 26, 0,25 g, 0,75 mmol), (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (0,13 g, 0,90 mmol) y DIEA (0,16 ml, 0,94 mmol) en *n*-BuOH (3 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 145 °C durante 4 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,32 g, 98 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz) δ 12,16 y 11,72 (s, 1H), 10,64 & 10,58 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,37 y 7,31 (m, 2H), 7,16 y 7,08 (m, 2H), 5,81 y 5,71 (s, 1H), 5,48 y 5,33 (m, 1H), 4,60 y 4,21 (m, 1H), 1,61 & 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,25 (m, 6H). MS: Calc.: 434; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 435.

**Ejemplo 70**(S)-3-Cloro-*N*<sup>6</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)-*N*<sup>2</sup>-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitropiridin-2,6-diamina

5 Una mezcla de 3,6-dicloro-*N*-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitropiridin-2-amina (Procedimiento 27, 0,25 g, 0,75 mmol), (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (0,13 g, 0,90 mmol) y DIEA (0,16 ml, 0,94 mmol) en *n*-BuOH (3 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 145 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,32 g, 98 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz) δ 12,22 y 11,40 (s, 1H), 9,74 y 9,37 (s, 1H), 8,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,33 y 8,27 (s, 1H), 7,34 y 7,27 (m, 2H), 7,12 y 7,05 (m, 2H), 5,75 y 5,62 (s, 1H), 5,35 y 5,25 (m, 1H), 4,66 y 4,03 (m, 1H), 1,55 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H). MS: Calc.: 434; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 435.

**Ejemplo 71**(S)-*N*<sup>6</sup>-(1-(4-Fluorofenil)etil)-*N*<sup>2</sup>-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2,6-diamina

15 Una mezcla de 6-cloro-*N*-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (Procedimiento 28, 0,33 g, 1,1 mmol), (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (0,16 g, 1,2 mmol) y DIEA (0,21 ml, 1,2 mmol) en *n*-BuOH (3 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 165 °C durante 4 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,43 g, 97 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz) δ 12,09, 12,05 y 11,64 (s, 1H), 10,94, 10,87 y 10,72 (s, 1H), 8,98, 8,76 y 8,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,16 y 8,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,22-7,10 (m, 2H), 6,25 y 6,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,23 y 5,86 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,31, 5,21 y 4,89 (m, 1H), 4,71, 4,59 y 4,27 (m, 1H), 1,52 (m, 3H), 1,26 (m, 6H). MS: Calc.: 400; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 401.

**Ejemplo 72 (no según la invención)**(S)-*N*-((6-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino) piridin-3-il)metil)-2-morfolinoacetamida

30 Una solución de (S)-3-(aminometil)-*N*<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-5-fluoro-*N*<sup>2</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,6-diamina (Ejemplo 3, 0,16 g, 0,42 mmol), ácido 2-morfolinoacético (0,06 g, 0,42 mmol), HBTU (0,16 g, 0,42 mmol) y DIEA (0,16 g, 1,2 mmol) en DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la reacción se interrumpió con una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 100:1) para dar el compuesto del título (0,02 g, 10 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35 (s a, 2H), 7,17 (s a, 1H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,06 (s a, 1H), 5,16-4,99 (m, 1H), 4,30 (s a, 2H), 3,68 (s a, 4H), 3,06 (s a, 2H), 2,48 (s a, 4H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (s a, 2H), 0,64 (s a, 2H). MS: Calc.: 511; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 512.

**Ejemplo 73 (no según la invención)**(S)-6-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino) nicotinaldehído

45 Se disolvió (S)-6-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)nicotinonitrilo (Ejemplo 1, 0,4 g, 1,1 mmol) en la mezcla piridina-ácido acético-agua (1:1:1, 18 ml de volumen total) a temperatura ambiente, a la que se le añadió níquel Raney (0,09 g, 1,1 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno, se evacuó y después se puso en un globo cargado con hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, y se filtró para retirar el catalizador, que se lavó con MeOH (30 ml). Después, el filtrado se extrajo con DCM (5 x 50 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (ACN al 5-30 %) para dar el compuesto del título (0,18 g, 45 %). <sup>1</sup>RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,40 (s, 1H), 7,45 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,00-0,98 (m, 2H), 0,71-0,64 (m, 2H). MS: Calc.: 383; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 384.

**Ejemplo 74 (no según la invención)**(S)-6-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino) piridin-3-il)metanol

60 A una solución de (S)-6-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)nicotinaldehído (Ejemplo 73; 0,10 g, 0,26 mmol) en MeOH (5 ml) a 0 °C se le añadió NaBH<sub>4</sub> (0,012 g, 0,33 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos, después se interrumpió con agua y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 100:1) para dar el compuesto del título (0,088 g, 88 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,42-7,39 (m, 2H), 7,16-7,01 (m, 1H), 7,01 (s a, 2H), 6,06-5,41 (m, 1H), 5,19-5,02 (m,

1H), 4,52 (s a, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,53 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 0,97-0,91 (m, 2H), 0,65 (s a, 2H). MS: Calc.: 385; Observado:  $[M+H]^+$  386.

#### **Ejemplo 75 (no según la invención)**

(S)-N<sup>2</sup>-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-fluoro-N<sup>6</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)-5-(morfolinometil)piridin-2,6-diamina

A una solución de (S)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)nicotinaldehído (Ejemplo 73, 0,12 g, 0,31 mmol) en DCE (5 ml) se le añadieron morfolina (0,1 g, 1,14 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,30 g, 1,5 mmol). Después, la reacción se agitó durante 2 días, se interrumpió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (ACN al 5-35 %) para dar el compuesto del título (0,09 g, 67 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,41 (s a, 2H), 7,06-7,02 (m, 3H), 6,13 y 5,44 (s, 1H), 5,12 y 4,97 (s, 1H), 3,63 (s a, 4H), 3,42 (s a, 2H), 2,41 (s a, 4H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,54 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 0,96-0,90 (m, 2H), 0,65-0,64 (m, 2H). MS: Calc.: 454; Observado:  $[M+H]^+$  455.

#### **Ejemplo 76**

(R)-2-(4-Fluorofenil)-2-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-3-nitropiridin-2-ilamino)etanol

Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-3-nitropiridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil) etanol (Procedimiento 29, 0,36 g, 1,2 mmol), 5-metil-1H-pirazol-3-amina (0,14 g, 1,4 mmol) y DIEA (0,25 ml, 1,4 mmol) en *n*-BuOH (5 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante 6 días. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,31 g, 73 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz)  $\delta$  12,06 (s, 1H), 10,40 (a, 1H), 9,58 (a, 1H), 8,11 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,20 (a, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,29 (a, 1H), 5,24 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,20 (s, 3H). MS: Calc.: 372; Observado:  $[M+H]^+$  373.

#### **Ejemplo 77**

(S)-N<sup>2</sup>-(1-(4-Fluorofenil)etil)-N<sup>6</sup>-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2,6-diamina

Una mezcla de (S)-6-cloro-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-nitropiridin-2-amina (Procedimiento 30, 1,08 g, 3,7 mmol), 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-amina (0,57 g, 4,0 mmol) y DIEA (0,80 ml, 4,6 mmol) en *n*-BuOH (10 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 115 °C durante 72 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (hexano-EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,32 g, 22 %). MS: Calc.: 400; Observado:  $[M+H]^+$  401.

#### **Ejemplo 78**

(R)-2-(4-Fluorofenil)-2-(6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)-5-nitropiridin-2-ilamino)etanol

Una mezcla de 6-cloro-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (Procedimiento 28; 0,25 g, 0,84 mmol), (R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol (0,15 g, 0,97 mmol) y DIEA (0,16 ml, 0,92 mmol) en *n*-BuOH (3 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 165 °C durante 4 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 1:2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,30 g, 87 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz)  $\delta$  12,12, 12,10 y 11,61 (s, 1H), 10,94, 10,89 y 10,74 (s, 1H), 9,05, 8,82 y 8,73 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 8,13 y 8,11 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,45-7,32 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,32 y 6,07 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 5,90, 5,83 y 5,79 (s, 1H), 5,23, 5,12 y 4,78 (m, 2H), 4,71, 4,64 y 4,37 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 1,34 y 1,29 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H). MS: Calc.: 416; Observado:  $[M+H]^+$  417.

#### **Ejemplo 79 (no según la invención)**

(S)-N-(((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)isoxazol-5-carboxamida

A una solución de (S)-3-(aminometil)-N<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,6-diamina (Ejemplo 3, 0,08 g, 0,21 mmol) en una mezcla DCM-THF (1:1, 4 ml) a 0 °C se le añadieron 1,0 equiv. de resina TFP cargada con ácido isoxazol-5-carboxílico. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 1 hora a 0 °C y después se filtró. Después, la resina resultante se lavó con DCM-THF (1:1, 2 porciones x 10 ml) durante 30 min y después se filtró. Los filtrados combinados se concentraron, y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (3,4 mg, 4 %). MS: Calc.: 479; Observado:  $[M+H]^+$  480.

**Ejemplo 80 (no según la invención); Ejemplo 81 (no según la invención); Ejemplo 82 (no según la invención); Ejemplo 83 (no según la invención); Ejemplo 84 (no según la invención); Ejemplo 85 (no según la invención); Ejemplo 86 (no según la invención); Ejemplo 87 (no según la invención); Ejemplo 88 (no según la invención); Ejemplo 89 (no según la invención); Ejemplo 90 (no según la invención); Ejemplo 91 (no según la invención); Ejemplo 92 (no según la invención); Ejemplo 93 (no según la invención); Ejemplo 94 (no según la invención); Ejemplo 95 (no según la invención); Ejemplo 96 (no según la invención); Ejemplo 97 (no según la invención); Ejemplo 98 (no según la invención); Ejemplo 99 (no según la invención); Ejemplo 100 (no según la invención); Ejemplo 101 (no según la invención); Ejemplo 102 (no según la invención); Ejemplo 103 (no según la invención)**

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento similar al del Ejemplo 79 usando (S)-3-(aminometil)-N<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N<sup>2</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,6-diamina (Ejemplo 3) y un reactivo cargado de resina TFP.

Ej.	Compuesto	RMN y/o LC/MS	Resina cargada con TFP
80	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)benzamida	MS: Calc.: 488; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 489.	ácido benzoico
81	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)nicotinamida	MS: Calc.: 489; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 490.	ácido piridin-3-carboxílico
82	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)isonicotinamida	MS: Calc.: 489; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 490.	ácido piridin-4-carboxílico
83	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida	MS: Calc.: 493; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 494.	ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico
84	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)tiofeno-2-carboxamida	MS: Calc.: 494; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 495.	ácido tiofeno-2-carboxílico
85	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)-2-(4-(dimetilamino)fenil)acetamida	MS: Calc.: 545; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 546.	ácido 4-(dimetilamino)fenilacético
86	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)-2-(N-(isopropil)-N-metilsulfonamido)acetamida	MS: Calc.: 561; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 562.	ácido (isopropilmetanosulfonilamino)acético
87	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)-1-(metilsulfonil)piperidin-4-carboxamida	MS: Calc.: 573; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 574.	ácido 1-metanosulfonilpiperidin-4-carboxílico
88	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)-6-(dimetilamino)nicotinamida	MS: Calc.: 532; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 533.	ácido 6-dimetilamino nicotínico
89	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)-6-morfolino nicotinamida	MS: Calc.: 574; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 575.	ácido (6-morfolin-4-il)nicotínico
90	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)-2-(piridin-3-il)acetamida	MS: Calc.: 503; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 504.	ácido (3-piridil)acético

Ej.	Compuesto	RMN y/o LC/MS	Resina cargada con TFP
91	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil) etilamino)piridin-3-il)metil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida	MS: Calc.: 512; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 513.	ácido tetrahidrotiopiran-4-carboxílico
92	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil) etilamino)piridin-3-il)metil)-2-(tiofen-2-il)acetamida	MS: Calc.: 508; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 509.	ácido 2-tiofenoacético
93	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil) etilamino)piridin-3-il)metil)-2-(tiofen-3-il)acetamida	MS: Calc.: 508; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 509.	ácido 3-tiofenoacético
94	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil) etilamino)piridin-3-il)metil)-3-fenilpropanamida	MS: Calc.: 516; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 517.	ácido hidrocinnámico
95	(S)-N-2-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil) etilamino)piridin-3-il)metilamino)-2-oxoetil)-N-metilbenzamida	MS: Calc.: 559; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 560.	ácido N-metilhipúrico
96	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil) etilamino)piridin-3-il)metil)-2-(N-fenetil-N-metilsulfonamido)acetamida	MS: Calc.: 623; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 624.	ácido (metanosulfoniifenetilamino)acético
97	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil) etilamino)piridin-3-il)metil)-4-(dimetilamino)benzamida	MS: Calc.: 531; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 532.	ácido 4-(dimetilamino)benzoico
98	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil) etilamino)piridin-3-il)metil)benzenosulfonamida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,90-7,88 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 3H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 3H), 5,75 (s a, 1H), 5,10-5,08 (m, 1H), 3,88 (dd, J = 35,2, 14,2 Hz, 2H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,95-0,93 (m, 2H), 0,67-0,64 (m, 2H). MS: Calc.: 524; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 525.	cloruro de benzenosulfonilo
99	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil) etilamino)piridin-3-il)metil) ciclopropanocarboxamida	MS: Calc.: 452; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 453.	ácido ciclopropanocarboxílico
100	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil) etilamino)piridin-3-il)metil)-1H-pirrol-2-carboxamida	MS: Calc.: 477; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 478.	ácido pirrol-2-carboxílico
101	N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-((S)-1-(4-fluorofenil) etilamino)piridin-3-il)metil)tetrahidrofurano-2-carboxamida	MS: Calc.: 482; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 483.	ácido tetrahidrofurano-3-carboxílico
102	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil) etilamino)piridin-3-il)metil)furan-2-carboxamida	MS: Calc.: 478; Encontrado: [M+H] <sup>+</sup> 479.	ácido 2-furoico

Ej.	Compuesto	RMN y/o LC/MS	Resina cargada con TFP
103	(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil) ciclopropanosulfonamida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,41 (s a, 2H), 7,15 (s a, 1H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,07 y 5,42 (s, 1H), 5,17 y 5,03 (s, 1H), 4,14 (s a, 2H), 2,58 (s a, 1H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,10-0,92 (m, 6H), 0,66 (s a, 2H). MS: Calc.: 488; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 489.	cloruro de ciclopropilsulfonilo

**Ejemplo 104 (no según la invención)**

(S)-2-Amino-N-((6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)-3-metilbutanamida

5 Una solución de (S)-3-(aminometil)-N<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N<sup>2</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,6-diamina (Ejemplo 3; 0,10 g, 0,26 mmol), ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,06 g, 0,26 mmol) y HBTU (0,10 g, 0,26 mmol) en DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la reacción se interrumpió con una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. Después, el aceite resultante se pasó a través de un lecho de sílice. La espuma resultante se puso en dioxano (4 ml) y después se añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml), y la reacción se agitó durante 3 horas. Después, la reacción se concentró para dar un sólido que se disolvió en una cantidad mínima de MeOH (0,5 ml) con agitación seguido de la adición rápida de éter (50 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con éter y se secó para dar el compuesto del título (0,033 g, 26 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,58 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,09-5,04 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 15,4, 6,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 15,4, 5,2 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,05-1,03 (m, 6H), 0,85-0,81 (m, 2H). MS: Calc.: 483; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 484.

**Ejemplo 105 (no según la invención)**

(S,E)-N<sup>2</sup>-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-((ciclopropilimino)metil)-3-fluoro-N<sup>6</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,6-diamina

25 A una solución de (S)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)nicotinaldehído (Ejemplo 73, 0,10 g, 0,26 mmol) en THF (5 ml) se le añadió ciclopropanamina (0,03 g, 0,52 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,55 g, 0,26 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas, se interrumpió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (ACN al 5-35 %) para dar el compuesto del título (0,068 g, 62 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz) δ 11,92 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,13-5,10 (m, 1H), 2,96-2,94 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,98-0,88 (m, 2H), 0,76-0,63 (m, 2H). MS: Calc.: 422; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 423.

**Ejemplo 106 (no según la invención)**

(S)-N<sup>2</sup>-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-fluoro-N<sup>6</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)piridina-2,6-diamina

40 Una mezcla de N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,6-difluoropiridin-2-amina (Procedimiento 31, 0,10 g, 0,42 mmol) y (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina (0,3 g, 2,2 mmol) se calentó a 185 °C en condiciones de microondas (3 ciclos x 30 min). El aceite oscuro resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 80:1) para dar el compuesto del título (0,04 g, 26%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,08-6,99 (m, 3H), 6,67-6,62 (m, 2H), 6,22 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 1,16-1,12 (m, 4H), 0,30-0,14 (m, 3H), 0,04-0,02 (m, 1H). EM: Calc.: 355; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 356.

**Ejemplo 107 (no según la invención)**

(S)-N<sup>2</sup>-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-fluoro-N<sup>6</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)-5-((metilamino)metil)piridin-2,6-diamina

50 A una solución de (S)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)nicotinaldehído (Ejemplo 73, 0,10 g, 0,26 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron metilamina (2,0 M en THF, 0,52 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,82 g, 0,39 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas, se interrumpió con agua y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. La imina en

bruto resultante se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,06 g, 0,4 mmol). La reacción se agitó durante 10 min, se interrumpió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (ACN al 5-35 %) para dar el compuesto del título (0,05 g, 48 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,41-7,38 (m, 2H), 7,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,00-5,52 (s a, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,93-0,91 (m, 2H), 0,67-0,63 (m, 2H). MS: Calc.: 398; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 399.

#### **Ejemplo 108 (no según la invención)**

(R)-6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)nicotinonitrilo

Una solución de 2-cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro nicotinonitrilo (Procedimiento 1, 0,3 g, 1,0 mmol) y (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina (0,3 g, 2,1 mmol) se añadió a n-BuOH (2 ml) y DIEA (0,18 g, 1,4 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 140 °C durante 48 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 80:1) para dar el compuesto del título (0,11 g, 26%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (s a, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,27 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,24-5,20 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,60 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,01-0,98 (m, 2H), 0,79-0,65 (m, 2H). EM: Calc.: 380; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 381.

#### **Ejemplo 109 (no según la invención)**

(S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

A una solución de (S)-3-(aminometil)-N<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N<sup>2</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,6-diamina (Ejemplo 3, 0,10 g, 0,26 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadieron 1,1 equivalentes de resina TFP cargada con cloruro de trifluorometilsulfonilo y DMAP (0,031 g, 0,26 mmol). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y se filtró. Después, la resina resultante se lavó con THF (2 x 10 ml durante 20 min), y después las fracciones orgánicas combinadas se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (ACN al 5-50 %) para dar el compuesto del título (0,02 g, 15 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,40-7,37 (m, 2H), 7,17 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 5,90-5,60 (s a, 1H), 5,14-5,12 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,95-0,93 (m, 2H), 0,67-0,64 (m, 2H). MS: Calc.: 516; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 517.

#### **Ejemplo 110 (no según la invención)**

(S)-6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamino)nicotinonitrilo

Una suspensión de 6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2,5-difluoronicotinonitrilo (Procedimiento 32, 5,75 g, 22,0 mmol), en n-BuOH (28,75 ml) se preparó a temperatura ambiente en tubo de 48 ml cerrado herméticamente. Después, se añadió DIEA (4,98 ml, 28,6 mmol), seguido de la adición de (S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanamina (Procedimiento 9; 4,0 g, 28,6 mmol). Después, el tubo se cerró herméticamente y la suspensión se calentó a 130 °C durante 45 minutos. Después, la reacción se dejó en agitación a 130 °C durante 18 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró por evaporación rotatoria a 60 °C para eliminar n-BuOH. Después, el aceite restante se recogió en DCM (100 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). Después, las fracciones acuosas combinadas se extrajeron con DCM (100 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Después, el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM, después DCM-MeOH = 100:1) para dar el compuesto del título (5,2 g, 62%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,60-7,34 (m, 3H), 6,09-5,63 (m, 1H), 5,24 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,91 (septuplete, 1H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,08-0,90 (m, 2H), 0,79-0,70 (m, 2H). EM: Calc.: 381; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 382.

#### **Ejemplo 111 (no según la invención)**

(S)-N<sup>2</sup>-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-fluoro-N<sup>6</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)-5-isopropilpiridin-2,6-diamina

A una solución de (S)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)nicotinaldehído (Ejemplo 73, 0,15 g, 0,39 mmol) en THF (6 ml) a 0 °C se le añadió bromuro de metilmagnesio (THF 1,4 M, 0,50 mmol). Después, la reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, se interrumpió con agua y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (ACN al 5-50 %) para dar el compuesto del título (0,10 g, 64 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,40-7,37 (m, 2H), 7,12 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,17-5,12 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23-1,21 (m, 6H), 0,94-0,90 (m, 2H), 0,66-0,63 (m, 2H). MS: Calc.: 397; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 398.

**Ejemplo 112 (no según la invención)**(S)-6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-4-(isopropilamino)nicotinonitrilo

5 A una solución de (S)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-4-yodonicotinonitrilo (Ejemplo 134, 0,07 g, 0,14 mmol) y DIEA (0,023 g, 0,18 mol) en *n*-BuOH (1,5 ml) se le añadió isopropilamina (0,16 g, 2,7 mmol). Después, la reacción se calentó a 185 °C en condiciones de microondas (1 hora x 4 ciclos). Después, la  
 10 reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió DCM (10 ml) y se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 %. Después, la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y después se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (ACN al 5-50 %) para dar el compuesto del título (0,031 g, 51 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,36-7,33 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 2H), 5,99-5,59 (s a, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,95-0,94 (m, 2H), 0,65-0,63 (m, 2H). MS: Calc.: 437; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 438.

**Ejemplo 113 (no según la invención)**(S)-6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-4-(metilamino)nicotinonitrilo

20 A una solución de (S)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-4-yodonicotinonitrilo (Ejemplo 134, 0,10 g, 0,19 mmol) y DIEA (0,03 g, 0,25 mol) en *n*-BuOH (1,5 ml) se le añadió metilamina (2,0 M en THF, 1,9 mmol). Después, la reacción se calentó a 185 °C en condiciones de microondas (1 hora x 2 ciclos). Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió DCM (10 ml) y se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 %. Después, la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y después se concentró. El aceite resultante se  
 25 purificó por cromatografía en columna de fase inversa (ACN al 5-50 %) para dar el compuesto del título (0,04 g, 49 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35 (s a, 2H), 7,04-7,00 (m, 2H), 5,95 (s a, 1H), 5,14 (s a, 1H), 3,15 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,95-0,94 (m, 2H), 0,65-0,63 (m, 2H). MS: Calc.: 409; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 410.

**Ejemplo 114**(S)-5-Fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

35 Una suspensión de 2,5-difluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (Procedimiento 41, 0,20 g, 0,85 mmol), DIEA (0,14 g, 1,1 mmol) y (S)-1-(4-fluorofenil) etanamina (0,23 g, 1,7 mmol) en *n*-BuOH (2 ml) se calentó a 130 °C durante 18 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 100:1) para dar el  
 40 compuesto del título (0,27 g, 91%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,38-7,32 (m, 3H), 7,03-6,99 (m, 2H), 5,99 (s a, 1H), 5,15-5,14 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM: Calc.: 354; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 355.

**Ejemplo 115**(S)-5-Fluoro-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

45 Una suspensión de 2,5-difluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (Procedimiento 33, 0,24 g, 1,02 mmol), DIEA (0,17 g, 1,3 mmol) y (S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanamina (Procedimiento 9, 0,21 g, 1,5 mmol) en *n*-BuOH (2 ml) se calentó a 130 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después  
 50 se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 100:1) para dar el compuesto del título (0,20 g, 55%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,42 (s, 1H), 7,51-7,38 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 5,21-5,19 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,7 Hz, 3H). EM: Calc.: 355; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 356.

**Ejemplo 116 (no según la invención)**(S)-6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamino) nicotinamida

55 Una solución de (S)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamino)nicotinonitrilo (Ejemplo 110, 0,24 g, 0,62 mmol) en MeOH (20 ml) se preparó a temperatura ambiente. Después, se añadió gota a gota una solución acuosa (0,7 ml) de KOH (0,17 g, 3,15 mmol) seguido de la adición de 0,05 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 %  
 60 Después, la reacción se calentó a 65 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). Después, la fracción orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y después se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 30:1) para dar el compuesto del título (0,13 g, 52 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,42 (s, 1H), 7,70 (d, J

= 12,1 Hz, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 5,25-5,02 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,57 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,97 (s a, 2H), 0,73 (s a, 2H). MS: Calc.: 399; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 400.

**Ejemplo 117 (no según la invención)**

5 (S)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

10 A una solución en DCM (10 ml) de (S)-3-(aminometil)-N<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N<sup>2</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,6-diamina (Ejemplo 3, 0,45 g, 1,17 mmol) y HBTU (0,44 g, 1,17 mmol) enfriada a 0 °C se le añadió una solución de ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (0,15 g, 1,17 mmol) en DMF (5 ml) seguido de la adición de DIEA (0,14 g, 1,17 mmol). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se interrumpió con 20 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 20:1) para dar el compuesto del título (0,30 g, 51 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35-7,32 (m, 2H), 7,10 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,00-6,96 (m, 2H), 5,80-5,65 (s a, 1H), 5,06-5,05 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 3H), 2,45-2,24 (m, 3H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,91-0,89 (m, 2H), 0,63-0,62 (m, 2H). MS: Calc.: 495; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 496.

20 **Ejemplo 118 (no según la invención)**

(R)-N-((6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)piridin-3-il)metil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

25 A una solución en DCM (10 ml) de (S)-3-(aminometil)-N<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N<sup>2</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,6-diamina (Ejemplo 3; 0,45 g, 1,17 mmol) y HBTU (0,44 g, 1,17 mmol) enfriada a 0 °C se le añadió una solución de ácido (R)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (0,15 g, 1,17 mmol) en DMF (5 ml) seguido de la adición de DIEA (0,14 g, 1,17 mmol). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se interrumpió con 20 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 20:1) para dar el compuesto del título (0,25 g, 43 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,37-7,34 (m, 2H), 7,14 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 5,80-5,65 (s a, 1H), 5,07 (s a, 1H), 4,33-4,16 (m, 3H), 2,46-2,22 (m, 3H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93-0,92 (m, 2H), 0,66-0,62 (m, 2H). MS: Calc.: 495; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 496.

35 **Ejemplo 119**

(S)-5-Fluoro-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

40 Una solución de 2,5-difluoro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (Procedimiento 15, 0,30 g, 1,07 mmol), DIEA (0,16 g, 1,29 mmol) y (S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanamina (Procedimiento 33; 0,22 g, 1,6 mmol) en n-BuOH (3 ml) se calentó a 130 °C durante 18 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (hexanos-EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título (0,25 g, 58%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,40 (s, 1H), 7,56-7,55 (m, 2H), 7,45 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,63 (s a, 1H), 1,60 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,1 Hz, 6H). EM: Calc.: 399; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 400.

50 **Ejemplo 120 (no según la invención)**

6-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-[(1S)-1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etil]amino]-5-fluoronicotinonitrilo

55 Siguiendo un procedimiento similar a la síntesis del Ejemplo 1, el compuesto del título se sintetizó a partir de 6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2,5-difluoronicotinonitrilo (Procedimiento 32) y (S)-1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etanamina (Procedimiento 16). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ 0,68 (m, 2 H), 0,95 (m, 2 H), 1,45 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1,87 (m, 1 H), 5,48 (m, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 6,69 (m, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 12,15 (s, 1 H). EM: Calc.: 399; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 400.

60 **Ejemplo 121 (no según la invención)**

(S)-5-Cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)etilamino)nicotinonitrilo

65 Una mezcla de 2,5-dicloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (Procedimiento 43, 0,17 g, 0,58 mmol), sal HCl (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Procedimiento 55, 0,186 g, 0,87 mmol) y DIEA (0,60 ml, 3,5 mmol) en n-BuOH (3 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 130 °C durante 44 horas. El disolvente se retiró a

presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,095 g, 41 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz) δ 12,16 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,28 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (m, 2H), 0,71 (m, 2H). MS: Calc.: 398; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 399.

5

#### **Ejemplo 122 (no según la invención)**

N-{5-[(1R)-1-({3-Ciano-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoropiridin-2-il)amino]etil}-2-fluorofenil}metanosulfonamida y

10

#### **Ejemplo 123 (no según la invención)**

N-{5-[(1S)-1-({3-Ciano-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoropiridin-2-il)amino]etil}-2-fluorofenil}metanosulfonamida

15

En un recipiente para microondas de 10 ml se añadió, 2-cloro-6-[(6-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoronicotinonitrilo (Procedimiento 1, 600 mg, 2,3 mmol), N-[5-(1-aminoetil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida (Procedimiento 61, 500 mg, 2,3 mmol), DIEA (0,5 ml, 2,76 mmol) y n-butanol (5 ml). El recipiente se cerró herméticamente y se sometió a calentamiento por microondas a 150 °C durante 5 horas (sistema CEM Discover). Después, la mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 5%/DCM. Después, el producto racémico obtenido se purificó quiralmente por HPLC sobre una columna Chiralcel OJ (500 x 50 mm, 20 micrómetros) usando 50:25:25:0,1% de hexano/MeOH/EtOH/dietilamina a 118 ml/min. La purificación quiral dio 220 mg de N-{5-[(1R)-1-({3-ciano-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoropiridin-2-il)amino]etil}-2-fluorofenil}metanosulfonamida RMN <sup>1</sup>H: δ 11,77 - 12,26 (s a, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,34 - 9,48 (s a, 1H), 7,62 (d, J = 10,55 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,02 - 7,23 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 5,07 - 5,24 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,81 - 1,95 (m, 1H), 1,49 (d, J = 7,54 Hz, 3H), 0,88 - 0,97 (m, 2H), 0,57 - 0,68 (m, 2H). EM: Calc.: 473; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 474 y 223 mg de N-{5-[(1S)-1-({3-ciano-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoropiridin-2-il)amino]etil}-2-fluorofenil}metanosulfonamida; RMN <sup>1</sup>H: 11,73 - 12,38 (s a, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,41 - 9,12 (s a, 1H), 7,61 (d, J = 11,30 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,54 Hz, 1H), 6,96 - 7,24 (m, 3H), 6,02 (s, 1H), 5,05 - 5,26 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,79 - 1,96 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,78 Hz, 3H), 0,89 - 0,98 (m, 2H), 0,59 - 0,67 (m, 2H). EM: Calc.: 473; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 474.

20

25

30

#### **Ejemplo 124**

35

5-Cloro-2-[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amino]-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo

En un recipiente de microondas de 10 ml se añadieron 2,5-dicloro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo (Procedimiento 60, 8 mmol), [(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amina (Procedimiento 33, 8 mmol, solución al 97 % en peso en dioxano), DIEA (0,3 ml, 1,66 mmol) y n-butanol (4 ml). Después, el recipiente se cerró herméticamente y se sometió a calentamiento por microondas a 150 °C durante 3 horas. Después de 3 horas, se añadió más cantidad de 2-piridil amina (100 mg, 0,69 mmol). La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sistema Biotage Horizon) usando un sistema isocrático de 15:0,5:0,5 % de DCM/EtOAc/MeOH para dar 312 mg del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN: 12,04 (s a, 1H), 8,41 - 8,63 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,56 - 7,71 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 8,67, 4,14 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,06 - 5,25 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,54 Hz, 3H). MS: Calc.: 371/373; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 372/374.

40

45

#### **Ejemplo 125**

N-{5-[1-({3-Ciano-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoropiridin-2-il)amino]etil}-2-fluorofenil}acetamida

50

En un recipiente de reacción para microondas de 10 ml se añadió, 6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2,5-difluoronicotinonitrilo (Procedimiento 32, 300 mg, 1,13 mmol), N-[5-(1-aminoetil)-2-fluorofenil]acetamida (Procedimiento 66, 331 mg, 1,7 mmol) y DIEA (0,8 ml, 4,6 mmol) en n-butanol (4 ml). La suspensión resultante se colocó en calentamiento por microondas (sistema CEM Discover) a 150 °C durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sistema Biotage Horizon) usando una elusión de gradiente de EtOAc al 25-35% (MeOH al 20% v/v) en hexanos para dar 180 mg (rendimiento aislado del 36%) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H: 9,66 (s a, 1H) 9,43 (s, 1H) 7,81 (d, J = 6,03 Hz, 2H) 7,60 (d, J = 11,30 Hz, 1H) 6,92 - 7,21 (m, 3H) 5,98 (s, 1H) 5,13 (t, J = 7,16 Hz, 1H) 2,05 (s, 3H) 1,76 - 1,92 (m, 1H) 1,46 (d, J = 6,78 Hz, 3H) 0,82 - 0,95 (m, J = 8,29 Hz, 2H) 0,54 - 0,66 (m, 2H). EM: Calc.: 437; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 438.

55

60

#### **Ejemplo 126 (no según la invención)**

N-{5-[1-({3-Ciano-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoropiridin-2-il)amino]etil}-2-fluorofenil}ciclopropanocarboxamida

65

En un recipiente de reacción para microondas de 10 ml se añadió 6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2,5-difluoronicotinonitrilo (Procedimiento 32, 431 mg, 1,65 mmol), N-[5-(1-aminoetil)-2-fluorofenil]ciclopropanocarboxamida (Procedimiento 69, 550 mg, 2,5 mmol) y DIEA (1,15 ml, 6,6 mmol) en *n*-butanol (5 ml). La suspensión resultante se colocó en calentamiento por microondas (sistema CEM Discover) a 150 °C durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sistema Biotage Horizon) usando una elusión de gradiente de EtOAc al 25-35% (MeOH al 20% v/v) en hexanos para dar 267 mg (rendimiento aislado del 35%) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H: 11,99 (s, 1 H) 9,91 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H) 7,88 (d, J = 6,03 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 10,55 Hz, 1 H) 6,95 - 7,20 (m, 3 H) 5,99 (s, 1 H) 5,02 - 5,21 (m, 1 H) 1,89 - 2,03 (m, 1 H) 1,76 - 1,89 (m, 1 H) 1,45 (d, J = 7,54 Hz, 3 H) 0,87 (t, J = 8,67 Hz, 2 H) 0,75 (d, J = 6,03 Hz, 4 H) 0,54 - 0,66 (m, 2 H). EM: Calc.: 463; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 464.

#### **Ejemplo 127 (no según la invención)**

6-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoro-2-[[1(S)-1-(6-fluoropiridin-3-il)etil]amino]nicotinonitrilo y

#### **Ejemplo 128 (no según la invención)**

6-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoro-2-[[1(R)-1-(6-fluoropiridin-3-il)etil]amino]nicotinonitrilo

En un recipiente de reacción para microondas de 10 ml se añadió 6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2,5-difluoronicotinonitrilo (Procedimiento 32, 1 g, 4 mmol), 1-(6-fluoropiridin-3-il)etanamina (Procedimiento 76, 560 mg, 4 mmol) y DIEA (0,84, 4,8 mmol) en *n*-butanol (5 ml). La suspensión resultante se colocó en calentamiento por microondas (sistema CEM Discover) a 150 °C durante 3 horas. Después, la reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sistema Biotage Horizon) usando una elusión de gradiente de MeOH al 1-4% en DCM para dar 380 mg (rendimiento aislado del 25%) de 6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoro-2-[[1-(6-fluoropiridin-3-il)etil]amino]nicotinonitrilo. Después, el producto racémico obtenido se purificó quiralmente por HPLC sobre una columna Chiralpak AS (500 x 50mm, 20 micrómetros) usando 80:10:10:0,1% de hexano-MeOH-EtOH-dietilamina a 118 ml/min. La purificación quiral dio 145 mg de 6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoro-2-[[1(S)-1-(6-fluoropiridin-3-il)etil]amino]nicotinonitrilo: RMN <sup>1</sup>H: 9,43 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,84 - 8,00 (m, 1 H) 7,61 (d, J = 11,30 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,04 - 7,13 (m, 1 H) 5,94 (s, 1 H) 5,15 (t, J = 7,54 Hz, 1 H) 1,81 - 1,97 (m, 1 H) 1,51 (d, J = 7,54 Hz, 3 H) 0,92 (d, J = 6,03 Hz, 2 H) 0,64 (s, 2 H). EM: Calc.: 381; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 382; y 137 mg de 6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoro-2-[[1(R)-1-(6-fluoropiridin-3-il)etil]amino]nicotinonitrilo: RMN <sup>1</sup>H: 9,42 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,93 (t, J = 8,29 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 10,55 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 7,08 (dd, J = 8,29, 3,01 Hz, 1 H) 5,94 (s, 1 H) 5,15 (t, J = 7,54 Hz, 1 H) 1,81 - 1,96 (m, 1 H) 1,51 (d, J = 7,54 Hz, 3 H) 0,91 (d, J = 8,29 Hz, 2 H) 0,64 (s, 2 H). EM: Calc.: 381; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 382.

#### **Ejemplo 129**

5-Fluoro-2-[[1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino]-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo

Una mezcla de 1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Procedimiento 72, 0,05 g, 0,35 mmol), 2,5-difluoro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo (Procedimiento 41, 0,06 g, 0,25 mmol) y DIEA (0,12 ml, 0,7 mmol) en *n*-BuOH (3 ml) se cargó en un recipiente de reacción para microondas. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 6 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM - EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,016 g, 15%). CL-EM, 357 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 6,40 (a, 1H), 5,45 (c, 1M, 2,35 (s, 3H), 1,65 (d, 3H).

#### **Ejemplo 130**

5-Cloro-2-[[1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino]-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo

Una mezcla de 1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Procedimiento 72, 0,05 g, 0,35 mmol), 2,5-dicloro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo (Procedimiento 60, 0,06 g, 0,25 mmol) y DIEA (0,12 ml, 0,7 mmol) en *n*-BuOH (10 ml) se cargó en un recipiente de reacción para microondas. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un reactor para microondas a 160 °C durante 6 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM - EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,017 g, 15%). LC-MS, 373 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,45 (a, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,60 (d, 3H).

**Ejemplo 131**

N-[5-[(1S)-1-[(3-Ciano-5-fluoro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]piridin-2-il)amino]etil]-2-fluorofenil]metanosulfonamida y

**Ejemplo 132**

N-[5-[(1R)-1-[(3-Ciano-5-fluoro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]piridin-2-il)amino]etil]-2-fluorofenil]metanosulfonamida

Una mezcla de N-[5-(1-aminoetil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida (Procedimiento 61, 0,2 g, 0,86 mmol), 2,5-difluoro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo (Procedimiento 41, 0,2 g, 0,8 mmol) y DIEA (0,3 ml, 2,1 mmol) en *n*-BuOH (4 ml) se cargó en un recipiente de reacción para microondas. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 6 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM - EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,16 g, 35%). El compuesto racémico resultante se separó mediante una columna de HPLC SFC Chiralpak AS-H (MeOH al 25%) para dar dos enantiómeros (El tiempo de retención del primer eluido, Ejemplo 131 (isómero S), fue 7 min, y el tiempo de retención del segundo eluido, Ejemplo 132 (isómero R), fue 8,5 min). CL-EM, 448 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 7,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,20 (a, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (d, 3H).

**Ejemplo 133**

5-Fluoro-2-[[1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino]-6-[(5-sopropoxi-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo

Una mezcla de 1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Procedimiento 72, 0,05 g, 0,35 mmol), 2,5-difluoro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo (Procedimiento 41, 0,05 g, 0,25 mmol) y DIEA (0,12 ml, 0,7 mmol) en *n*-BuOH (4 ml) se cargó en un recipiente de reacción para microondas. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 6 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM - EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,006 g, 5%). CL-EM, 401 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,45 (a, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,60 (d, 3H), 1,25 (d, 6H).

**Ejemplo 134 (no según la invención)**

(S)-6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-4-yodonicotinonitrilo

Una solución de 2-cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-4-yodonicotinonitrilo (Procedimiento 39, 0,28 g, 0,69 mmol), (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina (0,19 g, 1,3 mmol) y DIEA (0,11 g, 0,90 mmol) en *n*-BuOH (1 ml) se calentó a 140 °C durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 100:1) para dar el compuesto del título (0,07 g, 20 %). MS: Calc.: 506; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 507.

**Preparación de los materiales de partida****Procedimiento 1**

2-Cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoronicotinonitrilo

Una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (1,9 g, 16,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo (3,0 g, 16,0 mmol) y trietilamina (2,1 g, 20,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (80 ml) a 25 °C. Después, la solución resultante se calentó a 82 °C durante 18 h y después se enfrió a 25 °C, punto en el que el producto se precipitó de la solución. El sólido resultante se filtró y se lavó con CH<sub>3</sub>CN (100 ml) para dar el compuesto del título (3,2 g, 73%). EM: Calc.: 277; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 278.

**Procedimiento 2**

2-Cloro-5-fluoro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

Una solución de 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-amina (0,96 g, 6,8 mmol), 2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo (1,3 g, 6,8 mmol) y trietilamina (0,9 g, 8,8 mmol) en THF (30 ml) se calentó a 60 °C durante 4 días y después se enfrió a 25 °C, punto en el que el producto precipitó. El sólido resultante se filtró y se lavó con hexanos (100 ml) para dar el compuesto del título (1,0 g, 50%). EM: Calc.: 295; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 296.

**Procedimiento 3**3,5,6-Tricloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-amina

5 Una solución de 2,3,5,6-tetracloropiridina (0,20 g, 0,9 mmol), 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0,20 g, 1,8 mmol) y trietilamina (0,10 g, 1,4 mmol) en NMP (2 ml) se calentó en un microondas a 200 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a 25 °C, se interrumpió con agua (10 ml) y se extrajo con MTBE (4 x 30 ml). Después, las fracciones orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM - MeOH = 50:1) para dar el compuesto del título (0,035 g, 12 %). MS: Calc.: 303; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 303.

10

**Procedimiento 4**(2-Cloro-piridin-4-il)-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amina

15 Una mezcla de 4-yodo-2-cloropiridina (0,26 g, 1,1 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-5-ciclopropil-pirazol-1-carboxílico (0,20 g, 0,89 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,016 g, 2% mol), Xantphos (0,031 g, 6% mol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,41 g, 1,3 mmol) en tolueno desgasificado (4 ml) se purgó con N<sub>2</sub> y se calentó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 días. La mezcla se diluyó con THF y se filtró para eliminar Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (hexano - EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título (0,10 g, 48%). EM: Calc.: 234; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 235.

20

**Procedimiento 5**(S)-6-Cloro-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-nitropiridin-2-amina

25 A una mezcla de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (2,26 g, 10,8 mmol) y carbonato potásico (1,29 g, 9,34 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (20 ml) se le añadió gota a gota (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (1,00 g, 7,19 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 17 h. El sólido se retiró por filtración y la torta resultante se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado combinado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (hexano - EtOAc = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,74 g, 82 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz) δ 8,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

30

**Procedimientos 6-9**

35 Siguiendo un procedimiento similar al Procedimiento 5, los siguientes compuestos se sintetizaron a partir de una 2,6-dicloro-3-nitropiridina haciéndola reaccionar con una amina.

Procedimiento	Producto	RMN/MS	Amina
6	6-Cloro-N-(4-fluorobencil)-3-nitropiridin-2-amina	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 8,58 (s a, 1H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 5,6 Hz, 2H)	(4-fluoro-fenil) metanamina
7	(2R)-2-[(6-Cloro-3-nitropiridin-2-il)amino]-2-(4-fluorofenil)etanol	(400 MHz) 8,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,27 (m, 2H), 3,80 (m, 2H)	(R)-2-amino-2-(4-fluorofenil) etanol
8	2-[(6-Cloro-3-nitropiridin-2-il)amino]-2-(4-fluorofenil)propano -1,3-diol	(400 MHz) 9,13 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,96 (m, 2H). MS: Calc.: 341; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 342	Procedimiento 10
9	6-Cloro-N-[(1R)-1-(4-fluorofenil) etil]-3-nitropiridin-2-amina	MS: Calc.: 295; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 296	(R)-1-(4-fluoro fenil) etanamina

**Procedimiento 10**2-Amino-2-(4-fluorofenil)propano-1,3-diol

45 Una suspensión de 2-(4-fluorofenil)-2-nitropropano-1,3-diol (Procedimiento 11; 4,5 g, 20,9 mmol) y níquel Raney (0,45 g, 5,23 mmol) en MeOH (50 ml) se desgasificó y se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> 330,95 kPa (48 psi) durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró y se recristalizó en hexano:EtOAc (1:1) para dar el compuesto del título (2,35 g, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN (400 MHz) □ 7,55 (m, 2H), 7,07

(m, 2H), 4,65 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,49 (m, 4H), 1,76 (s, 2H).

### **Procedimiento 11**

#### 5 **2-(4-Fluorofenil)-2-nitropropano-1,3-diol**

A una solución de 1-fluoro-4-(nitrometil)benceno (Procedimiento 12; 10,0 g, puro al 80 %; 52 mmol) y TEA (15,1 ml, 108,3 mmol) en dioxano (50 ml) se le añadió gota a gota formaldehído (8,6 ml, 116 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se calentó lentamente hasta 25 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,5 g, 41 %). RMN (400 MHz) 7,41 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 5,39 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,22 (m, 4H).

### **Procedimiento 12**

#### 15 **1-Fluoro-4-(nitrometil)benceno**

Una mezcla de 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (11,52 g, 61 mmol) y AgNO<sub>2</sub> (11,3 g, 73 mmol) en benceno (200 ml) se agitó vigorosamente a 25 °C durante 25 h. El sólido se retiró por filtración y se lavó con éter (500 ml). El producto orgánico combinado se concentró para dar el compuesto del título (10,0 g, puro al 80 %; 85 %) que se usó sin purificación adicional. RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,44 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 5,42 (s, 2H).

### **Procedimiento 13**

#### 25 **(S)-5,6-Dicloro-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-nitropiridin-2-amina**

A una mezcla de 2,3,6-tricloro-5-nitropiridina (1,00 g, 4,40 mmol) y carbonato potásico (0,79 g, 5,7 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) se le añadió gota a gota (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (0,64 g, 4,62 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 17 horas. El sólido se retiró por filtración y se lavó con EtOAc (20 ml). Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,61 g, puro al 79 %, 33 %). RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,46 (□□s a, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 5,40 (m, 1H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

### **Procedimientos 14-15**

Siguiendo un procedimiento similar al Procedimiento 13, los siguientes compuestos se sintetizaron a partir de una 2,3,6-tricloro-5-nitropiridina haciéndola reaccionar con una amina.

<b>Procedimiento</b>	<b>Producto</b>	<b>RMN/MS</b>	<b>Amina</b>
<b>14</b>	(2R)-2-[(5,6-Dicloro-3-nitropiridin-2-il)amino]-2-(4-fluorofenil)etanol	(400 MHz) 8,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 5,25 (m, 2H), 3,80 (m, 2H)	(R)-2-amino-2-(4-fluoro fenil)etanol
<b>15</b>	3,6-Dicloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-nitropiridin-2-amina	(400 MHz) 12,37 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 1,94 (m, 1H), 0,95 (m, 2H), 0,70 (m, 2H). MS: Calc.: 313; Observado: [M+H] <sup>+</sup> 314	5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina

### **Procedimiento 16**

#### 40 **6-Cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina**

A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (0,67 g, 3,2 mmol) y DIEA (0,46 ml, 2,65 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0,26 g, 2,12 mmol) en EtOH (5 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano - EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,58 g, 98 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz) δ 12,36 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 1,94 (m, 1H), 0,96 (m, 2H), 0,71 (m, 2H). MS: Calc.: 279; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 280.

### **Procedimiento 17**

#### 55 **5,6-Cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina**

A una solución de 2,3,6-tricloro-5-nitropiridina (1,62 g, 7,10 mmol) y DIEA (1,24 ml, 7,1 mmol) en THF (25 ml) se le añadió gota a gota una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0,70 g, 5,68 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C.

Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 1,5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,83 g, 47 %). RMN (400 MHz)  $\delta$  12,39 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 1,95 (m, 1H), 0,96 (m, 2H), 0,71 (m, 2H). MS: Calc.: 313; Observado:  $[M+H]^+$  314.

### Procedimiento 18

Seguendo un procedimiento similar al Procedimiento 17, el siguiente compuesto se sintetizó a partir de una 2,3,6-tricloro-5-nitropiridina haciéndola reaccionar con la amina apropiada.

Procedimiento	Producto	RMN/MS	Amina 1
18	(R)-2-(3,6-Dicloro-5-nitropiridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol	(400 MHz) 8,46 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 5,05 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,72 (m, 1H)	(R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol

### Procedimiento 19

#### 6-Bromo-N-(4-fluorobencil)piridin-2-amina

A una suspensión de 6-bromopiridin-2-amina (500 mg, 2,89 mmol), *tert*-butóxido sódico (695 mg, 7,24 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) se le añadió cloruro de 4-fluorobencilo (415 mg, 2,90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. Se añadió EtOAc, la mezcla se lavó con salmuera y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-14% en hexanos) dio el compuesto del título (506 mg, 63%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,40 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 6,20 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,25 (m, 3H).

### Procedimiento 20

#### 6-Cloro-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2-amina

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (45 mg, 0,2 mmol), (bifenil-2-ilmetileno)bis(dimetilfosfina) (120 mg, 0,4 mmol) y *tert*-butóxido sódico (480 mg, 5,0 mmol). El matraz se cerró herméticamente se recargó con N<sub>2</sub>. A la mezcla se le añadió una solución de 2,6-dicloropiridina (300 mg, 2,0 mmol) y [(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amina (306 mg, 2,2 mmol) en tolueno (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante una noche. El disolvente se retiró, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con salmuera y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-40% en hexanos) dio el compuesto del título (339 mg, 68%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,55 (m, 3H), 4,66 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 6,01 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,25 (m, 3H).

### Procedimiento 21

#### 5-Ciclopropil-3-[[6-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]piridin-2-il]amino]-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (84 mg, 0,092 mmol), (bifenil-2-ilmetileno)bis(dimetilfosfina) (55 mg, 0,184 mmol) y *tert*-butóxido sódico (132 mg, 1,38 mmol). El matraz se cerró herméticamente y se recargó con N<sub>2</sub>. A la mezcla se le añadió una solución de 6-cloro-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2-amina (Procedimiento 5; 230 mg, 0,92 mmol) y 3-amino-5-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (223 mg, 1,0 mmol) en tolueno (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante una noche. El disolvente se retiró, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con salmuera y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 15-40% en hexanos) dio el compuesto del título (146 mg, 36%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,80 -1,00 (m, 4H), 1,60 (m, 3H), 1,65 (s, 9H), 1,9S (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 9,40 (s, 1H).

### Procedimiento 22

#### (2-[[6-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoro-2-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]piridin-3-il]metil]amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo

Un matraz de fondo redondo se cargó con (S)-3-(aminometil)-N<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N<sup>2</sup>-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,6-diamina (Ejemplo 3; 0,07 g, 0,18 mmol), resina TFP cargada con ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)acético (1,15 mmol/g de carga, 0,18 mmol), y una solución de THF - DCM (1:1, 4 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 2 h y se filtró. La resina resultante se lavó con una solución de THF - DCM (1:1, 3 x 5 ml durante 30 min cada vez). Las capas orgánicas resultantes se combinaron y se concentraron. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 5-50 % en

H<sub>2</sub>O sobre 400 ml) para dar el compuesto del título (0,035 g, 35 %). MS: Calc.: 541; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 542.

### **Procedimiento 23**

#### 5 (S)-5,6-Difluoro-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-nitropiridin-2-amina

Una solución de 2,3,6-trifluoro-5-nitropiridina (Procedimiento 24, 2,0 g, 11,2 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina (1,56 g, 11,2 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con agua (50 ml) y después se extrajo con DCM (2 x 75 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-DCM = 1:1) para dar el compuesto del título (2,3 g, 70 %).

### **Procedimiento 24**

#### 15 2,3,6-Trifluoro-5-nitropiridina

A 2,3,6-trifluoropiridina pura (12,0 g, 90 mmol) se le añadieron lentamente HNO<sub>3</sub> fumante (142 g, 2254 mmol) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (133 g, 1353 mmol) lo suficientemente lento para mantener la temperatura interna por debajo de 40 °C. Después de que se completara la adición, la solución resultante se calentó a 60 °C durante 30 minutos y después se enfrió a 0 °C. Se añadió hielo-agua (21), y la reacción se extrajo con hexanos (2 x 300 ml) y después DCM (1 x 300 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (8,1 g, 50 %), que se usó sin purificación adicional.

### **Procedimiento 25**

#### 25 (S)-2-(5,6-Difluoro-3-nitropiridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol

Una solución de 2,3,6-trifluoro-5-nitropiridina (1,2 g, 6,7 mmol) en THF (40 ml) se enfrió a 0 °C. Después, se añadió (R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol (1,0 g, 6,7 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con agua (50 ml) y después se extrajo con DCM (2 x 75 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 100:1) para dar el compuesto del título (1,2 g, 57 %). El producto se llevó a la siguiente etapa sin caracterización.

### **Procedimiento 26**

#### 35 5,6-Dicloro-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina

A una mezcla de 2,3,6-tricloro-5-nitropiridina (2,61 g, 11,4 mmol) y DIEA (1,90 ml, 11,4 mmol) en THF (50 ml) se le añadió la 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-amina (1,20 g, 8,50 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 días. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 2,5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,77 g, 27 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz) δ 12,26 y 11,64 (s, 1H), 10,42 y 10,04 (s, 1H), 8,81 y 8,77 (s, 1H), 6,02 y 5,94 (s, 1H), 4,70 y 4,48 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 1H). MS: Calc.: 331; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 332.

### **Procedimiento 27**

#### 50 3,6-Dicloro-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-5-nitropiridin-2-amina

A una mezcla de 2,3,6-tricloro-5-nitropiridina (2,61 g, 11,4 mmol) y DIEA (1,90 ml, 11,4 mmol) en THF (50 ml) se le añadió 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-amina (1,20 g, 8,50 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 días. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,51 g, 18 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz) δ 12,22 y 11,35 (s, 1H), 10,12 y 9,80 (s, 1H), 8,64 y 8,54 (s, 1H), 5,95 y 5,84 (s, 1H), 4,70 y 4,46 (m, 1H), 1,27-1,32 (m, 6H). MS: Calc.: 331; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 332.

### **Procedimiento 28**

#### 60 6-Cloro-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina

A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (0,51 g, 2,7 mmol) y DIEA (0,39 ml, 2,2 mmol) en THF (10 ml) se le añadió la solución de 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-amina (0,25 g, 1,8 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 días y a 60 °C durante 24 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título

en forma de un sólido de color amarillo (0,33 g, 63 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz)  $\delta$  12,25 y 11,66 (s, 1H), 10,46 y 10,13 (s, 1H), 8,58 y 8,55 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,11 y 7,02 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,08 y 5,97 (s, 1H), 4,70 y 4,48 (m, 1H), 1,32 y 1,27 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6 H). MS: Calc.: 297; Observado:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  298.

### 5 **Procedimiento 29**

#### (R)-2-(6-Cloro-3-nitropiridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol

10 A una mezcla de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (0,933 g, 4,83 mmol) y carbonato potásico (0,58 g, 4,19 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) se le añadió (R)-2-amino-2-(4-fluoro fenil)etanol (1,00 g, 7,19 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 18 horas. El sólido se retiró por filtración y se lavó con EtOAc (20 ml). Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,77 g, 61 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz)  $\delta$  8,96 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,81 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 15 5,27 (m, 2H), 3,80 (m, 2H).

### **Procedimiento 30**

#### (S)-6-Cloro-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-nitropiridin-2-amina

20 A una mezcla de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (2,26 g, 10,8 mmol) y carbonato potásico (1,29 g, 9,34 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro (20 ml) se le añadió gota a gota (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (1,00 g, 7,19 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 17 horas. El sólido se retiró por filtración y la torta resultante se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado combinado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,74 g, 82 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz)  $\delta$  8,65 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 8,43 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,81 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 1,59 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

### **Procedimiento 31**

#### N-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,6-difluoropiridin-2-amina

30 Una solución de 5-amino-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 4,49 mmol) en THF (15 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota *t*-BuLi (1,7 M en THF, 4,15 mmol) y la solución resultante se agitó durante 30 min a -78 °C. Se añadió una solución de 2,3,6-trifluoropiridina (0,46 g, 3,4 mmol) en THF (5 ml), la solución resultante se agitó durante 5 min a -78 °C, después la reacción se calentó a 0 °C y se agitó a esa temperatura durante 30 min. La reacción se interrumpió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Después, el aceite resultante se colocó en ACN (15 ml) a 0 °C y se añadió N-trimetilsililimidazol (0,5 ml). La reacción se agitó durante 20 min y después se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 100:1) para dar el compuesto del título (0,10 g, 12%). EM: Calc.: 236; Encontrado:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  237.

### **Procedimiento 32**

#### 6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2,5-difluoronicotinonitrilo

45 Una solución de 2,5,6-trifluoronicotinonitrilo (30,0 g, 189,8 mmol) en ACN (240 ml) se preparó en un matraz de 3 bocas de 1 l a temperatura ambiente y después se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo-sal. Un embudo de adición que contenía trietilamina (29,1 ml, 208,8 mmol) y un segundo matraz de adición que contenía una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (25,7 g, 208,8 mmol) en ACN (160 ml) se colocaron en la parte superior del matraz de reacción. Un total de 5 ml de trietilamina se añadió por gotero rápido a la reacción. La reacción se dejó en agitación durante 5 min, seguido de la adición gota a gota simultánea de la trietilamina restante y una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina, a una velocidad lo suficientemente lenta para mantener la temperatura interna a, o por debajo de 5 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se dejó en agitación durante 1 hora a 0 °C, punto en el que no quedaba material de partida, y la reacción se filtró a través de un embudo de vidrio poroso. Los sólidos restantes se lavaron con ACN a 0 °C (3 x 100 ml). Después, el producto sólido se secó al vacío durante 30 minutos para dar el compuesto del título (25,2 g, 51%) que se usó sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,81-7,77 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 1,91 (septuplete, 1H), 0,99-0,98 (m, 2H), 0,76-0,73 (m, 2H). EM: Calc.: 261; Encontrado:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  262.

60

**Procedimiento 33**(S)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etanamina

5 A la solución de (S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (Procedimiento 34, 12,8 g, 53,3 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió una solución de HCl/dioxano (107 ml, 4 N, 428 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró y se añadieron 50 ml de bicarbonato sódico saturado. La solución acuosa resultante se extrajo con éter (6 x 400 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título (7,30 g, 98%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ 8,44 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,01 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 1,94 (a, 2H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM: Calc.: 140; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 141.

**Procedimiento 34**(S)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butylo

15 La solución de (S)-N-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)acetamida (Procedimiento 35, 11,0 g, 60,37 mmol), DMAP (1,48 g, 12,07 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (26,35 g, 120,7 mmol) en THF (100 ml) se agitó a 50 °C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron hidróxido de litio monohidrato (5,19 g, 123,8 mmol) y agua (100 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se diluyó con éter (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hexano-EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (13,6 g, 94%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ 8,46 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 3H). EM: Calc.: 240; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 241.

**Procedimiento 35**(S)-N-(1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil)acetamida

30 A N-(1-(5-fluoropiridin-2-il)vinil)acetamida (Procedimiento 36, 11,0 g, 61,1 mmol) en MeOH (120 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>, se le añadió trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno(ciclooctadieno)rodio (I) (0,441 g, 0,611 mmol). La solución se transfirió a una bomba de alta presión y se cargó H<sub>2</sub> a 1,03 MPa (150 psi). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se mantuvo la presión interna a 0,83-1,03 MPa (120-150 psi) durante 7 horas. El disolvente se retiró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9,8 g, 88%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ 8,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 4,4 y 8,8 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,34 (d, J = 7,2 Hz, 3H). EM: Calc.: 182; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 183. Exceso enantiomérico determinado por HPLC (Chiralpak IA; CO<sub>2</sub>/MeOH 70:30), 95,3% ee.

**Procedimiento 36**N-(1-(5-Fluoropiridin-2-il)vinil)acetamida

45 Una solución de MeMgBr (170,3 ml, 510,98 mmol) en éter se diluyó con 170 ml de THF anhidro y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota 5-fluoropicolinontrilo (Procedimiento 37, 53,6 g, 425,82 mmol) en THF (170 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se diluyó con DCM (170 ml). Se añadió gota a gota anhídrido acético (48,3 ml, 510,98 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 2,5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (26,6 g, 35%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ 9,37 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 2,08 (s, 3H). EM: Calc.: 180; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 181.

**Procedimiento 37**5-Fluoropicolinontrilo

60 Se calentó 2-bromo-5-fluoropiridina (93,0 g, 528 mmol), polvo de Zn (8,29 g, 127 mmol), cianuro de cinc (40,3 g, 343 mmol), difenilfosferroceno (11,7 g, 21,1 mmol) y Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (9,68 g, 10,6 mmol) en DMA anhidra (300 ml) a 95 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron salmuera (100 ml) y éter (500 ml). El sólido formado se retiró por filtración y se lavó con éter (300 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Después de la eliminación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-DCM = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido

de color blanco (49 g, 72%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ 8,82 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 4,4 y 8,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 2,8 y 8,8 Hz, 1H).

### **Procedimiento 38**

#### **6-Fluoro-N-metoxi-N-metilnicotinamida**

A una solución de ácido 6-fluoronicotínico (10 g, 70,9 mmol) en DCM (200 ml) se le añadieron clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (7,3 g, 74,8 mmol), clorhidrato de *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (15 g, 78,5 mmol) y trietilamina (22 ml, 156 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se repartió con agua, las capas se dividieron, y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto obtenido se purificó por una filtración de gel de sílice usando EtOAc-DCM (4:1) para dar 7,2 g (rendimiento aislado al 55 %) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN: 8,48 (s, 1 H) 8,21 (t, J = 8,29 Hz, 1 H) 7,27 (dd, J = 8,29, 3,01 Hz, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 3,27 (s, 3 H).

### **Procedimiento 39**

#### **2-Cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-4-yodonicotinonitrilo**

El 2,6-dicloro-5-fluoro-4-yodonicotinonitrilo en bruto (8,0 g, 25,2 mmol), Et<sub>3</sub>N (3,3 g, 32,8 mmol) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (3,1 g, 25,2 mmol) se pusieron en ACN (50 ml) y la solución resultante se calentó a 80 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el sólido resultante se lavó con ACN frío, se secó y se recogió para dar el compuesto del título (3,0 g, 29 %). MS: Calc.: 403; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 404.

### **Procedimiento 40**

#### **2,6-Dicloro-5-fluoro-4-yodonicotinonitrilo**

A una solución de diisopropilamina (15,9 g, 157 mmol) en THF (400 ml) a -78 °C se le añadió *n*-butil litio (hexanos 2,5 M, 154 mmol), y la solución se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después, la solución de diisopropilamida de litio se añadió lentamente gota a gota a una solución a -78 °C de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo (10,0 g, 52,3 mmol) y yodo (26,5 g, 104 mmol) en THF (175 ml). Después de que se completara la adición, la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió una solución acuosa al 10 % de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (500 ml) y la reacción se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron para dar el compuesto del título (14,5 g, 87 %) en forma de un sólido de color pardo que se usó sin purificación adicional.

### **Procedimiento 41**

#### **2,5-Difluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo**

A una solución de 2,5,6-trifluoronicotinonitrilo (1,0 g, 6,3 mmol) y trietilamina (0,83 g, 8,2 mmol) en ACN (30 ml) a 0 °C se le añadió 5-metil-1H-pirazol-3-amina (0,67 g, 6,9 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, punto en el que la reacción se filtró. El sólido resultante se lavó con ACN frío, se secó y se recogió para dar el compuesto del título (0,44 g, 29%). EM: Calc.: 235; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 236.

### **Procedimiento 42**

#### **2,5-Difluoro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo**

A una solución de 2,5,6-trifluoronicotinonitrilo (3,0 g, 19,0 mmol) y trietilamina (2,5 g, 24,7 mmol) en ACN (30 ml) a 0 °C se le añadió 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-amina (2,95 g, 20,9 mmol) en ACN (15 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, punto en el que la reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 100:1) para dar el compuesto del título (0,48 g, 9%). EM: Calc.: 279; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 280.

### **Procedimiento 42 (procedimiento alternativo)**

#### **2,5-Difluoro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo**

Se puso 5-(5-ciano-3,6-difluoropiridin-2-ilamino)-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (Procedimiento 79, 10,6 g, 27,9 mmol) en DCM (500 ml) a temperatura ambiente. Una solución 4,0 M de HCl (16,3 g, 447 mmol) en dioxano se añadió gota a gota y, después de que se completara la adición, la reacción se dejó en agitación durante 30 minutos más. La reacción se concentró a sequedad y se disolvió en DCM (300 ml) con una cantidad mínima de

MeOH (5 ml) para ayudar a la solubilidad. Se añadió una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300 ml) y la reacción se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se dejó que se separaran las fases, y la fracción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo resultante se suspendió con DCM frío (aprox. 50 ml), se filtró, y el sólido restante se lavó con DCM y se secó para dar el compuesto del título (5,5 g, 70%). EM: Calc.: 279; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 280.

#### **Procedimiento 43**

##### 2,5-Dicloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

A una solución de 2,5,6-tricloronicotinonitrilo (Procedimiento 44, 1,0 g, 4,8 mmol) y DIEA (0,81 g, 6,2 mmol) en *n*-BuOH (5 ml) se le añadió 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (2,3 g, 19,3 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas, punto en el que la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se diluyó con 10 ml de ACN, y se almacenó a 0 °C durante 1 hora. Después, los sólidos que se formaron se filtraron, se lavaron con ACN frío, se secaron y se recogieron para dar el compuesto del título (0,62 g, 43 %). MS: Calc.: 294; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 295.

#### **Procedimiento 44**

##### 2,5,6-Tricloronicotinonitrilo

Una suspensión de 2,5,6-tricloronicotinamida (Procedimiento 45, 2,3 g, 10,2 mmol) en POCl<sub>3</sub> (20 ml) se calentó a 90 °C durante 1 hora. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el POCl<sub>3</sub> se retiró al vacío. El residuo resultante se recogió en DCM (50 ml) y después se añadió hielo-agua (50 ml) seguido de la adición cuidadosa de una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta que se consiguió un pH 8. Después, la fracción orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (2,1 g, 80 %) que se usó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,54 (s, 1H).

#### **Procedimiento 44 (procedimiento alternativo)**

##### 2,5,6-Tricloronicotinonitrilo

A una solución de 2,4,5,6-tetracloronicotinonitrilo (7,6 g, 31,4 mmol) en MeOH/THF (230 ml/230 ml) se le añadió polvo de cinc (4,0 g, 62,8 mmol) lentamente a 0°C y la solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (105 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El análisis por TLC indicó que la reacción estaba completa. A la mezcla se le añadió una solución saturada de NH<sub>4</sub>OAc (180 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (500 ml). El filtrado se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un sólido. La purificación en columna ISCO dio el compuesto del título (4,63 g, 71 %). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,97 (s, 1 H).

#### **Procedimiento 45**

##### 2,5,6-Tricloronicotinamida

Una solución de cloruro de 2,5,6-tricloronicotinoílo (Procedimiento 46, 2,5 g, 10,2 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió gota a gota a 10 ml de hidróxido de amonio (NH<sub>3</sub> al 28 % en agua) a 0 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se dejó en agitación durante 10 minutos más y después se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (2,3 g, 100 %), que se usó sin purificación adicional.

#### **Procedimiento 46**

##### Cloruro de 2,5,6-tricloronicotinoílo

A una suspensión de ácido 2,5,6-tricloronicotínico (Procedimiento 47, 2,3 g, 10,2 mmol) en DCM (25 ml) a temperatura ambiente se le añadieron cloruro de oxalilo (3,0 g, 24,4 mmol) y 3 gotas de DMF seca. Después de 30 minutos, la solución transparente resultante se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (2,5 g, 100 %), que se usó inmediatamente sin purificación adicional.

#### **Procedimiento 47**

##### Ácido 2,5,6-tricloronicotínico

Una suspensión de 2,3,6-tricloro-5-metilpiridina (Procedimiento 48, 11,8 g, 60,0 mmol) en agua (400 ml) se calentó a 100 °C. Después, se añadió en porciones KMnO<sub>4</sub> (28,5 g, 180,2 mmol) durante 12 horas. Después, la reacción se dejó agitar durante 2 días a 100 °C, tiempo durante el cual se añadieron en porciones 10 g más de KMnO<sub>4</sub>. Cuando

no quedó nada de material de partida, la reacción caliente se filtró, se lavó con agua caliente (2 x 75 ml), y el filtrado resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, el filtrado acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), y después se concentró para dar un volumen de 50 ml. Después, esta solución acuosa se enfrió a 0 °C y se ajustó a pH 1-2 con HCl 6,0 M. Después, el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó para dar el compuesto del título (2,5 g, 18 %) que se usó sin purificación adicional.

#### **Procedimiento 48**

##### 2,3,6-Tricloro-5-metilpiridina

Una mezcla en polvo de 3-metilpiperidin-2,6-diona (Procedimiento 49, 15,0 g, 118 mmol) y  $\text{PCl}_5$  (155,0 g, 743 mmol) se calentó lentamente a 150 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. Después, la solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió lentamente sobre hielo. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua fría y se secó. Después, el precipitado resultante se recrystalizó en una mezcla de EtOH-éter petróleo (1:8) para dar el compuesto del título (11,8 g, 51 %).

#### **Procedimiento 49**

##### 3-Metilpiperidin-2,6-diona

Una solución de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (80 ml), ácido acético (500 ml) y 2-metilpentanodinitrilo (128,0 g, 1184 mmol) se agitó a temperatura ambiente. Después, se añadió gota a gota una solución acuosa de ácido acético (100 ml en 32 ml de agua). Después de que se completara la adición, la reacción se calentó a 130 °C durante 1 hora. Después, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró para retirar los sólidos, que se lavaron con ácido acético (100 ml). Después, el filtrado se concentró hasta que dio como resultado un residuo. Este residuo se vertió en agua (0,75 l) y se ajustó a pH 5 con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua fría para dar el compuesto del título (101 g, 67 %) que se usó sin purificación adicional.

#### **Procedimiento 50**

##### (S)-1-(3,5-Difluoropiridin-2-il)etanamina

A una solución de (S)-1-difluoropiridin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (Procedimiento 51, 2,05 g, 7,94 mmol) en DCM (15 ml) se añadió HCl/dioxano (15,9 ml, 4 N, 63,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró y se añadieron 10 ml de bicarbonato sódico saturado. La solución acuosa resultante se extrajo con éter (5 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título (1,1 g, 88%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz)  $\delta$  8,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (m, 1M, 4,23 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 1,90 (a, 2H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM: Calc.: 158; Encontrado:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  159,

#### **Procedimiento 51**

##### (S)-1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo

Una solución de (S)-N-(1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etil)acetamida (Procedimiento 52, 2,0 g, 9,99 mmol), DMAP (0,244 g, 2,00 mmol) y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (6,54 g, 30,0 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 50 °C durante 40 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron hidróxido de litio monohidrato (0,671 g, 16,0 mmol) y agua (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la misma se le añadió éter (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,05 g, 79%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz)  $\delta$  8,45 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz 1H), 4,92 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 3H). EM: Calc.: 258; Encontrado:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  259. Exceso enantiomérico determinado por HPLC (Chiralpak ADH;  $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  98:2), 93,6% ee.

#### **Procedimiento 52**

##### (S)-N-(1-(3,5-Difluoropiridin-2-il)etil)acetamida

A una solución de N-(1-(3,5-difluoropiridin-2-il)vinil)acetamida (Procedimiento 53, 2,2 g, 11,1 mmol) en MeOH (20 ml) en una atmósfera de  $\text{N}_2$  se le añadió trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dimetilfosfolano)benzeno (ciclooctadieno)rodio (I) (0,074 g, 0,111 mmol). La solución se transfirió a una bomba de alta presión y se cargó  $\text{H}_2$  a 1,03 MPa (150 psi). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se mantuvo una presión interna entre 0,83-1,03 MPa (120-150 psi) durante 24 horas. El disolvente se retiró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,0 g, 90%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz)  $\delta$  8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM: Calc.: 200; Encontrado:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  201.

**Procedimiento 53**N-(1-(3,5-Difluoropiridin-2-il)vinil)acetamida

5 A una mezcla de (Z)-1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etanona oxima (Procedimiento 54, 12,5 g, 72,6 mmol), anhídrido acético (54,8 ml, 581 mmol) y polvo de hierro (32,4 g, 581 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió TMSCl (0,01 ml, 0,073 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se diluyó con éter (300 ml) y se filtró a través de un lecho corto de celite. El filtrado se concentró y el residuo se repartió entre 200 ml de EtOAc y 50 ml de bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,70 g, 19%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ 9,55 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 1,99 (s, 3H). EM: Calc.: 198; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 199.

**Procedimiento 54**(Z)-1-(3,5-Difluoropiridin-2-il)etanona oxima

20 A una solución de 3,5-difluoropicolinonitrilo (10,0 g, 71,4 mmol) en THF (200 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (61,2 ml, 85,7 mmol) en una solución de THF a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), se extrajo con éter (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró. El residuo (11,2 g, 71,28 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (9,907 g, 142,6 mmol) y acetato sódico (11,70 g, 142,6 mmol) en EtOH (100 ml) y agua (50 ml) se calentaron a reflujo durante 3 horas. El disolvente se retiró y se diluyó con 50 ml de bicarbonato sódico saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Después de secar sobre sulfato sódico, el disolvente se retiró y el compuesto del título se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

**Procedimiento 55**(S)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etanamina

30 A una solución de 1-(5-fluoropirimidin-2-il)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (Procedimiento 56, 0,21 g, 0,87 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HCl (1,3 ml, 5,2 mmol) en dioxano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 3 horas. El disolvente se retiró para dar (S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina como una sal HCl en forma de un sólido de color blanco (cuantitativo). MS: Calc.: 141; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 142.

**Procedimiento 56**1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo

40 Se agitó (S)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)acetamida (Procedimiento 57, 0,20 g, 1,09 mmol), DMAP (0,027 g, 0,22 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (0,60 g, 2,73 mmol) en THF (10 ml) a 50 °C durante 40 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadieron hidróxido de litio monohidrato (0,094 g, 2,24 mmol) y agua (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. Se añadió éter (30 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Después de la retirada del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hex-EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,21 g, 80 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz) 8,84 (s, 2H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 1,35 (s, 12H). MS: Calc.: 241; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 242.

**Procedimiento 57**(S)-*N*-(1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil)acetamida

55 A *N*-(1-(5-Fluoropirimidin-2-il)vinil)acetamida (Procedimiento 58, 0,10 g, 0,55 mmol) en MeOH (5 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2*S*, 5*S*)-2,5-dietilfosfolano)benceno(ciclooctadieno)rodio(I) (0,04 g, 0,0055 mmol). La solución se transfirió a una bomba a alta presión y se cargaron 1034,21 kPa (150 psi) de H<sub>2</sub>. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se retiró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,096 g, 95 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz) 8,84 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS: Calc.: 183; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 184. El exceso enantiomérico determinado por HPLC (Chiralpak IA; 95:5 de CO<sub>2</sub>/MeOH), >99 % de e.e.

**Procedimiento 58**N-(1-(5-Fluoropirimidin-2-il)vinil)acetamida

5 A 5-fluoropirimidin-2-carbonitrilo (Procedimiento 59, 1,0 g, 8,1 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de MeMgBr (3,3 ml, 9,75 mmol) en éter gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con DCM (10 ml). Se añadió en una porción anhídrido acético (1,23 ml, 13,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 40 °C durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). El  
10 producto orgánico combinado se secó sobre sulfato sódico. Después de la retirada del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 2,5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,38 g, 26 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz) 9,34 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 2,11 (s, 3H). MS: Calc.: 181; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 182.

**Procedimiento 59**5-Fluoropirimidina-2-carbonitrilo

**[0144]** Un vial para microondas de 10 ml se cargó con 2-cloro-5-fluoropirimidina (2,0 g, 15,09 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,549 g, 0,6 mmol), DPPF (0,67 g, 1,21 mmol), cianuro de cinc (1,15 g, 9,81 mmol) y polvo de cinc (0,237 mg, 3,62 mmol). El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con N<sub>2</sub> y dimetilacetamida anhidra. El vial se montó en un reactor de microonda Personal Chemistry y se calentó a 100 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y después se lavó tres veces con salmuera. Se obtuvo la fase orgánica y se evaporó a sequedad. El residuo seco se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Mediante ISCO Combiflash con gradiente de EtOAc y hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (1,50 g, 80%). CG-EM: 123 (M);  
25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (s, 2H).

**Procedimiento 60**2,5-Dicloro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo

30 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 2,5,6-tricloronicotinonitrilo (Procedimiento 44, 1 g, 4,8 mmol), 5-metil-1H-pirazol-3-amina (466 mg, 4,8 mmol), DIEA (1,1 ml, 6,3 mmol) y EtOH (5 ml) y se ajustó para calentarse a 55 °C durante 16 horas. Después, la mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sistema Biotage Horizon) usando EtOAc al 25-75 %/hexanos para dar 770 mg del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN: 12,36 (s, 1H) 9,68 (s, 1H) 8,39 (s, 1H) 6,32 (s, 1H) 2,29 (s, 3H). MS: Calc.: 268; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 267/269.

**Procedimiento 61**N-[5-(1-Aminoetil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida

40 Se disolvió N-{2-fluoro-5-[(1Z)-N-hidroxietanimidoil]fenil}metanosulfonamida (Procedimiento 62, 200 mg, 812 μmol) en 15 ml de THF, a lo que se añadió una suspensión de níquel Raney 2800 en agua (200 μl). La mezcla se cargó con nitrógeno y se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno. Después de 1 hora, se añadió MeOH (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mañana siguiente, la solución se filtró a través de celite, la torta se lavó con MeOH y la fase orgánica se concentró para dar un sólido de color amarillo que se secó a alto vacío (181 mg, 96%).  
45 <sup>1</sup>H RMN: 1,26 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2,92 (s, 3 H, SO<sub>2</sub>Me), 3,33 (HOD), 4,04 (c, 1 H, CH), 5,70 (a, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7,06-7,16 (m, 2 H, Ar), 7,35 (m, 1 H, Ar). CL/EM: 0,79 min, 231,08 (M-H).

**Procedimiento 62**N-{2-Fluoro-5-[(1Z)-N-hidroxietanimidoil]fenil}metanosulfonamida

50 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió N-(5-acetil-2-fluorofenil)metanosulfonamida (Procedimiento 63, 1,41 g, 6,10 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (847 mg, 12,2 mmol), acetato sódico (1,25 g, 15,24 mmol) y 30 ml de agua. La mezcla se calentó a 50 °C y después se añadieron 10 ml de EtOH para disolver los contenidos. La mezcla se continuó calentando a 50 °C durante 1 hora, después se equipó con un condensador de reflujo y se sometió a reflujo a 80 °C durante 2 horas. (nota: la solución se vuelve homogénea a 80 °C). La solución se enfrió a temperatura ambiente (nota: desarrollo de cristales), se sometió a evaporación rotatoria para eliminar las trazas de EtOH, se enfrió en un baño de hielo y los cristales de color blanquecino se filtraron. El producto cristalino se lavó con agua enfriada con hielo y se secó al aire para obtener el producto cristalino de color blanco (1,47 g, 98%).  
55 TLC (Hexanos:EtOAc 1:1): F<sub>r</sub> 0,50. RMN <sup>1</sup>H: 2,12 (s, 3 H, Me), 3,02 (s, 3 H, SO<sub>2</sub>Me), 3,32 (HOD), 7,29 (m, 1 H, Ar), 7,48 (m, 1 H, Ar), 7,68 (m, 1 H, Ar), 9,67 (s, 1 H, NH), 11,31 (s, 1 H, OH). CL/EM: 1,70 min, 247,04 (M+1)<sup>+</sup>.

**Procedimiento 63**N-(5-Acetil-2-fluorofenil)metanosulfonamida

5 Se agitaron 3-amino-4-fluoroacetofenona (Procedimiento 64, 1,00 g, 6,53 mmol) y piridina (503  $\mu$ l, 6,53 mmol) se agitaron en 10 ml de DCM sobre una cobertura de nitrógeno a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (505  $\mu$ l, 6,53 mmol), la reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se interrumpió con 30 ml de HCl 1 N y se extrajo con 30 ml de DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para dar un aceite de color naranja y se secó a alto vacío. El desarrollo de sólido de color amarillo/cristales, que se trituraron con hexanos, se redisolvió en DCM, se evaporó y se secó a alto vacío para obtener un sólido de color blanquecino/amarillo (1,42 g, 94%.) TLC (Hexanos:EtOAc 1:1): R<sub>f</sub> 0,46. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,60 (s, 3 H, COMe), 3,08 (s, 3 H, SO<sub>2</sub>Me), 6,56 (a, 1 H, NH), 7,23 (dd, 1 H, Ar), 7,81 (m, 1 H, Ar), 8,16 (m, 1 H, Ar). CL/EM: 1,66 min, 230,08 (M-1)

**Procedimiento 64**3-Amino-4-fluoroacetofenona

20 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió 3-nitro-4-fluoroacetofenona (5,00 g, 27,3 mmol) y HCl (12 M, 13 ml.) La solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió gota a gota SnCl<sub>2</sub> (15,5 g, 81,9 mmol) disuelto en 20 ml de agua durante un periodo de 15 minutos. (Nota: El material de referencia indica que la reacción es exotérmica después de la adición de 1 equivalente de cloruro de estaño). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, se calentó a temperatura ambiente, se llevó a reflujo durante 15 minutos, se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió sobre hielo (150 g) y se ajustó a pH 12 con NaOH al 50% a 0 °C. La emulsión de color amarillo resultante se extrajo con éter (2 x 150 ml), se lavó con salmuera (1 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un sólido de color amarillo. El sólido se trituró con hexanos y se secó para obtener un sólido de color amarillo (3,61 g, 86%). TLC (Hexanos:EtOAc 1:1): R<sub>f</sub> 0,63. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,44 (m, 1 H, Ar), 7,34 (m, 1 H, Ar), 7,04 (m, 1 H, Ar), 4,32 (a, 2 H, NH), 2,54 (s, 3 H, Me). LC/MS 1,67 min, 154,07 (M+1)<sup>+</sup>

30

**Procedimiento 65**1-(6-Fluoropiridin-3-il)etanona

35 A una solución fría (-78 °C) de 6-fluoro-N-metoxi-N-metilnicotinamida (Procedimiento 38, 7,2 g, 39 mmol) en THF (130 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (20 ml, 59 mmol, solución 3 M en éter). El baño de refrigeración se retiró, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 2 horas. La reacción se interrumpió con una solución 3 N de HCl, las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3,8 g (rendimiento del 70 %) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,80 (s, 1 H) 8,29 - 8,43 (m, 1 H) 6,98 - 7,06 (m, 1 H) 2,62 (s, 3 H).

40

**Procedimiento 66**N-[5-(1-Aminoetil)-2-fluorofenil]acetamida

45 En un matraz de fondo redondo se añadieron N-{2-fluoro-5-[(1Z)-N-hidroxietanimidoil]fenil}acetamida (Procedimiento 67, 715 mg, 3,4 mmol) y AcOH (0,5 ml) en EtOH (20 ml), seguido de la adición de paladio sobre carbono (146 mg, 10% en peso) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de añadir el catalizador, el sistema se evacuó y se purgó con hidrógeno (presión atmosférica). Este procedimiento se realizó varias veces para asegurar la saturación completa de hidrógeno en el sistema. Después, la reacción se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla heterogénea se filtró sobre una capa de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar rendimiento cuantitativo del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H: 9,67 (s, 1 H) 7,80 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,07 - 7,19 (m, 2 H) 4,00 (c, J = 6,28 Hz, 1 H) 2,06 (s, 3 H) 1,15 - 1,30 (m, 3 H).

55

**Procedimiento 67**N-{2-Fluoro-5-[(1Z)-N-hidroxietanimidoil]fenil}acetamida

60 En un matraz de fondo redondo se añadió N-(5-acetil-2-fluorofenil)acetamida (Procedimiento 68, 1,17 g, 6 mmol), sal clorhidrato de hidroxilamina (834 mg, 12 mmol) y NaOAc (1,2 g, 15 mmol) en una solución de agua:EtOH (20 ml, 3:1). Después, la mezcla resultante se puso a calentar a 50 °C durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió con EtOAc. Las fases se separaron y después la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. Después, el residuo en crudo obtenido se purificó por cromatografía sobre

gel de sílice (sistema Biotage Horizon) usando una elusión de gradiente de EtOAc al 5-50% en DCM para dar 815 mg del compuesto del título (rendimiento total 60%, 2 etapas). RMN <sup>1</sup>H: 11,22 (s, 1 H) 9,75 (s, 1 H) 8,22 (dd, J = 7,54, 1,88 Hz, 1 H) 7,30 - 7,46 (m, 1 H) 7,24 (dd, J = 10,93, 8,67 Hz, 1 H) 1,98 - 2,18 (m, 6 H).

#### 5 **Procedimiento 68**

##### N-(5-Acetil-2-fluorofenil)acetamida

10 En un matraz de fondo redondo se añadió 3-amino-4-fluoroacetofenona (Procedimiento 64, 1 g, 6,54 mmol) en DMF (15 ml), seguido de la adición de cloruro de acetilo (0,56 ml, 7,84 mmol) y DIEA (2,3 ml, 13,08 mmol). La solución se colocó en agitación temperatura ambiente. La reacción pareció completa por TLC después de 30 min. Después, la reacción se interrumpió con agua y se repartió con EtOAc. Las fases se separaron, seguido de un lavado adicional del extracto acuoso con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en crudo obtenido (1,17 g), se usó directamente en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,94 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,71 (d, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 2,56 - 2,60 (m, 3 H) 2,21 - 2,28 (m, 3 H).

#### **Procedimiento 69**

##### N-[5-(1-Aminoetil)-2-fluorofenil]ciclopropanocarboxamida

20 En un matraz de fondo redondo se añadieron N-{2-fluoro-5-[(1Z)-N-hidroxietanimidoil]fenil}ciclopropanocarboxamida (Procedimiento 70, 458 mg, 1,94 mmol) y HOAc (1 ml) en EtOH (25 ml), seguido de la adición de paladio sobre carbono (100 mg, 10% en peso) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de añadir el catalizador, el sistema se evacuó y se purgó con hidrógeno (presión atmosférica). Este procedimiento se realizó varias veces para asegurar la saturación completa de hidrógeno en el sistema. Después, la reacción se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla heterogénea se filtró sobre una capa de celite y el filtrado se concentró al vacío para dar rendimiento cuantitativo del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H: 9,99 (s, 1 H) 7,85 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 7,17 (s, J = 8,29 Hz, 2 H) 4,03 (d, J = 6,03 Hz, 1 H) 1,90 - 2,04 (m, 1 H) 1,26 (d, J = 6,78 Hz, 3 H) 0,78 (d, J = 6,03 Hz, 4 H)

#### **Procedimiento 70**

##### N-{2-Fluoro-5-[(1Z)-N-hidroxietanimidoil]fenil}ciclopropanocarboxamida

35 En un matraz de fondo redondo se añadió N-(5-acetil-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida (Procedimiento 71, 458 mg, 2,07 mmol), sal clorhidrato de hidroxilamina (288 mg, 4,14 mmol) y NaOAc (424 mg, 5,17 mmol) en una solución de agua-EtOH (7 ml, 3:1). La mezcla de reacción se puso a calentar a 50 °C durante 1 hora. Según la reacción alcanzó la temperatura deseada, no se observó disolución, por lo que se añadió más cantidad de EtOH (7 ml) para que sucediera la disolución. La reacción se completó después de 1 hora y se concentró al vacío. El compuesto del título (458 mg, rendimiento del 94%) se usó directamente en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H: 11,32 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 8,19 (d, J = 6,03 Hz, 1 H) 7,30 - 7,44 (m, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 2,09 (s, 3 H) 2,01 (s, 1 H) 0,79 (s, 4 H).

#### **Procedimiento 71**

##### N-(5-Acetil-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida

50 En un matraz de fondo redondo se añadió 3-amino-4-fluoroacetofenona (Procedimiento 64, 1 g, 6,54 mmol), ácido ciclopropilcarboxílico (0,62 ml, 7,84 mmol), HATu (2,5 g (6,57 mmol) y DIEA (2,3 ml, 13,08 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se repartió con EtOAc. Las fases se separaron, seguido de un lavado adicional del extracto acuoso con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el residuo en crudo obtenido se purificó cromatografía sobre gel de sílice (sistema Biotage Horizon) usando una elusión de gradiente de EtOAc 5-15% en DCM para dar 458 mg del compuesto del título (rendimiento aislado 32%). RMN <sup>1</sup>H: 10,16 (s, 1H) 8,53 (dd, J = 7,91, 2,26 Hz, 1 M) 7,67 - 7,82 (m, 1 H) 7,40 (dd, J = 10,55, 8,67 Hz, 1 H) 2,54 (s, 3 H) 1,95 - 2,09 (m, 1 H) 0,78 - 0,88 (m, 4 H).

#### **Procedimiento 72**

##### 1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etanamina

60 Un matraz de fondo redondo que contenía 2-(1-azidoetil)-5-fluoropirimidina (Procedimiento 73, 0,60 g, 3,59 mmol) se cargó con Pd al 10%/C (0,191 g), se evacuó y se cargó de nuevo con H<sub>2</sub> mediante un globo cargado. Se añadió MeOH (10 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, que posteriormente se lavó bien con MeOH. Los filtrados se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,50 g, 99%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (s,

2H), 4,65 (s a, 2H), 4,10 (m, 1H), 1,20 (d, 3H).

### **Procedimiento 73**

#### 5 2-(1-Azidoetil)-5-fluoropirimidina

Una matraz de fondo redondo que contenía 1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanol (Procedimiento 74, 0,79 g, 5,55 mmol) se cargó con trietilamina (0,67 g, 6,66 mmol) y DCM anhidro (10 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,70 g, 4,1 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, punto en el que los componentes volátiles se eliminaron usando un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en DMF (15 ml) y se trató con azida sódica (0,72 g, 11,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Después, se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica obtenida se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó a sequedad. El material en crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (mediante ISCO Combiflash con gradiente de EtOAc y hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,60 g, rendimiento del 65% en dos etapas). CG-EM, 167 (M), 138 (M-N<sub>2</sub>), 125 (M-N<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 1,65 (d, 3H).

### **Procedimiento 74**

#### 20 1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etanol

Se disolvió 1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanol (Procedimiento 75, 0,77 g) en MeOH (15 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,210 g, 5,55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillento (0,79 g, 99%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (s, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,00 (s a, 1H), 1,80 (d, 3H).

### **Procedimiento 75**

#### 30 1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etanol

Una matraz de fondo redondo que contenía 5-fluoropirimidin-2-carbonitrilo (Procedimiento 59, 1,50 g, 12,19 mmol) se cargó con THF anhidro (30 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de MeMgBr (4,90 ml de una solución 3,0 M en éter, 14,62 mmol). Después de 2 horas a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite (0,778 g, rendimiento 46%). CG-EM, 140 (M); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (s, 2H), 2,65 (s, 2H).

### **Procedimiento 76**

#### 40 1-(6-Fluoropiridin-3-il)etanamina

A una suspensión de níquel Raney en una solución de EtOH (75 ml), en una atmósfera inerte, se le añadió 1-(6-fluoropiridin-3-il)etanona oxima (Procedimiento 77, 2,3 g, 14,9 mmol). El sistema se purgó con hidrógeno y se evacuó varias veces para asegurar la saturación completa con hidrógeno. La reacción, después 2 horas agitando a temperatura ambiente, se filtró sobre celite y el filtrado se concentró al vacío para dar 2 g (rendimiento aislado del 95%) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H: 8,16 (s, 1 H) 7,97 (t, J = 8,29 Hz, 1 H) 7,09 (dd, J = 8,29, 3,01 Hz, 1 H) 4,03 (c, J = 6,78 Hz, 1 H) 1,23 (d, J = 6,03 Hz, 3 H).

### **Procedimiento 77**

#### 50 1-(6-Fluoropiridin-3-il)etanona oxima

En un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadieron 1-(6-fluoropiridin-3-il)etanano (Procedimiento 65, 2,5 g, 17,9 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (2,5 g, 35,8 mmol) y NaOAc (3,7 g, 44,8 mmol) en una solución de agua-EtOH (65 ml, 3,3:1). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 hora. Después, se dejó que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, se repartió con EtOAc, se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. RMN <sup>1</sup>H: 11,49 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,17 - 8,27 (m, 1 H) 7,21 (dd, J = 8,29, 3,01 Hz, 1 H) 2,17 (s, 3 H).

### **Procedimiento 78**

#### 65 5-Amino-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-amina (3,5 g, 24,8 mmol) en DCM (100 ml) se preparó a temperatura

ambiente. Se añadió gota a gota una solución acuosa 4,5 M de KOH (11,1 g, 198 mmol) seguido de la adición de dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,68 g, 26 mmol) en DCM (20 ml). Después, la reacción resultante se agitó vigorosamente durante 30 horas, punto en el que se añadió agua (200 ml) y las capas se dejaron separar. La fracción orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y después se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (100:1 de DCM:MeOH) para dar el compuesto del título (5,4 g, 90 %). MS: Calc.: 241; Observado: [M+H]<sup>+</sup> 242.

### **Procedimiento 79**

#### **5-(5-Ciano-3,6-difluoropiridin-2-ilamino)-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 5-amino-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (Procedimiento 78, 4,0 g, 16,4 mmol) en THF (45 ml) se enfrió a -78 °C. Una solución de THF 1,0 M de LiHMDS (2,61 g, 15,6 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una solución a -78 °C de 2,5,6-trifluoronicotinonitrilo (1,3 g, 8,2 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota mediante una cánula a la solución del anión anterior. Después de que se completara la adición, la reacción resultante se dejó en agitación durante 10 minutos a -78 °C y después se interrumpió con agua (100 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se extrajo con DCM (3 x 100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y después se concentró para dar el compuesto del título (conversión del 95% por CLEM) que se usó sin purificación adicional. EM: Calc.: 379; Encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 380.

### **Utilidad**

Los compuestos de la presente invención tienen utilidad para el tratamiento del cáncer por inhibición de las tirosina quinasa, particularmente las Trk y, más particularmente, Trk A y B. Los métodos de tratamiento se dirigen a la actividad tirosina quinasa, particularmente la actividad de Trk y, más particularmente, la actividad de Trk A y B, que están implicadas en una diversidad de procesos relacionados con el cáncer. Por lo tanto, se espera que los inhibidores de tirosina quinasa, particularmente las Trk y, más particularmente Trk A y B, sean activos contra una enfermedad neoplásica tal como carcinoma de la mama, ovario, pulmón, colon, próstata u otros tejidos, así como contra leucemias y linfomas, tumores del sistema nervioso central y periférico, y otros tipos tumorales tales como melanoma, fibrosarcoma y osteosarcoma. También se espera que los inhibidores de tirosina quinasa, particularmente los inhibidores de Trk y, más particularmente inhibidores de Trk A y B, sean útiles para el tratamiento de otras enfermedades proliferativas incluyendo, pero sin limitación enfermedades autoinmunes, inflamatorias, neurológicas y cardiovasculares.

Además, se espera que los compuestos de la invención sean valiosos en el tratamiento o la profilaxis de cánceres seleccionados con regulación positiva de quinasa Trk activadas constitutivamente, incluyendo, pero sin limitación, reorganizaciones oncogénicas que conducen a fusiones de ETV6-TrkC, proteínas de fusión de TRP-TrkA, AML-ETO (t8;21), señalización autocrina o paracrina que conduce a niveles en suero elevados de NGF, BDNF, neurotrofinas o tumores con Trk constitutivamente activa asociada con la agresividad de la enfermedad, el crecimiento y la proliferación tumoral o la señalización de supervivencia.

Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención inhiben tirosina quinasa, particularmente las Trk y más particularmente Trk A y B, según se determina por el ensayo de Trk A descrito en la presente memoria.

Los compuestos proporcionados por esta invención también deberían ser útiles como patrones y reactivos en la determinación de la capacidad de un producto farmacéutico potencial para inhibir tirosina quinasa, particularmente las Trk y, más particularmente, Trk A y B. Estos se proporcionarían en kits comerciales que comprenden un compuesto de esta invención.

### **Formato de ensayo de Trk A**

Se midió la actividad quinasa de Trk A por su capacidad para fosforilar restos de tirosina sintéticos dentro de un sustrato polipeptídico genérico usando tecnología de ensayo de proximidad luminiscente amplificado (Alphascreen) (PerkinElmer, 549 Albany Street, Boston, MA).

Para medir la actividad quinasa de Trk A, se expresó el dominio intracelular de una quinasa Trk A humana marcada con HIS (aminoácidos 442-796 de Trk A, Número de Acceso Primario Swiss-Prot P04629) en células SF9 y se purificó usando una cromatografía en columna de níquel convencional. Después de la incubación de la quinasa con un sustrato biotinilado y trifosfato de adenosina (ATP) durante 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción de quinasa se detuvo por adición de ácido etilendiaminotetraacético 30 mM (EDTA). La reacción se realizó en placas de microtitulación de 384 pocillos y los productos de reacción se detectaron con la adición de perlas donadoras recubiertas con estreptavidina y perlasceptoras recubiertas con anticuerpos específicos de fosfotirosina usando el lector de placas multimarcador EnVision después de una incubación durante una noche a temperatura ambiente.

Sustrato peptídico	PoliEY-biotina (PGT-bio)
Km ATP	70 $\mu$ M
Condiciones de ensayo	Trk A 0,838 ng/ml, HEPES 9 mM, BSA 45 $\mu$ g/ml, MnCl <sub>2</sub> 10 mM, PGT-bio 5 nM, Triton® X-100 al 0,01%, ATP 70 $\mu$ M
Incubación	20 minutos, temperatura ambiente
Condiciones de terminación/detección	HEPES 6,3 mM, EDTA 30 mM, BSA 525 $\mu$ g/ml, NaCl 40 mM, Triton® X-100 al 0,007%, 12 ng/ml de perlas donadoras, 12 ng/ml de perlas aceptoras
Incubación de detección	Durante una noche, temperatura ambiente
Ajustes de fluorímetro	Excitación = 680 nM Emisión = 570 nM Tiempo de excitación = 180 ms Tiempo de medición total = 550 ms

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmula (I) varían con cambios estructurales, en general la actividad poseída por compuestos de fórmula (I) puede demostrarse a concentraciones de  $IC_{50}$  (concentraciones para conseguir una inhibición del 50%) o dosis en el intervalo de (0,01  $\mu$ M a 10  $\mu$ M).

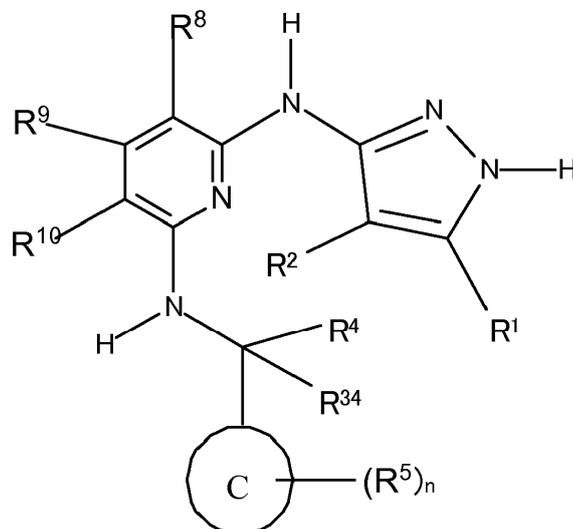
- 5 Se midió la actividad inhibidora Trk a los siguientes valores de  $IC_{50}$  para los siguientes ejemplos cuando se usó el ensayo in vitro de más arriba:

Ej.	$IC_{50}$
21 (no según la invención)	0.611
24 (no según la invención)	0.109
47 (no según la invención)	0.063

10

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

5

en la que:

10

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcanoilo  $C_{1-6}$ , alcanoiloxi  $C_{1-6}$ ,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )amino,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ ) $_2$ amino, alcanoilamino  $C_{1-6}$ ,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ ) $_2$ carbamoilo, alquil  $C_{1-6}S(O)_a$  en la que  $a$  es de 0 a 2, alcoxi  $C_{1-6}$ carbonilo,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )sulfamoilo,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ ) $_2$ sulfamoilo y alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ ;

15

$R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ , que puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más grupos hidroxilo;

$R^{34}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más grupos hidroxilo;

el Anillo **C** es fenilo, piridilo o pirimidinilo;

20

$R^5$  se selecciona independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcanoilo  $C_{1-6}$ , alcanoiloxi  $C_{1-6}$ ,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )amino,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ ) $_2$ amino, alcanoilamino  $C_{1-6}$ ,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ ) $_2$ carbamoilo,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ ) $_2$ carbamoilo, alquil  $C_{1-6}S(O)_a$  en la que  $a$  es de 0 a 2, alcoxi  $C_{1-6}$ carbonilo,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )sulfamoilo,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ ) $_2$ sulfamoilo y alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ ;

$n$  es 0, 1, 2 o 3;

25

$R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo y alquilo  $C_{1-6}$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

2. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$ .

3. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que  $R^2$  es hidrógeno.

35

4. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que  $R^5$  se selecciona entre halo, alcanoilamino  $C_{1-6}$  o alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ .

5. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que  $n$  es 1 o 2.

40

6. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:

- R<sup>1</sup> es metilo, *t*-butilo o isopropoxi;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>4</sup> es metilo o hidroximetilo;  
 R<sup>34</sup> es hidrógeno o hidroximetilo;  
 5 el Anillo C es fenilo;  
 R<sup>5</sup> es flúor;  
 n es 1; y  
 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, nitro, ciano, amino y carbamoílo.
- 10 7. Un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:
- 15 R<sup>1</sup> es metilo, *t*-butilo o isopropoxi;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>4</sup> es metilo o hidroximetilo;  
 R<sup>34</sup> es hidrógeno, metilo o hidroximetilo;  
 el Anillo C es fenilo;  
 R<sup>5</sup> es flúor;  
 n es 1;  
 20 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, nitro, ciano, amino, carboxi, carbamoílo o isopropilo.
8. Un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:
- 25 R<sup>1</sup> es metilo, *t*-butilo o isopropoxi;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>4</sup> es metilo o hidroximetilo;  
 R<sup>34</sup> es hidrógeno, metilo o hidroximetilo;  
 30 el Anillo C es fenilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirimidin-2-ilo;  
 R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre flúor, acetilamino o mesilamino;  
 n es 1 ó 2;  
 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, yodo, nitro, ciano, amino, carboxi, carbamoílo o isopropilo.
- 35 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, junto con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 10. Un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en la inhibición de la actividad de Trk.
11. Un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 45 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en el que el compuesto es para su uso en el tratamiento del cáncer y dicho cáncer se selecciona entre fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico, mesotelioma, leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, mieloma múltiple, melanoma, cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático, cervical, sarcoma de Ewings, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama secretor, cáncer colorrectal, cáncer de próstata incluyendo cáncer de
 50 próstata hormone-refractario, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón —cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) y cáncer de pulmón microcítico (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, linfoma, cáncer tiroideo incluyendo cáncer tiroideo papilar, mesotelioma y leucemia.

55

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- 10                   • WO 0114380 A [0007]
- WO 0220479 A [0007]
- WO 0220513 A [0007]
- JP 2003231687 A [0007]
- 15                   • WO 0250065 A [0008]
- WO 0262789 A [0008]
- WO 03027111 A [0008]
- WO 200437814 A [0008]
- 20                   • WO 0348133 A [0008]
- WO 9722596 A [0091]
- WO 9730035 A [0091]
- WO 9732856 A [0091]
- WO 9813354 A [0091]
- WO 9902166 A [0091]
- WO 0040529 A [0091]
- WO 0041669 A [0091]
- WO 0192224 A [0091]
- WO 0204434 A [0091]
- WO 0208213 A [0091]

**Literatura diferente de patentes citadas en la descripción**

- 25
- **PATAPOUTIAN, A. et al.** *Current Opinion in Neuro-*  
*biology*, 2001, vol. 11, 272-280 [0004]
- 30                   • **WEERARATNA, A. T. et al.** *The Prostate*, 2000, vol.  
45, 140-148 [0005]
- *Cancer Cell*, 2002, vol. 2, 367-376 [0006]
- **BARDELLI et al.** *Science*, 2003, vol. 300, 949-949  
[0006]
- 35                   • **DAVIDSON, B. et al.** *Clinical Cancer Research*,  
2003, vol. 9, 2248-2259 [0006]
- **GEORGE, D. et al.** *Cancer Research*, 1999, vol. 59,  
2395-2341 [0007]
- **T.W. GREEN.** *Protective Groups in Organic Synthe-*  
*sis.* John Wiley and Sons, 1991 [0059]