(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 615 302**

(51) Int. CI.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2013 PCT/US2013/068875**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO2014074675**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2013 E 13795914 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2917206**

(54) Título: **Compuestos de piridilo sustituidos con heteroarilo útiles como modulares de cinasa**

(30) Prioridad:

08.11.2012 US 201261723848 P
08.03.2013 US 201361774824 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.06.2017

(73) Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

(72) Inventor/es:

BHIDE, RAJEEV S.;
DUNCIA, JOHN V.;
HYNES, JOHN;
NAIR, SATHEESH K.;
PITTS, WILLIAM J.;
KUMAR, SREEKANTHA R.;
GARDNER, DANIEL S.;
MURUGESAN, NATESAN;
PAIDI, VENKATRAM REDDY;
SANTELLA, JOSEPH B.;
SISTLA, RAMESH y
WU, HONG

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Compuestos de piridilo sustituidos con heteroarilo útiles como modulares de cinasa

Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de cinasa, incluyendo la modulación de IRAK-4. Se proporcionan en el presente documento compuestos monocíclicos de piridilo sustituidos con heteroarilo, composiciones que comprenden dichos compuestos, y métodos de su uso. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de cinasa y métodos de inhibición de la actividad de las cinasas, incluyendo IRAK-4 en un mamífero.

Antecedentes de la invención

Los miembros de la familia de receptores Toll/IL-1 son importantes reguladores de la inflamación y la resistencia del huésped. La familia de receptores tipo Toll (TLR) reconoce patrones moleculares derivados de organismos infecciosos, incluyendo bacterias, hongos, parásitos y virus (revisado en Kawai, T. et al., Nature Immunol., 11: 373-384 (2010)). La unión del ligando al receptor induce la dimerización y el reclutamiento de moléculas adaptadoras a un motivo citoplásmico conservado en el receptor denominado dominio del receptor Toll/IL-1 (TIR). Con la excepción de TLR3, todos los TLR reclutan la molécula adaptadora MyD88. La familia de receptores de IL-1 también contiene un motivo TIR citoplásmico y recluta MyD88 tras la unión a ligando (revisado en Sims, JE y col., Nature Rev. Immunol., 10: 89-102 (2010)).

Los miembros de la familia IRAK de las serina/treonina cinasas se reclutan al receptor a través de interacciones con MyD88. La familia consiste en cuatro miembros. Varias líneas de evidencia indican que IRAK4 desempeña un papel crítico y no redundante en el inicio de la señalización a través de los TLR dependientes de MyD88 y los miembros de la familia IL-1R. Los datos estructurales confirman que IRAK4 interactúa directamente con MyD88 y posteriormente recluta IRAKI o IRAK2 en el complejo receptor para facilitar la señalización aguas abajo (Lin, S. et al., Nature, 465: 885-890 (2010)). IRAK4 fosforila directamente IRAKI para facilitar la señalización aguas abajo de la ubiquitina ligasa E3 TRAF6, dando como resultado la activación de la serina/treonina cinasa TAK1 con la posterior activación de la ruta NFκB y la cascada MAPK (Flannery, S. et al., Biochem. Pharmacol., 80: 1981-1991 (2010)). Se identificó un subconjunto de pacientes humanos que carecían de la expresión de IRAK4 (Picard, C. et al., Science, 299: 2076-2079 (2003)). Las células de estos pacientes no responden a todos los agonistas de TLR, con excepción de TLR3 así como a miembros de la familia IL-1 incluyendo IL-1β e IL-18 (Ku, C. et al., J. Exp. Med., 204: 2407-2422 (2007)). La deleción de IRAK4 en ratones da como resultado un bloque severo en IL-1, IL-18 y todas las respuestas dependientes de TLR con excepción de TLR3 (Suzuki, N. et al., Nature, 416: 750-754 (2002)). Por el contrario, la deleción de IRAKI (Thomas, J.A. et al., J. Immunol., 163: 978-984 (1999); Swantek, J.L. et al., J. Immunol., 164: 4301-4306 (2000) o IRAK2 (Wan, Y. et al., J. Biol. Chem., 284: 10367-10375 (2009)) da como resultado una pérdida parcial de señalización. Además, IRAK4 es el único miembro de la familia de IRAK cuya actividad cinasa se ha demostrado que se requiere para el inicio de la señalización. El reemplazo de IRAK de tipo silvestre en el genoma de ratón con un mutante inactivo de cinasa (KDKI) perjudica la señalización a través de todos los receptores dependientes de MyD88, incluyendo IL-1, IL-18 y todos los TLR con la excepción de TLR3 (Koziczak-Holbro, M. et al., J. Biol. Chem., 282:13552-13560 (2007); Kawagoe, T. et al., J. Exp. Med., 204:1013-1024 (2007); y Fraczek, J. et al., J. Biol. Chem., 283:31697-31705 (2008)).

En comparación con animales de tipo silvestre, los ratones IRAK4 KDKI muestran una gravedad de la enfermedad reducida en gran medida en modelos de ratones de esclerosis múltiple (Staschke, K.A. et al., J. Immunol., 183:568-577 (2009)), artritis reumatoide (Koziczak-Holbro, M. et al., Arthritis Rheum., 60:1661-1671 (2009)), aterosclerosis (Kim, T.W. et al., J. Immunol., 186:2871-2880 (2011) y Rekhter, M. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 367:642-648 (2008)), e infarto de miocardio (Maekawa, Y. et al., Circulation, 120:1401-1414 (2009)). Como se describe, los inhibidores de IRAK4 bloquearán toda señalización dependiente de MyD88. Se ha demostrado que los TLR dependientes de MyD88 contribuyen a la patogénesis de la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, sepsis, lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias de los intestinos, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, uveítis autoinmune, psoriasis, asma, alergia, Diabetes de tipo I y rechazo de aloinjerto (Keogh, B. et al., Trends Pharmacol. Sci., 32: 435-442 (2011); Mann, D.L., Circ. Res., 108: 1133-1145 (2011); Jiang, W. et al., J. Invest. Dermatol. (2013) doi: 10.1038/jid.2013.57; Horton, C.G. et al., Mediators Inflamm., Article ID 498980 (2010), doi: 10.1155/2010/498980; Goldstein, D.R. et al., J. Heart Lung Transplant., 24: 1721-1729 (2005); y Cario, E., Inflamm. Bowel Dis., 16: 1583-1597 (2010)). Se han identificado mutaciones MyD88 oncogénicamente activas y linfomas de linfocitos B grandes difusos que son sensibles a la inhibición de IRAK4 (Ngo, V.N. et al., Nature, 470: 115-121 (2011)). La secuenciación del genoma completo también identificó mutaciones en MyD88 asociadas a leucemia linfática crónica y macroglobulinemia de Waldenström, lo que sugiere que los inhibidores de IRAK4 también pueden tener utilidad para el tratamiento de leucemias (Puente, X.S. et al., Nature, 475: 101-105 (2011); Treon, S.P. et al., New Engl. J. Med., 367: 826-833 (2012)).

Además de bloquear la señalización de TLR, los inhibidores de IRAK4 también bloquearán la señalización por los miembros de la familia IL-1. Se ha demostrado que la neutralización de IL-1 es eficaz en múltiples enfermedades incluyendo gota; gota; artritis gotosa; diabetes de tipo 2; enfermedades autoinflamatorias incluyendo síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS), fiebre mediterránea familiar (FMF), enfermedad de Still del adulto; artritis idiopática juvenil de aparición sistémica; apoplejía; GVHD; mieloma múltiple ardoroso; pericarditis recurrente; osteoartritis; enfisema (Dinarello, C.A., Eur. J. Immunol., 41: 1203-1217 (2011) y Couillin, I. et al., J. Immunol., 183: 8195-8202 (2009)). En un modelo de ratón de la enfermedad de Alzheimer, el bloqueo del receptor IL-1 mejoró los defectos cognitivos, atenuó la patología tau y redujo las formas oligoméricas de β amiloide (Kitazawa, M. et al., J. Immunol., 187: 6539-6549 (2011)). También se ha demostrado que IL-1 es un enlace crítico a la inmunidad adaptativa, impulsando la diferenciación del subconjunto de linfocitos T efectos TH17 (Chung, Y. et al., Immunity, 30: 576-587 (2009)). Por lo tanto, se prevé que los inhibidores de IRAK4 tengan eficacia en las enfermedades asociadas a TH17, incluyendo esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, uveítis autoinmune y artritis reumatoide (Wilke, C.M. et al., Trends Immunol., 32: 603-661 (2011)). Los inhibidores de TLR e IRAK-4 también se desvelan en los documentos EP2070924, US20110224225, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 3656-3660 and Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 3211-3214.

En vista de las condiciones que pueden ser beneficiosas por el tratamiento que implica la modulación de proteína cinasas, es inmediatamente evidente que los nuevos compuestos capaces de modular proteína cinasas tales como IRAK-4 y métodos de uso de estos compuestos pueden proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una gran diversidad de pacientes.

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos de piridilo sustituidos con heterocíclico que se descubrió que eran inhibidores eficaces de las proteína cinasas, incluyendo IRAK-4.

Sumario de la invención

Los moduladores de la actividad cinasa que pueden describirse generalmente como compuestos de piridilo sustituidos con heterocíclico descubiertos se proporcionan en el presente documento.

La invención se refiere a compuestos de Fórmula I que son útiles como inhibidores de IRAK-4, y son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias, o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para preparar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona un método para la inhibición de IRAK-4 que comprende administrar a un huésped que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona un método para tratar enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes e inflamatorias, que comprende administrar a un huésped que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización preferida es un método para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes en las que el tratamiento de enfermedades inflamatorias es aún más preferido. Las enfermedades inflamatorias y autoinmunes particulares incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de aparición sistémica, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota, y artritis gotosa.

Una realización preferida alternativa es un método para tratar enfermedades metabólicas, incluyendo diabetes de tipo 2 y aterosclerosis.

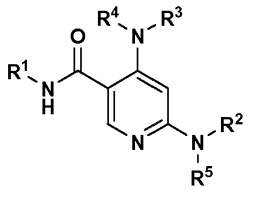
La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en terapia.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cánceres.

Estas y otras características de la invención se expondrán en la forma expandida a medida que continúa la divulgación.

Descripción detallada de las realizaciones de la invención

Se proporciona en el presente documento al menos una entidad química elegida entre los compuestos de Fórmula (I):



(I)

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-7 R^{1a}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-7 R^{1a}, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-7 R^{1a}, -$(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0-7 R^{1a}, -$(CH_2)_r$-arilo C_{6-10} sustituido con 0-7 R^{1a}, o -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, sustituido con 0-7 R^{1a};

R^{1a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, NO_2, -$(CH_2)_rOR^b$, -$(CH_2)_rSR^b$, -$(CH_2)_rC(O)R^b$, -$(CH_2)_rC(O)OR^b$, -$(CH_2)_rOC(O)R^b$, -$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, -$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, -$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, -$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, -$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, -$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, -$NR^bS(O)_pR^c$, -$S(O)R^c$, -$S(O)_2R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_r$-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y $S(O)_p$ sustituido con 0-3 R^a;

R^2 es heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, sustituido con 0-4 R^{2a};

R^{2a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, =O, halo, OCF_3, CN, NO_2,

- -$(CH_2)_rOR^b$, -$(CH_2)_rSR^b$, -$(CH_2)_rC(O)R^b$, -$(CH_2)_rC(O)OR^b$, -$(CH_2)_rOC(O)R^b$,
- -$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, -$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, -$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, -$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$,
- -$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, -$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, -$NR^bS(O)_pR^c$, -$S(O)R^c$, -$S(O)_2R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_r$-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a, o -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y $S(O)_p$, sustituido con 0-2 R^a;

R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{3a}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{3a}, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{3a}, cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{3a}, arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{3a}, o heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{3a};

R^{3a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, NO_2, -$(CH_2)_rOR^b$, -$(CH_2)_rSR^b$, -$(CH_2)_rC(O)R^b$, -$(CH_2)_rC(O)OR^b$, -$(CH_2)_rOC(O)R^b$, -$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, -$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, -$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, -$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, -$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, -$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, -$NR^bS(O)_pR^c$, -$S(O)R^c$, -$S(O)_2R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_r$-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y $S(O)_p$, sustituido con 0-3 R^a;

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 Rf;

R^{11} en cada aparición es independientemente

(i) hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 R^f, CF_3, cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0-1 R^f, -$(CH)_r$-fenilo sustituido con 0-3 R^d, o -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y $S(O)_p$, sustituido con 0-3 R^d; o
(ii) un R^{11} junto con un segundo R^{11} y el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos pueden combinarse para formar un anillo de azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, o 4-(alquil C_{1-6})piperazinilo;

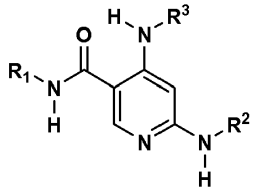
R^a en cada aparición es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, NO_2, -$(CH_2)_rOR^b$, -$(CH_2)_rSR^b$, -$(CH_2)_rC(O)R^b$, -$(CH_2)_rC(O)OR^b$, -$(CH_2)_rOC(O)R^b$, -$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, -$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, -$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, -$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, -$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, -$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, -$NR^bS(O)_pR^c$, -$S(O)R^c$, -$S(O)_2R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^f, haloalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_r$-carbociclo de 3-14 miembros, o -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y $S(O)_p$, sustituido con 0-3 R^f, como alternativa dos R^a en un átomo adyacente o el mismo átomo de carbono, forman un

acetal cíclico de la fórmula -O-$(CH_2)_n$-O- o -O-CF_2-O-, en la que n es 1 o 2;
R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^d, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^d, o $(CH_2)_r$-fenilo sustituido con 0-3 R^d;
R^c es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^f, -$(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^f, o -$(CH_2)_r$-fenilo sustituido con 0-3 R^f;
R^d en cada aparición es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, -OR^e, -$(CH_2)_rC(O)R^c$, -NR^eR^e, -$NR^eC(O)OR^c$, alquilo C_{1-6}, o -$(CH_2)_r$-fenilo sustituido con 0-3 R^f;
R^e es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, o -$(CH_2)_r$-fenilo sustituido con 0-3 R^f;
R^f en cada aparición es independientemente hidrógeno, halo, NH_2, OH, cicloalquilo C_{3-6}, CF_3 u O(alquilo C_{1-6});
p es 0, 1, o 2; y
r es 0, 1, 2, 3 o 4.

En otra realización se proporcionan compuestos de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^2 es piridilo, tiazolilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo, cada grupo sustituido por 0-4 grupos seleccionados entre R^{2a}.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que tanto R^4 como R^5 son hidrógeno.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I que tiene la estructura de fórmula II:



(II)

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 es alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_r$cicloalquilo C_{3-10}, -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5-7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, o -$(CH_2)_r$-fenilo, cada grupo sustituido con 0-4 R^{1a};
R^{1a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, NO_2, -$(CH_2)_rOR^b$, -$(CH_2)_rSR^b$, -$(CH_2)_rC(O)R^b$, -$(CH_2)_rC(O)OR^b$, -$(CH_2)_rOC(O)R^b$, -$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, -$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, -$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, -$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, -$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, -$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, -$NR^bS(O)_pR^c$, -$S(O)R^c$, -$S(O)_2R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_r$-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a (hidrógeno o -$C(O)NHCH_2$), o -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y $S(O)_p$ sustituido con 0-3 R^a;
R^2 es piridilo, tiazolilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo, cada grupo sustituido por 0-4 grupos seleccionados entre R^{2a};
R^{2a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, -$(CH_2)_rOR^b$, -$(CH_2)_rSR^b$, -$(CH_2)_rC(O)R^b$, -$(CH_2)_rC(O)OR^b$, -$(CH_2)_rOC(O)R^b$, -$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, -$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, -$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, -$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, -$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, -$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, -$NR^bS(O)_pR^c$, -$S(O)R^c$, -$S(O)_2R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_r$-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a, o -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y $S(O)_p$ sustituido con 0-1 Ra;
R^3 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, fenilo, o un heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S sustituido con 0-3 R^{3a};
R^{3a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, NO_2, -$(CH_2)_rOR^b$, -$(CH_2)_rSR^b$, -$(CH_2)_rC(O)R^b$, -$(CH_2)_rC(O)OR^b$, -$(CH_2)_rOC(O)R^b$, -$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, -$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, -$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, -$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, -$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, -$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, -$NR^bS(O)_pR^c$, -$S(O)R^c$, -$S(O)_2R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_r$-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y $S(O)_p$ sustituido con 0-3 R^a;
R^{11} en cada aparición es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 R^f, CF_3, un cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0-1 R^f, -CH_2-fenilo sustituido con 0-3 R^d, o -(CH_2)-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y $S(O)_p$, sustituido con 0-3 R^d;
R^a en cada aparición es independientemente:

(i) hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, NO_2, -$(CH_2)_rOR^b$, -$(CH_2)_rSR^b$, -$(CH_2)_rC(O)R^b$, -$(CH_2)_rC(O)OR^b$, -$(CH_2)_rOC(O)R^b$, -$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, -$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, -$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, -$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, -$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, -$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, -$NR^bS(O)_pR^c$, -$S(O)R^c$, -$S(O)_2R^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_r$-carbociclo de 3-14 miembros, o -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4

heteroátomos seleccionados de entre N, O, y $S(O)_p$; o
(ii) dos R^a, dos R^a en un átomo adyacente o el mismo átomo de carbono forman un acetal cíclico de la fórmula $-O-(CH_2)_n-O-$ o $-O-CF_2-O-$, en la que n es 1 o 2;

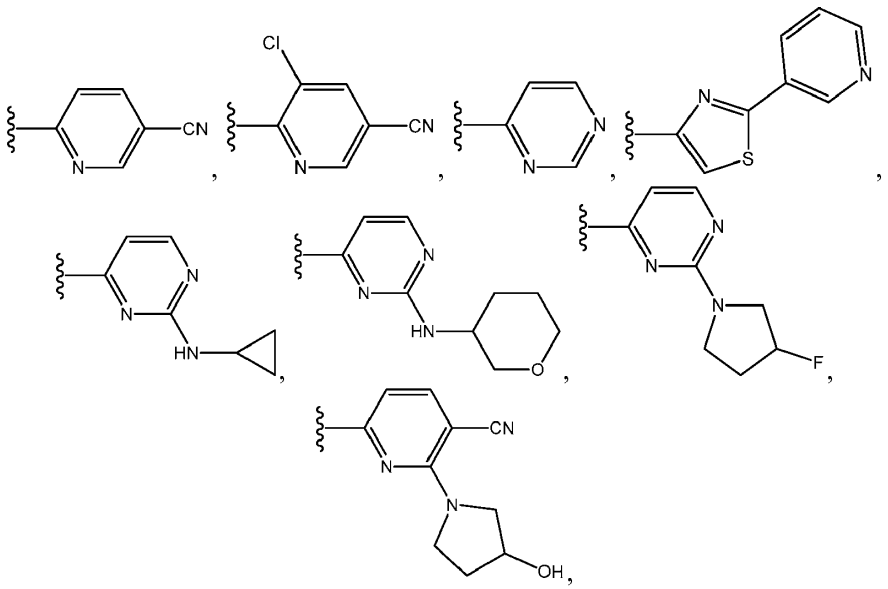
R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^d, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^d, o $-(CH_2)_r$-fenilo sustituido con 0-3 R^d;
R^c es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} o $-(CH_2)_r$-fenilo sustituido con 0-3 R^f;
R^d en cada aparición es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^e$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, alquilo C_{1-6}, o $-(CH_2)$r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;
R^e es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, o $-(CH_2)_r$-fenilo sustituido con 0-3 R^f;
R^f es hidrógeno, halo, NH_2, OH, o O(alquilo C_{1-6});
r es 0, 1, 2, 3 o 4; y
p es 0, 1, o 2.

En otra realización, se proporciona un compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es tiazolilo, piridilo, o pirimidinilo, cada grupo sustituido por 0-4 R^{2a}.

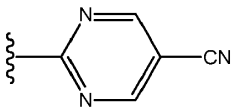
En una realización preferida, se proporciona un compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^{2a} es independientemente =O, F, Cl, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^a, o piridilo.

En una realización especialmente preferida, se proporciona un compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^b es etilo o metilo, R^{11} es hidrógeno, y r es 0.

En una realización más preferida, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es



o



En otra realización aún más preferida, se proporcionan compuestos de Fórmula (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_r$cicloalquilo C_{3-10}, $-(CH_2)_r$-heterociclo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, S y O, o $-(CH_2)_r$-fenilo, cada grupo sustituido por 0-4 R^{1a}; y
R^{1a} en cada aparición es independientemente:

(i) F, CF_3, CN, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, o $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$; o
(ii) alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} (especialmente ciclopropilo o ciclobutilo), fenilo, o un heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N y O (especialmente pirrolidinilo, o morfolinilo), cada grupo sustituido con 0-4 R^a;

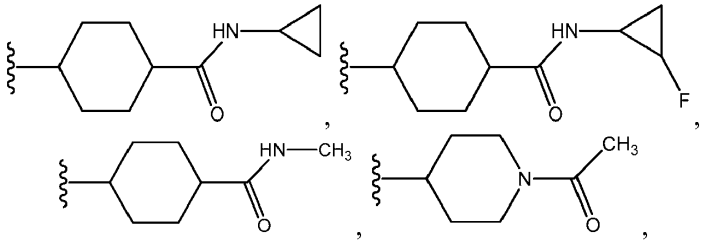
R^a es independientemente hidrógeno, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, alquilo C_{1-4}, o un heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N y O (especialmente triazolilo);
R^b es hidrógeno o metilo;
R^c independientemente, en cada aparición es:

(i) alquilo C_{1-4}; o
(ii) cicloalquilo C_{3-6} (especialmente ciclopentilo o ciclohexilo) o fenilo;

R^{11} en cada aparición es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es alquilo C_{1-6} o ciclohexilo, cada uno sustituido por 0-4 R^{1a}.

En una realización más, se proporciona un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es



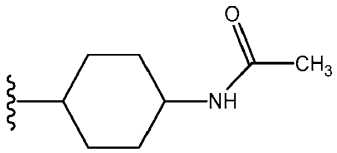
,

,

,

,

o



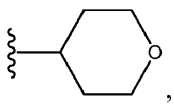
En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
R^3 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, fenilo, o un heterociclo de 5-7 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, (especialmente tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranoílo, o oxetanilo), cada grupo opcionalmente sustituido con 0-3 R^{3a};
R^{3a} es, independientemente en cada aparición:

(i) hidrógeno, F, Cl, CF_3, CHF_2, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, o $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, o
(ii) alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_r$-fenilo, cicloalquilo C_{3-10}, o $-(CH_2)_r$-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y $S(O)_p$, cada grupo sustituido con 0-3 R^a;

R^a es hidrógeno, F, Cl, o $-(CH_2)_rOR^b$;
R^b es hidrógeno, CHF_2, o alquilo C_{1-4};
R^{11} es independientemente hidrógeno, cicloalquilo C_{3-10}, $-CF_3$, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con OH; y
r es 0, 1, 2, 3 o 4.

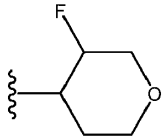
En otra realización preferida, se proporcionan compuestos de Fórmula (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, o tetrahidropiranilo, cada grupo sustituido por grupos 0-2 seleccionados independientemente entre F y $-CF_3$.

En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), en la que R^3 se selecciona entre los siguientes grupos: $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$,



,

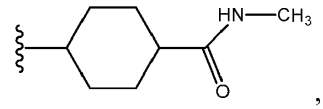
y



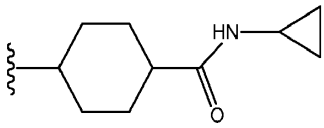
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II) o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es alquilo C_{1-6}, ciclohexilo, o piperidinilo, cada uno sustituido por 0-4 R^{1a}.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II) o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

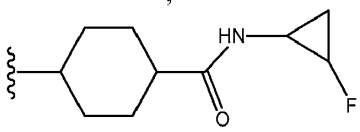
R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$,



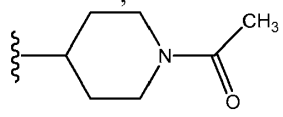
,



,

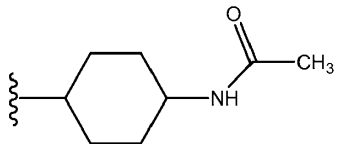


,



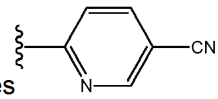
,

o

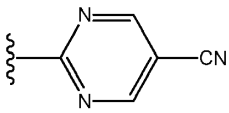


;

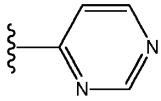
R^2 es



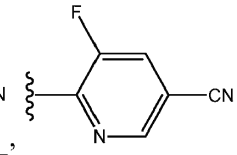
,



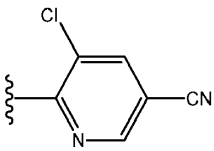
,



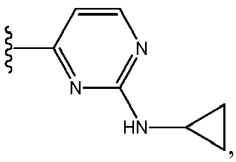
,



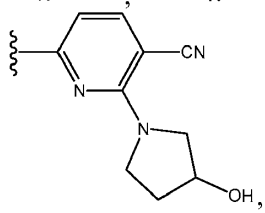
,



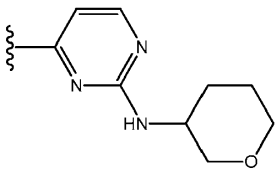
,



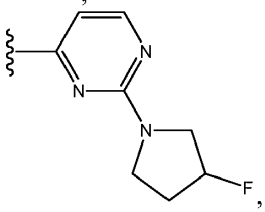
,



,

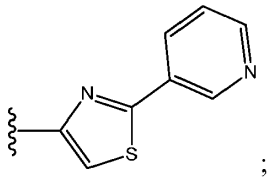


,



,

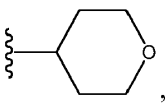
o



;

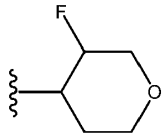
y

R^3 es $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, -CH(fenil)CH(OH)CH_2(OH),



,

o

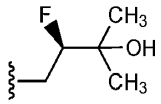


En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II) o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: R^1 es $-CH_3$ o $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$.

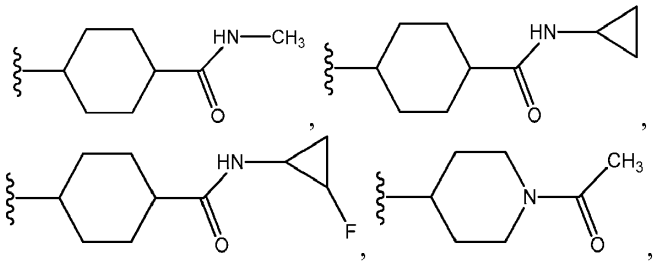
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II) o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II) o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$.

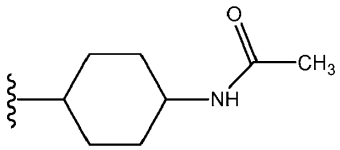
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es



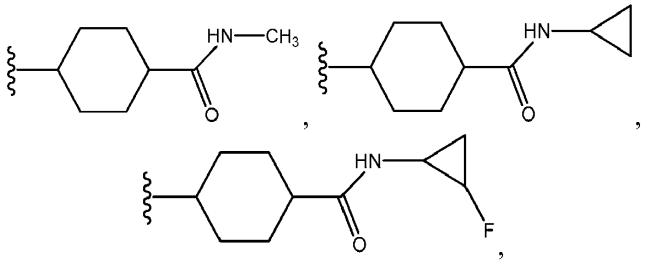
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es



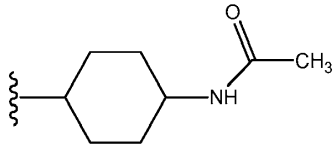
o



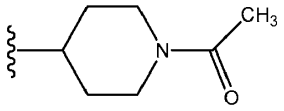
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es



o



En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es

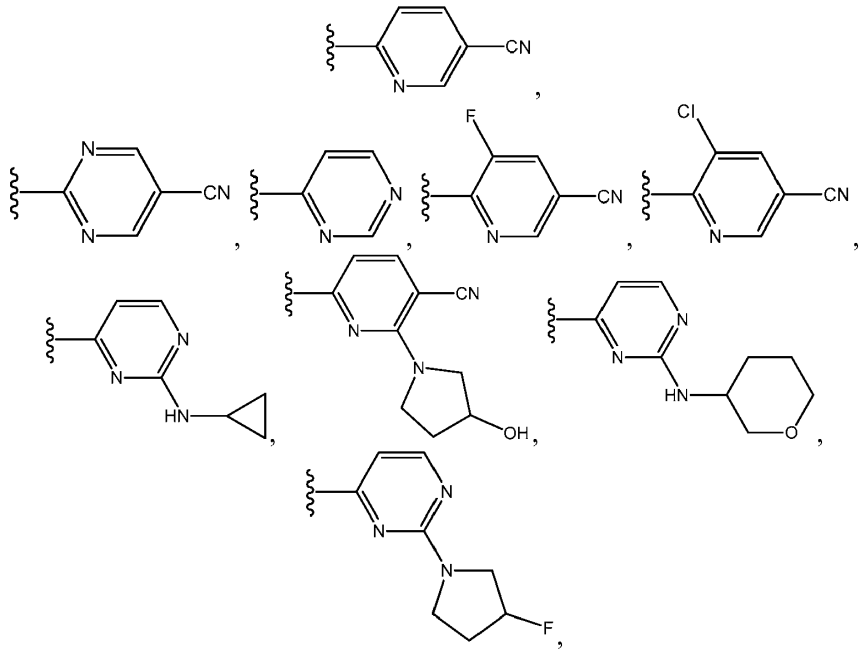


En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, sustituido con 0-4 R^{2a}.

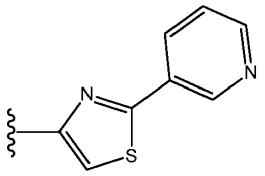
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O y S, sustituido con 0-4 R^{2a}.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es tiazolilo, piridilo, o pirimidinilo, cada grupo sustituido con 0-4 R^{2a}.

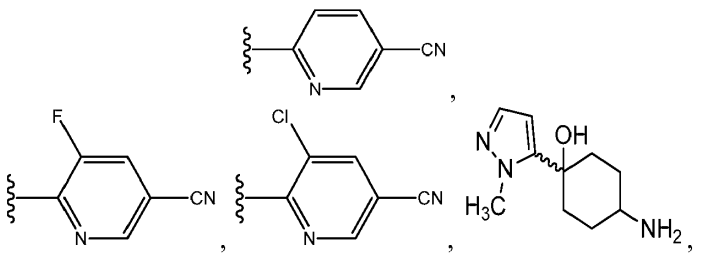
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es



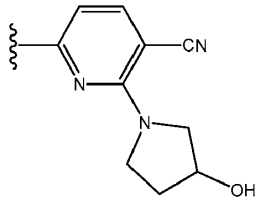
o



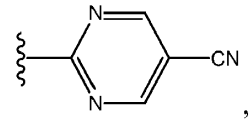
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 s

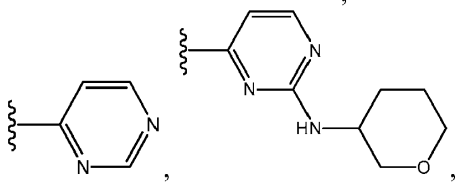


o

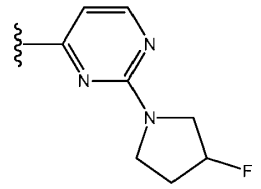


En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es

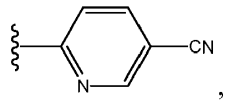

,

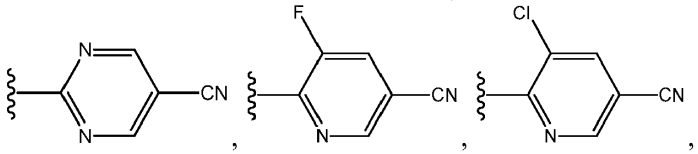

,

o

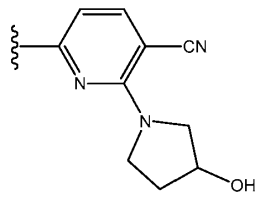


En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es

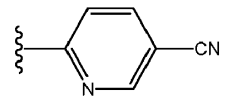

,


,

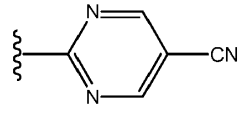
o



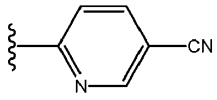
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es



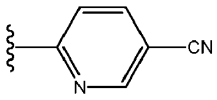
o



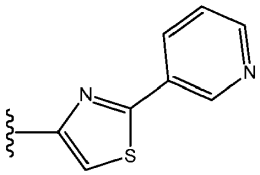
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es



En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es



En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es



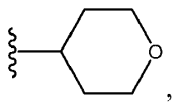
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{3a}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^{3a}, o tetrahidropiranilo sustituido con 0-3 R^{3a}.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-CH_2CF_3$.

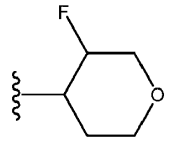
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-CH(CH_3)_2$.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es ciclopropilo, ciclobutilo,



o



En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es ciclopropilo o ciclobutilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-CH(fenil)CH(OH)CH_2(OH)$.

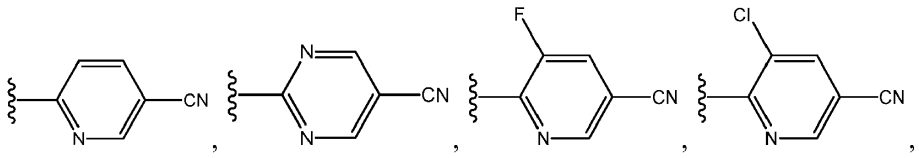
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-4 R^{1a}; R^2 es pirimidinilo, cada grupo sustituido por 0-1 grupos seleccionados entre R^{2a}; R^3 es alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R^{3a}; cada R^{1a} es independientemente F, Cl, OH, OCF_3, CF_3, CHF_2, o CN; R^{2a} es CN o $-NR^{11}R^{11}$; y cada R^{3a} es independientemente F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, o CN.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: R^1 es alquilo C_{4-6} sustituido con 0-2 R^{1a}; cada R^{1a} es independientemente F u OH; R^2 es pirimidinilo sustituido por CN; y R^3 es alquilo C_{2-3}.

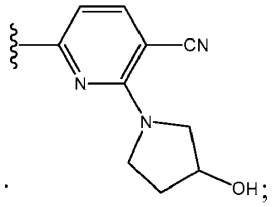
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-4 R^{1a}; R^2 es pirimidinilo, cada grupo sustituido por 0-1 grupos seleccionados entre R^{2a}; y R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{3a}.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 es $-CH_3$ o $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$;
R^2 es



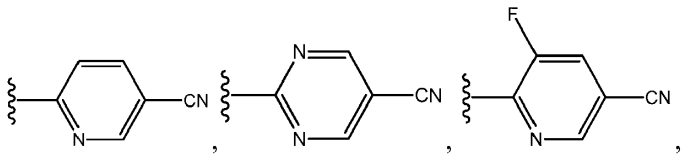
o



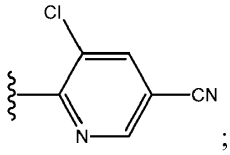
y
R^3 es $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-CH_2CF_3$.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 es $-CH_3$ o $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$;
R^2 es



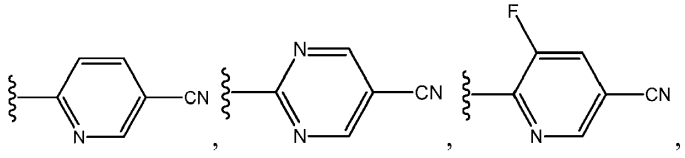
o



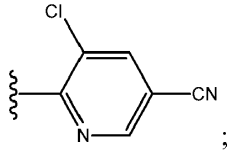
y
R^3 es $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 es $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$;
R^2 es



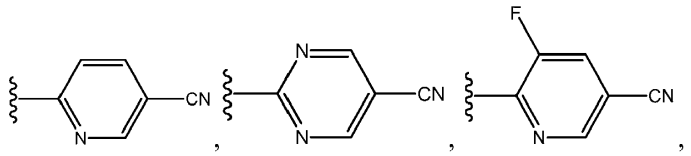
o



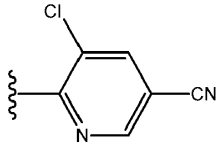
y
R^3 es $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-CH_2CF_3$.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 es $-CH_3$ o $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$;
R^2 es



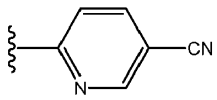
o



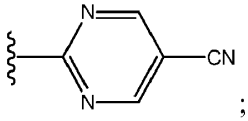
;
y
R^3 es $-CH(CH_3)_2$.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 es $-CH_3$ o $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$;
R^2 es



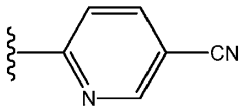
o



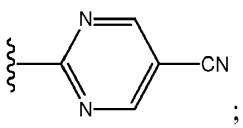
;
y
R^3 es $-CH(CH_3)_2$.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 es $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$;
R^2 es

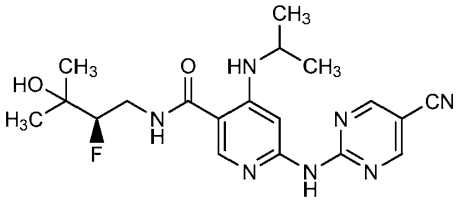


o

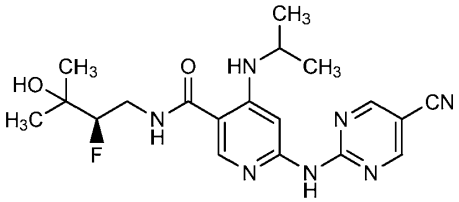


;
y
R^3 es $-CH(CH_3)_2$.

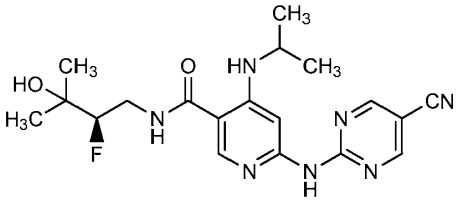
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula:



En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II) que tiene la siguiente fórmula:



En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II) que tiene la siguiente fórmula en forma de una sal HCl:



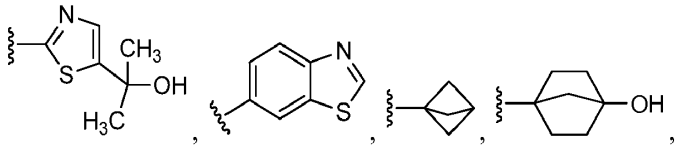
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 es:

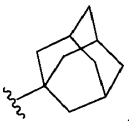
(a) hidroxialquilo C_{2-3} sustituido con cero a 4 R^{1a} en la que R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl, -OH, $-CHF_2$, -CN, $-CF_3$, $-OCH_3$, y ciclopropilo;
(b) alquilo C_{1-3} sustituido con -O(alquilo C_{1-3}) y de cero a 4 R^{1a} en la que R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl, -OH, $-CHF_2$, -CN, $-CF_3$, y ciclopropilo;
(c) alquilo C_{4-8} sustituido con cero a 7 R^{1a} en la que R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl, -OH, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN $-OCH_3$, ciclopropilo, y $-OP(O)(OH)_2$;
(d) $-(CH_2)_{2-4}NHC(O)$(alquilo C_{1-6}), $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)$(alquilo C_{1-6}), $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}NH$(alquilo C_{1-6}), o $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}N$(alquilo $C_{1-4})_2$;
(e) ciclohexilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, $-OCH_3$, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)NH(hidroxialquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-6}), -C(O)NH(fluorocicloalquilo C_{3-6}), -NHC(O)(alquilo C_{1-3}), -NHC(O)O(alquilo C_{1-3}), $-NHS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2$(alquilo C_{1-3}), -S(alquilo C_{1-3}), tiazolilo, metil pirazolilo, y alquilo C_{1-3} sustituido con -OH y ciclopropilo;
(f) $-(CH_2)_2$(fenilo), en la que dicho fenilo está sustituido con $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-3}), o $-S(O)_2NH_2$; o
(g) piperidinilo sustituido con -C(O)(alquilo C_{1-3});

R^2 es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, o triazolilo, cada uno sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -OH, -CN, alquilo C_{1-3}, $-CH_2C(O)OCH_3$, -O(alquilo C_{1-3}), $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-3}), -NH(ciclopropilo), $-C(O)NH_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-3}), -NH(tetrahidropiranilo), hidroxipirrolidinilo, =O, -O(piperidinilo), y piridinilo; y
R^3 es:

(a) alquilo C_{1-6} sustituido con cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, y cicloalquilo C_{3-6};
(b) cicloalquilo C_{3-6} sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, hidroxialquilo C_{1-3}, $-CH_3$, $-CF_2H$, $-NH_2$, y $-C(O)OCH_2CH_3$;
(c) oxetanilo, tetrahidropiranilo, o fluoro tetrahidropiranilo;
(d) fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -CN, -O(alquilo C_{1-3}), hidroxialquilo C_{1-3}, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), pirazolilo, imidazolilo y metil tetrazolilo; o
(e)



o



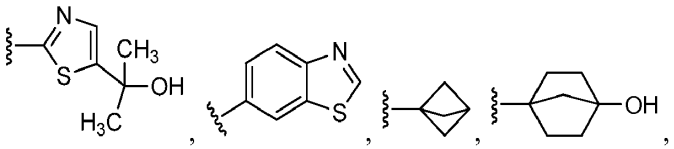
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 es:

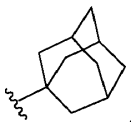
(a) alquilo C_{1-3} sustituido con -O(alquilo C_{1-3}) y de cero a 4 R^{1a} en la que R^{1a} se selecciona independientemente entre F, -OH y $-CF_3$;
(b) alquilo C_{4-8} sustituido con cero a 5 R^{1a} en la que R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl, -OH, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN $-OCH_3$, ciclopropilo, y $-OP(O)(OH)_2$;
(c) $-(CH_2)_{2-4}NHC(O)$(alquilo C_{1-3}), $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)$(alquilo C_{1-3}), $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)NH$(alquilo C_{1-3}), o $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)N$(alquilo $C_{1-3})_2$;
(d) ciclohexilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, $-OCH_3$, alquilo C_{1-3}, $-OCH_3$, hidroxialquilo C_{1-3}, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-5}), -C(O)NH(fluoro ciclopropilo), -NHC(O)(alquilo C_{1-3}), -NHC(O)O(alquilo C_{1-3}), $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2$(alquilo C_{1-2}), -S(alquilo C_{1-2}), tiazolilo, metil pirazolilo, y alquilo C_{1-3} sustituido con -OH y ciclopropilo;
(e) $-(CH_2)_2$(fenilo), en la que dicho fenilo está sustituido con $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(CH_3), o $-S(O)_2NH_2$; o
(f) piperidinilo sustituido con -C(O)(alquilo C_{1-3});

R^2 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, o triazolilo, cada uno sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -OH, -CN, alquilo C_{1-3}, $-CH_2C(O)OCH_3$, -O(alquilo C_{1-3}), $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-3}), -NH(ciclopropilo), $-C(O)NH_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-3}), -NH(tetrahidropiranilo), hidroxipirrolidinilo, -O(piperidinilo), y piridinilo; o piridazinilo sustituido con =O; y
R^3 es:

(a) alquilo C_{1-5} sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, y ciclopropilo;
(b) cicloalquilo C_{3-6} sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, hidroxialquilo C_{1-3}, $-CH_3$, $-CF_2H$, $-NH_2$, y $-C(O)OCH_2CH_3$;
(c) oxetanilo, tetrahidropiranilo, o fluoro tetrahidropiranilo;
(d) fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -CN, $-OCH_3$, hidroxialquilo C_{1-2}, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, pirazolilo, imidazolilo y metil tetrazolilo; o
(e)

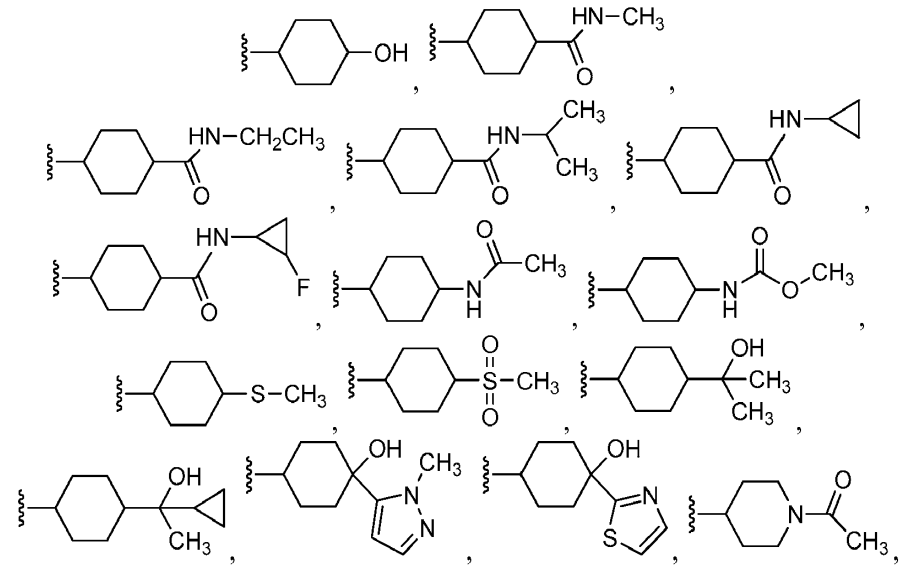


o

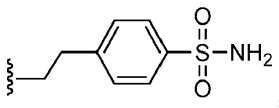


En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 es $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OCH_3$, $-CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$, $-CH_2CHFCH_2OCH_3$, $-(CH_2)_3OCH_3$, $-(CH_2)_3OC(CH_3)_3$, $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)CH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$,

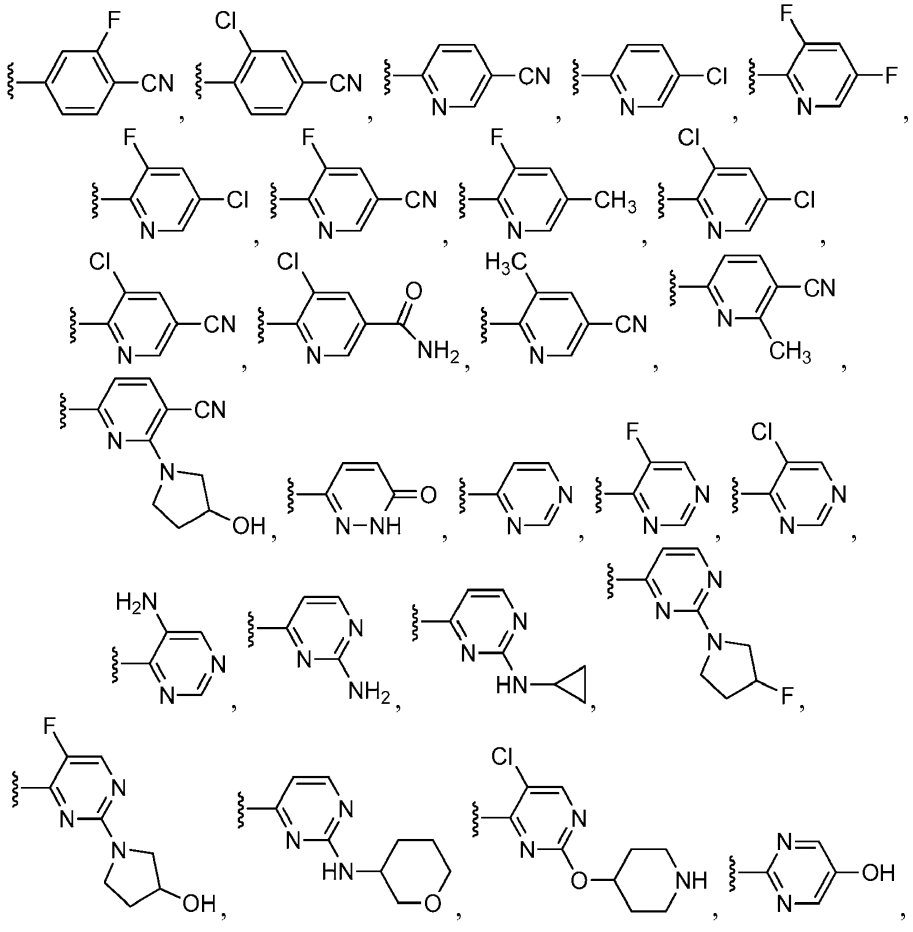


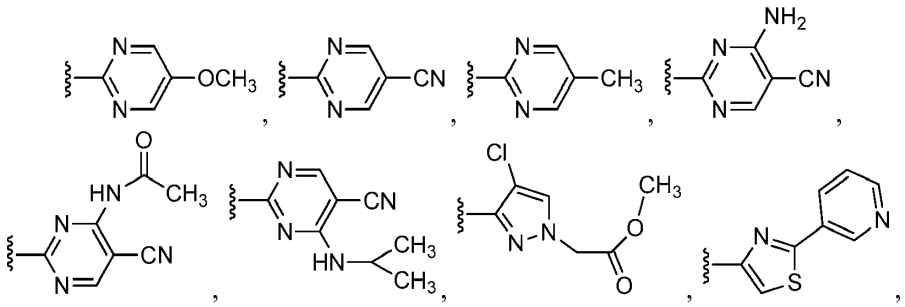
o



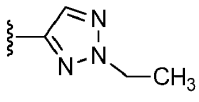
;

R^2 es



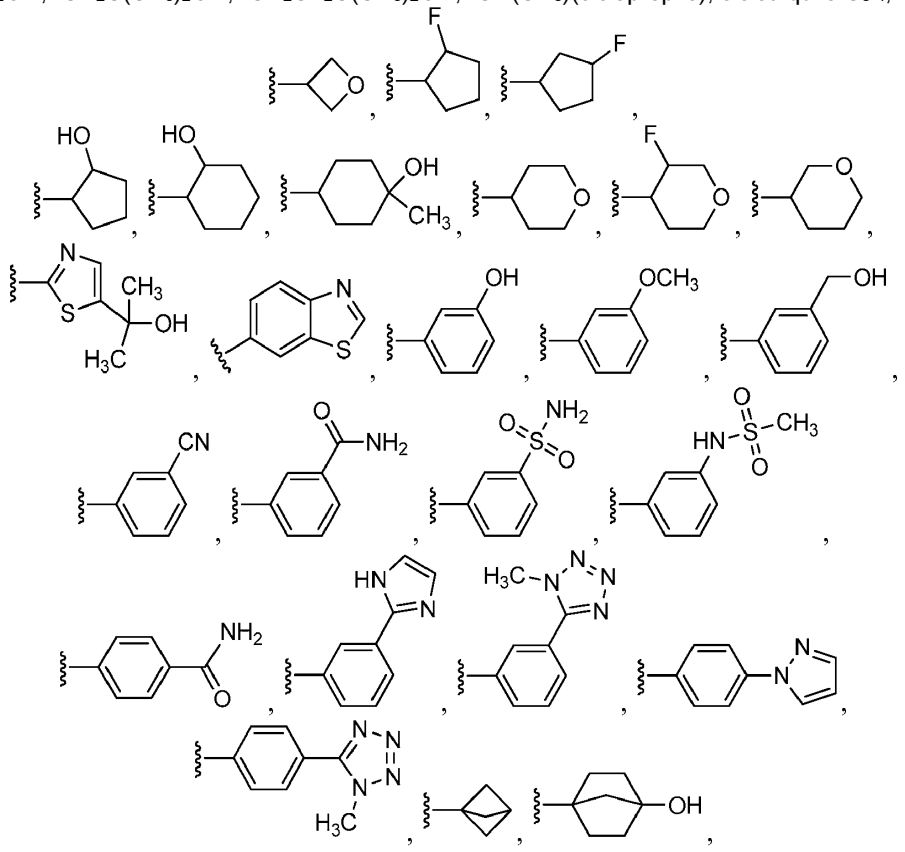


o

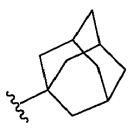


y

R^3 es alquilo C_{2-5}, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH(CH_3)CHFCH_3$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)$(ciclopropilo), cicloalquilo C_{3-4},



o



En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es:

(a) alquilo C_{1-3} sustituido con -O(alquilo C_{1-3}) y de cero a 4 R^{1a} en la que R^{1a} se selecciona independientemente entre F, -OH y $-CF_3$;
(b) alquilo C_{4-8} sustituido con cero a 5 R^{1a} en la que R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl, -OH, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN $-OCH_3$, ciclopropilo, y $-OP(O)(OH)_2$; o

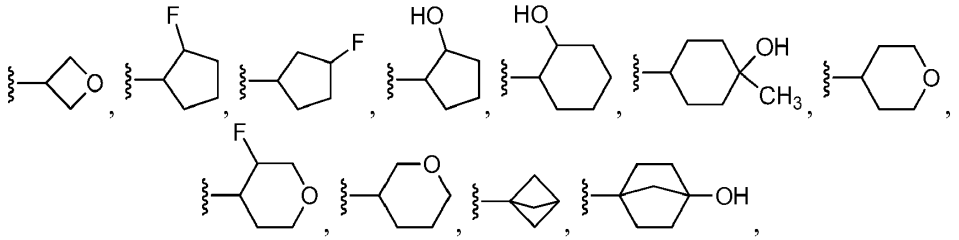
(c) -$(CH_2)_{2-4}NHC(O)$(alquilo C_{1-3}), -$(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)$(alquilo C_{1-3}),

- $(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)NH$(alquilo C_{1-3}), o
- $(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)N$(alquilo C_{1-3})$_2$.

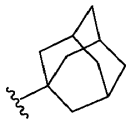
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es ciclohexilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, $-OCH_3$, alquilo C_{1-3}, $-OCH_3$, hidroxialquilo C_{1-3}, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-5}), -C(O)NH(fluoro ciclopropilo), -NHC(O)(alquilo C_{1-3}), -NHC(O)O(alquilo C_{1-3}), $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2$(alquilo C_{1-2}), -S(alquilo C_{1-2}), tiazolilo, metil pirazolilo, y alquilo C_{1-3} sustituido con -OH y ciclopropilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es alquilo C_{2-5}, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH(CH_3)CHFCH_3$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$, o -CH(CH_3)(ciclopropilo).

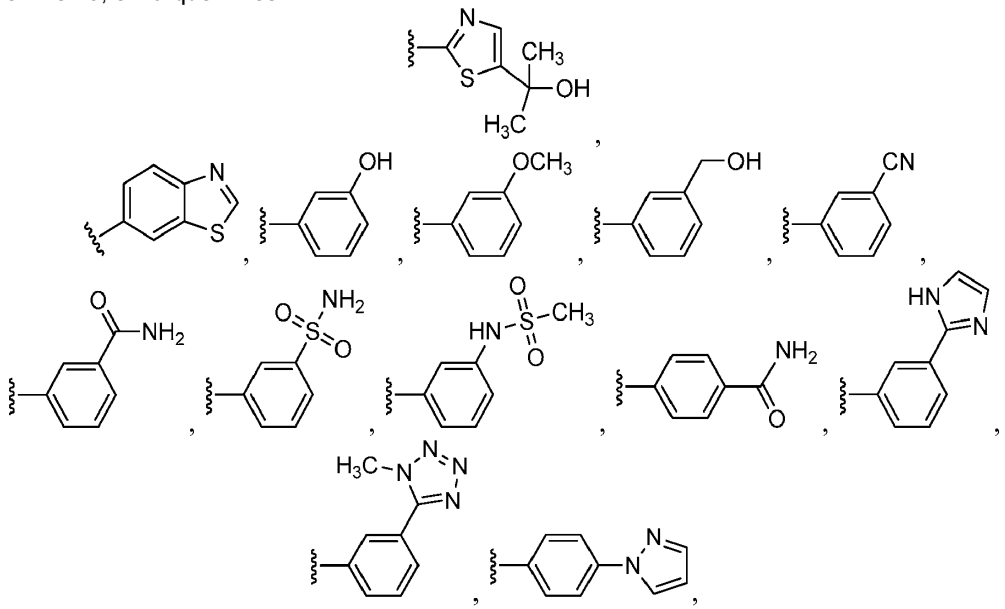
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es cicloalquilo C_{3-4},



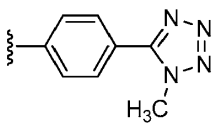
o



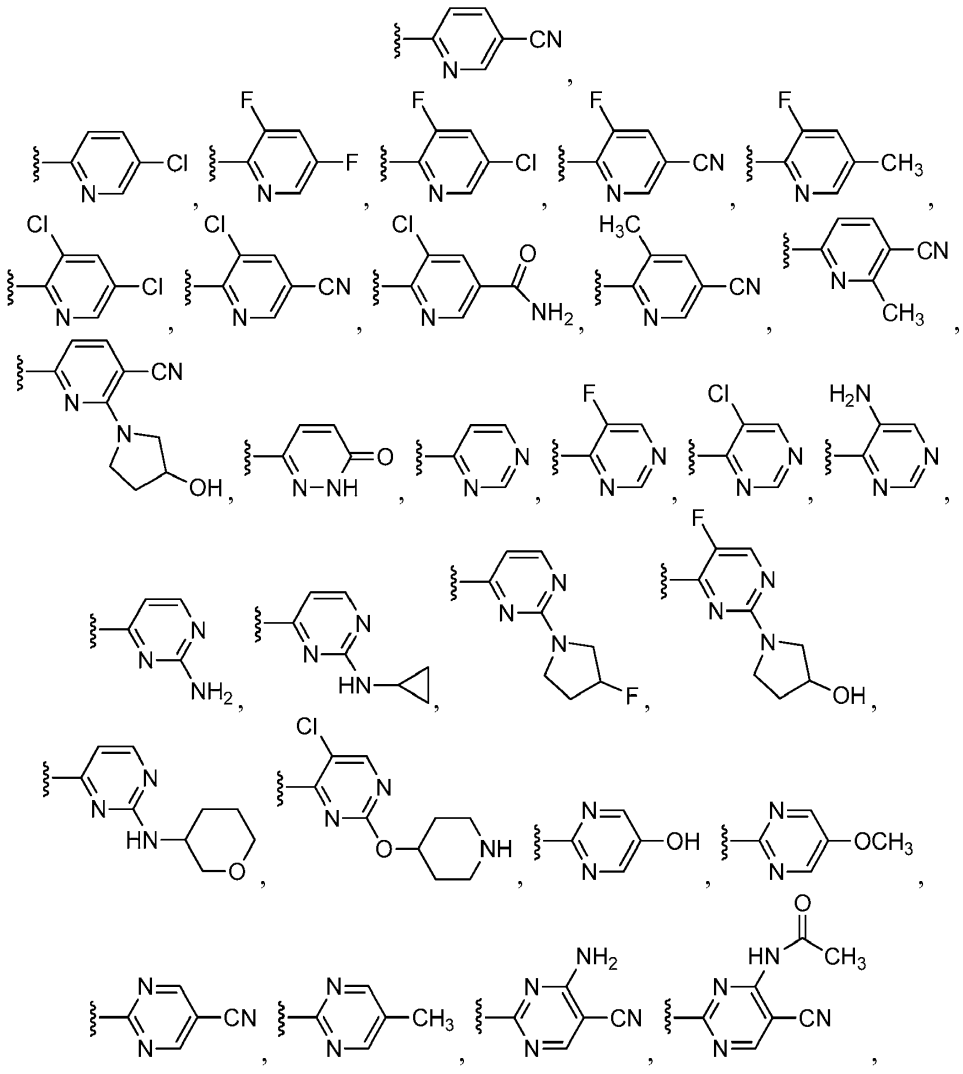
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es



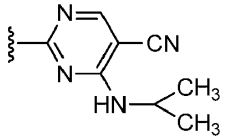
o



En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es



o

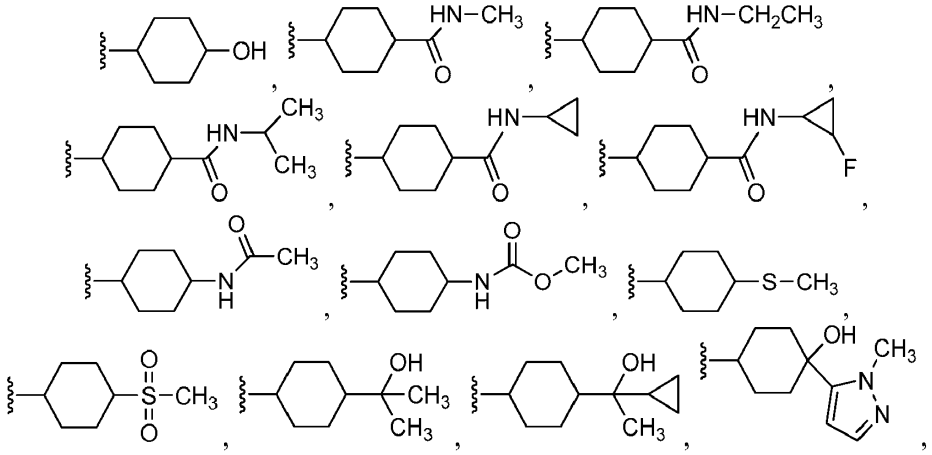


En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que dicho compuesto se selecciona entre Ejemplos 2 a 168.

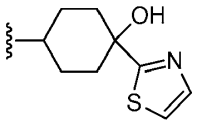
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es (a) hidroxialquilo C_{2-3} sustituido con cero a 4 R^{1a} en la que R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl, -OH, $-CHF_2$, -CN, $-CF_3$, $-OCH_3$, y ciclopropilo; (b) alquilo C_{1-3} sustituido con -O(alquilo C_{1-3}) y de cero a 4 R^{1a} en la que R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl, -OH, $-CHF_2$, -CN, $-CF_3$, y ciclopropilo; o (c) alquilo C_{4-8} sustituido con cero a 7 R^{1a} en la que R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl, -OH, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN $-OCH_3$, ciclopropilo, y $-OP(O)(OH)_2$. Se incluyen en esta realización compuestos en los que R^1 es alquilo C_{1-3} sustituido con -O(alquilo C_{1-3}) y de cero a 4 R^{1a} en los que R^{1a} se selecciona independientemente entre F, -OH y $-CF_3$; o alquilo C_{4-8} sustituido con cero a 5 R^{1a} en los que R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl, -OH, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN $-OCH_3$, ciclopropilo, y $-OP(O)(OH)_2$. También se incluyen en esta realización compuestos en los que R^1 es $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OCH_3$, $-CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$, $-CH_2CHFCH_2OCH_3$, $-(CH_2)_3OCH_3$, $-(CH_2)_3OC(CH_3)_3$, $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$, o $-CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-(CH_2)_{2-4}NHC(O)$(alquilo C_{1-6}), $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)$(alquilo C_{1-6}), $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}NH$(alquilo C_{1-6}), o $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}N$(alquilo $C_{1-4})_2$. Se incluyen en esta realización compuestos en los que R^1 es $-(CH_2)_{2-4}NHC(O)$(alquilo C_{1-3}), $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)$(alquilo C_{1-3}), $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)NH$(alquilo C_{1-3}), o $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)N$(alquilo $C_{1-3})_2$. También se incluyen en esta realización compuestos en los que R^1 es $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)CH_3$ o $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)NHCH(CH_3)_2$.

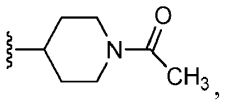
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es ciclohexilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, $-OCH_3$, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)NH(hidroxialquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-6}), -C(O)NH(fluorocicloalquilo C_{3-6}), -NHC(O)(alquilo C_{1-3}), -NHC(O)O(alquilo C_{1-3}), $-NHS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2$(alquilo C_{1-3}), -S(alquilo C_{1-3}), tiazolilo, metil pirazolilo, y alquilo C_{1-3} sustituido con -OH y ciclopropilo. Se incluyen en esta realización compuestos en los que R^1 es ciclohexilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, $-OCH_3$, alquilo C_{1-3}, $-OCH_3$, hidroxialquilo C_{1-3}, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-5}), -C(O)NH(fluoro ciclopropilo), -NHC(O)(alquilo C_{1-3}), -NHC(O)O(alquilo C_{1-3}), $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2$(alquilo C_{1-2}), -S(alquilo C_{1-2}), tiazolilo, metil pirazolilo, y alquilo C_{1-3} sustituido con -OH y ciclopropilo. También se incluyen en esta realización compuestos en los que R^1 es



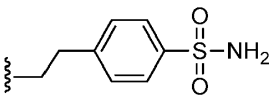
o



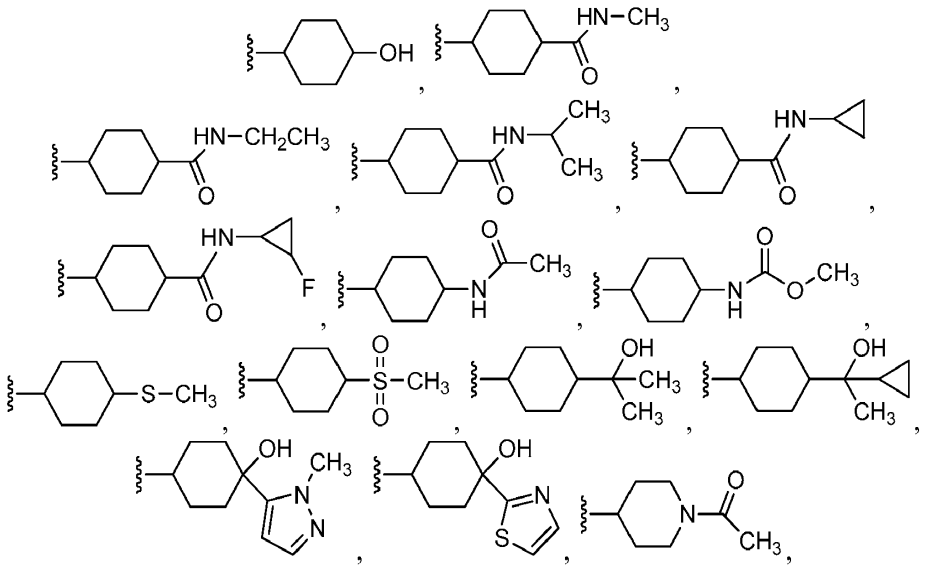
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-(CH_2)_2$(fenilo), en la que dicho fenilo está sustituido con $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-3}), o $-S(O)_2NH_2$; o piperidinilo sustituido con -C(O)(alquilo C_{1-3}). Se incluyen en esta realización compuestos en los que R^1 es $-(CH_2)_2$(fenilo), en la que dicho fenilo está sustituido con $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, o $-S(O)_2NH_2$; o piperidinilo sustituido con -C(O)(alquilo C_{1-3}). También se incluyen en esta realización compuestos en los que R^1 es



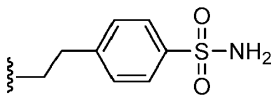
o



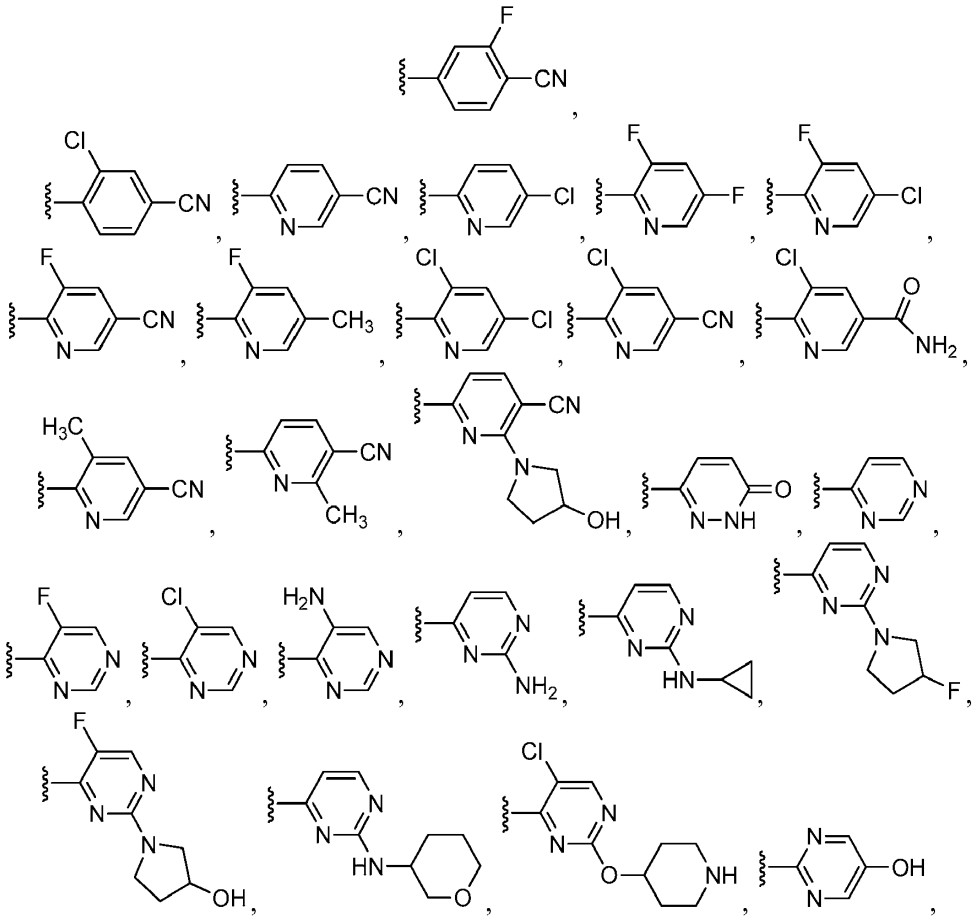
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OCH_3$, $-CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$, $-CH_2CHFCH_2OCH_3$, $-(CH_2)_3OCH_3$, $-(CH_2)_3OC(CH_3)_3$, $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)CH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$,

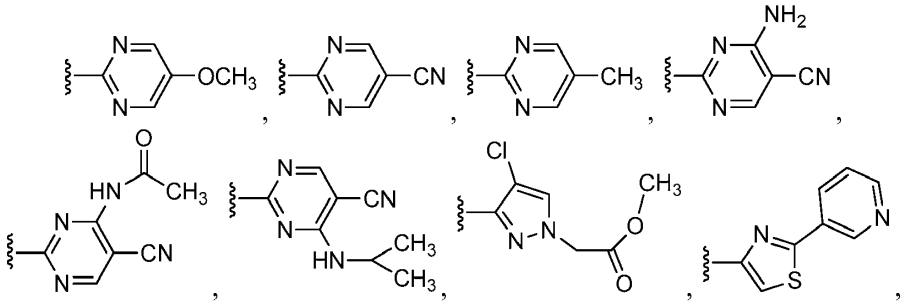


o

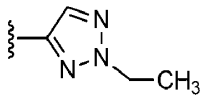


En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es

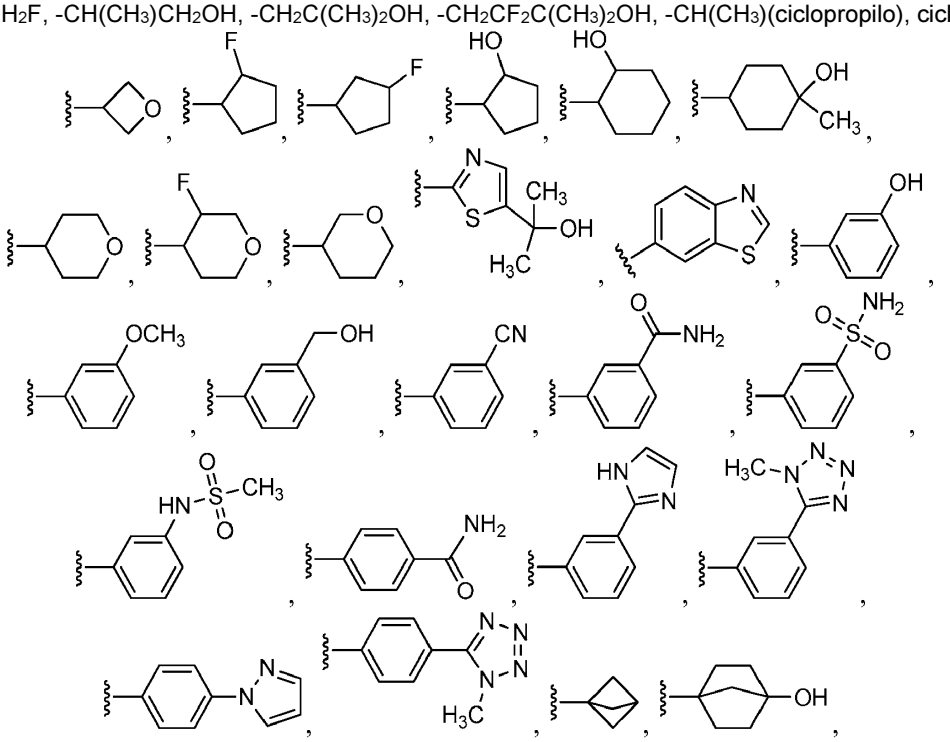




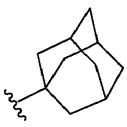
o



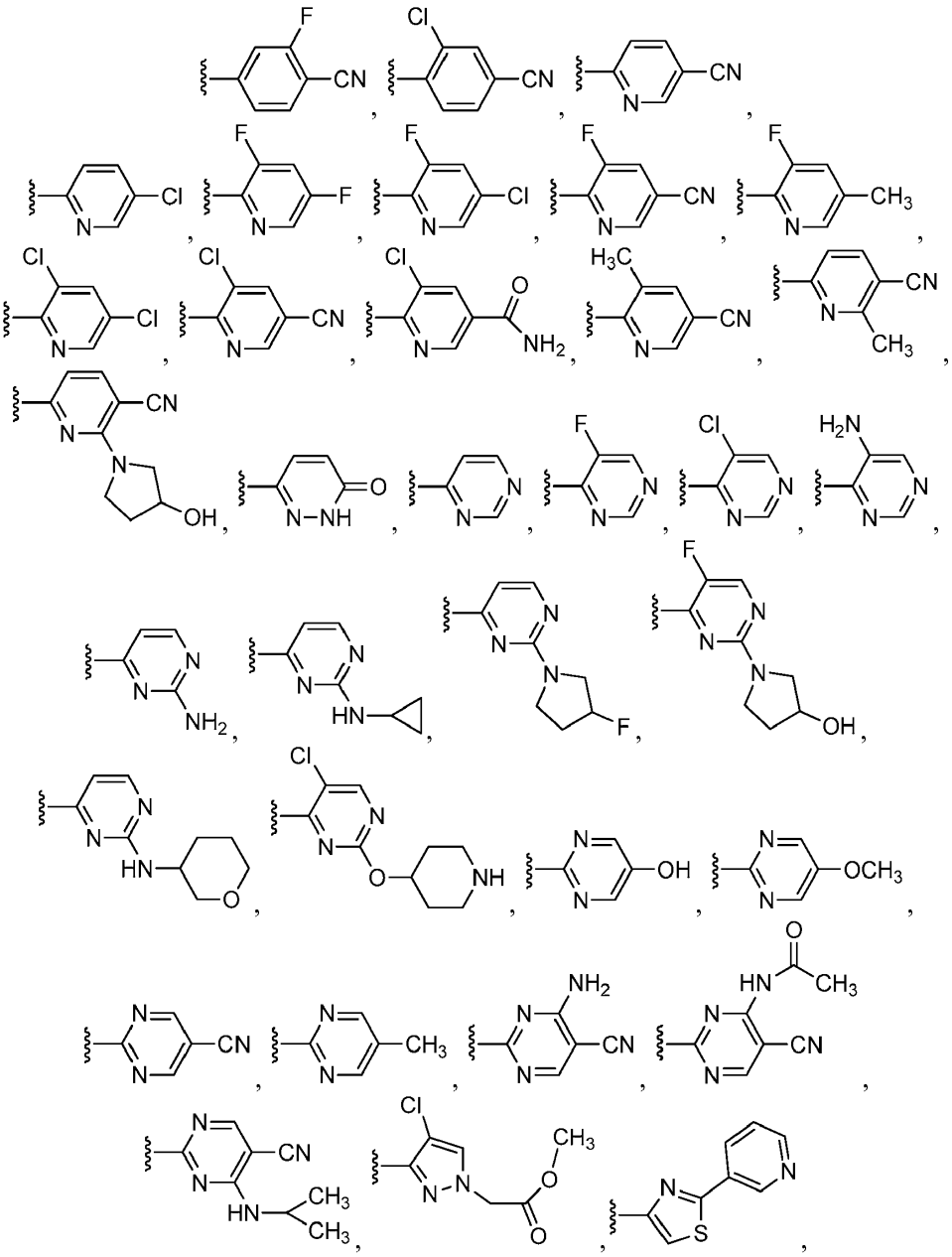
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es: alquilo C_{2-5}, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH(CH_3)CHFCH_3$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)$(ciclopropilo), cicloalquilo C_{3-4},



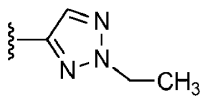
o



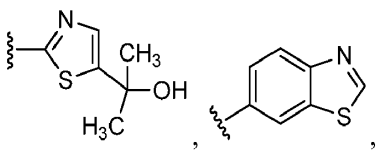
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, o triazolilo, cada uno sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -OH, -CN, alquilo C_{1-3}, $-CH_2C(O)OCH_3$, -O(alquilo C_{1-3}), $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-3}), -NH(ciclopropilo), $-C(O)NH_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-3}), -NH(tetrahidropiranilo), hidroxipirrolidinilo, =O, -O(piperidinilo), y piridinilo. Se incluyen en esta realización compuestos en los que R^2 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, o triazolilo, cada uno sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -OH, -CN, alquilo C_{1-3}, $-CH_2C(O)OCH_3$, -O(alquilo C_{1-3}), $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-3}), -NH(ciclopropilo), $-C(O)NH_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-3}), -NH(tetrahidropiranilo), hidroxipirrolidinilo, -O(piperidinilo), y piridinilo; o piridazinilo sustituido con =O. También se incluyen en esta realización compuestos en los que R^2 es

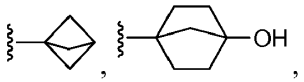


o

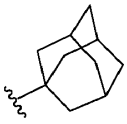


En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es (a) alquilo C_{1-6} sustituido con cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, y cicloalquilo C_{3-6}; (b) cicloalquilo C_{3-6} sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, hidroxialquilo C_{1-3}, $-CH_3$, $-CF_2H$, $-NH_2$, y $-C(O)OCH_2CH_3$; (c) oxetanilo, tetrahidropiranilo, o fluoro tetrahidropiranilo; (d) fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -CN, -O(alquilo C_{1-3}), hidroxialquilo C_{1-3}, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), pirazolilo, imidazolilo y metil tetrazolilo; o (e)

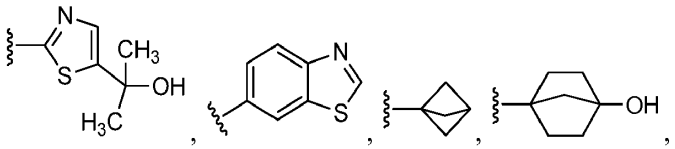




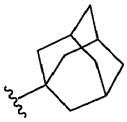
o



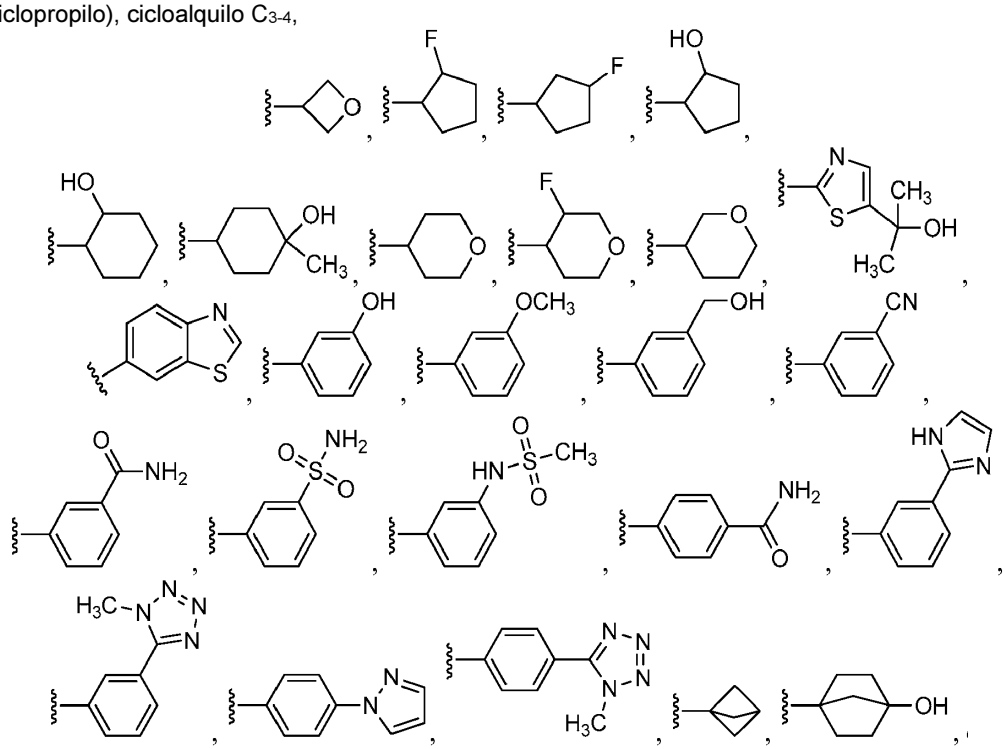
Se incluyen en esta realización compuestos en los que R^3 es (a) alquilo C_{1-5} sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, y ciclopropilo; (b) cicloalquilo C_{3-6} sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, hidroxialquilo C_{1-3}, $-CH_3$, $-CF_2H$, $-NH_2$, y $-C(O)OCH_2CH_3$; (c) oxetanilo, tetrahidropiranilo, o fluoro tetrahidropiranilo; (d) fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -CN, $-OCH_3$, hidroxialquilo C_{1-2}, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, pirazolilo, imidazolilo y metil tetrazolilo; o (e)



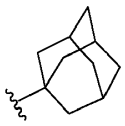
o



También se incluyen en esta realización compuestos en los que R^3 es alquilo C_{2-5}, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH(CH_3)CHFCH_3$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)$(ciclopropilo), cicloalquilo C_{3-4},



o



Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o sal farmacéuticamente del mismo, seleccionado de entre: 6-((5-ciano-2-piridinil)amino)-4-(((1S,2S)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropil)amino)-N-metilnicotinamida (1); 6-((5-ciano-2-piridinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (2); 6-((5-ciano-2-piridinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinamida (3); 6-((5-ciano-2-piridinil)amino)-4-(etilamino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (4); 6-((5-ciano-2-piridinil)amino)-4-(isopropilamino)-N-(trans-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (5); 6-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-((1R,4R)-4-(ciclopropilcarbamoil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (6); 6-((5-ciano-2-piridinil)amino)-N-(trans-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)carbamoil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (7); N-(1-acetil-4-piperidinil)-6-((5-ciano-2-piridinil)amino)-4-(isopropilamino)nicotinamida (8); N-(trans-4-acetamidociclohexil)-6-((5-ciano-2-piridinil)amino)-4-(isopropilamino)nicotinamida (9); 6-((5-ciano-2-piridinil)amino)-4-(ciclobutilamino)-N-(trans-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (10); N-((1R,4R)-4-acetamidociclohexil)-6-((5-cianopiridin-2-il)amino)-4-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (11); 6-((3-cloro-5-ciano-2-piridinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (12); 6-((3-cloro-5-ciano-2-piridinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)nicotinamida (13); 6-((3-cloro-5-ciano-2-piridinil)amino)-4-(ciclopropilamino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (14); N-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-6-((3-cloro-5-cianopiridin-2-il)amino)-4-(isopropilamino)nicotinamida (15); 6-((3-cloro-5-cianopiridin-2-il)amino)-4-(isopropilamino)-N-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (16); 6-((5-ciano-3-fluoro-2-piridinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (17); 6-((5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-(isopropilamino)-N-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (18); N-(trans-4-acetamidociclohexil)-6-((5-ciano-3-fluoro-2-piridinil)amino)-4-(isopropilamino)nicotinamida (19); N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(4-pirimidinilamino)nicotinamida (20); 4-(ciclopropilamino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(4-pirimidinilamino)nicotinamida (21); 6-((5-ciano-2-pirimidinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (22); 4-(ciclopropilamino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-((4-(3-piridinil)-1,3-tiazol-2-il)amino)nicotinamida (23); 6-((2-(ciclopropilamino)-4-pirimidinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (24); N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-((2-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-4-pirimidinil)amino)nicotinamida (25); N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-((2-(3-fluoro-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil)amino)-4-(isopropilamino)nicotinamida (26); y 6-((5-ciano-6-((3S)-3-hidroxi-1-pirrolidinil)-2-piridinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (27).

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de Fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de cinasa, incluyendo la modulación (especialmente inhibición) de IRAK-4, que comprende compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere además a métodos para tratar enfermedades asociadas con la modulación de cinasa, incluyendo la modulación de IRAK-4, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para preparar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona un método para tratar enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes e inflamatorias (o uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un huésped que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad (o uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a una paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, en la que la enfermedad es enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still del adulto, artritis

idiopática juvenil de aparición sistémica, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota, y artritis gotosa.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria o autoinmune (o uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades) que comprende administrar a una paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria o autoinmune (o uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades) en el que la enfermedad se selecciona entre Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de aparición sistémica, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota, y artritis gotosa.

Además, la presente invención proporciona un método para tratar una afección (o uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estas afecciones) que comprende administrar a una paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, en la que la afección se selecciona entre leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena aguda crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles, linfoma de linfocitos B, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, artritis psoriática, vasculitis múltiples, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia gravis, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (MS), rechazo al trasplante, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria del intestino, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedades de las aglutininas frías y calientes, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (HUS/TTP), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas, pénfigo vulgar y asma.

La presente invención también proporciona un método para tratar una artritis reumatoide (o uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide), que comprende administrar a una paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por TLR/IL-1 (o uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a una paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por TLR/IL-1 (o uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a una paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, en el que la enfermedad mediada por TLR/IL-1 es una enfermedad modulada por una cinasa seleccionada de IRAK-4.

La presente invención también proporciona un método para tratar enfermedades, que comprende administrar a una paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con otros agentes terapéuticos.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en terapia.

En otra realización, los compuestos de fórmula I se seleccionan de compuestos ilustrados o combinaciones de compuestos ilustrados u otras realizaciones del presente documento.

En otra realización son compuestos que tienen una CI_{50} <1000 nM en el ensayo de IRAK-4 descrito más adelante.

La presente invención puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o de los atributos esenciales de la misma. Esta invención incluye todas las combinaciones de aspectos y/o realizaciones preferidas de la invención que se señalan en el presente documento. Se entiende que cualesquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse conjuntamente con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales más preferidas. También debe entenderse que cada elemento individual de las realizaciones preferidas es su propia realización preferida independiente. Además, cualquier elemento de una

realización está destinado a combinarse con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

Descripción detallada de la invención

Las siguientes son definiciones de términos usados en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en el presente documento se aplica a ese grupo o término a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

Los compuestos de esta invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantiómeras y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención se incluyen en la presente invención. También pueden estar presentes en los compuestos muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Se conoce bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por la síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Se pretenden todas las formas quirales, (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma de isómero específica.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^3) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada caso diferente. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra un grupo que será sustituido con 0-2 R^3, entonces dicho grupo puede estar sustituido opcionalmente con hasta dos grupos R^3, y R^3 en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R^3. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables únicamente fueron permisibles si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en tal sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables únicamente fueron permisibles si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

En casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, todos los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados se considera que incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado N-óxido (N→O).

De acuerdo con una convención usada en la técnica, se usa

en las fórmulas estructurales en el presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o del sustituyente al núcleo o estructura principal.

Se usa un guion "-" que no estaba entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-CONH_2$ se une a través del átomo de carbono.

La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto que tiene 0, 1, 2, o más sustituyentes. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" incluye tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se define a continuación. Se entenderá por los expertos en la técnica, con respecto a cualquier grupo que contenía uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente impracticables, sintéticamente no viables y/o inherentemente inestables.

Como se usa en el presente documento, la expresión "al menos una entidad química" es intercambiable con el término "un compuesto".

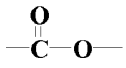
Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir tanto grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena ramificada o lineal. Por ejemplo, "alquileno C_{1-10} " (o alquileno), pretende incluir los grupos alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, y C_{10}. Además, por ejemplo, "alquilo C_1-C_6" representa alquilo que

tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser sin sustituir o con sustitución, de manera que se reemplazan uno o más de sus hidrógenos por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas hidrocarburo de configuración lineal o recta y que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C_{2-6}" (o alquenileno), pretende incluir los grupos alquenilo C_2, C_3, C_4, C_5, y C_6. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo, y similares.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C_{2-6}" (o alquinileno), pretende incluir los grupos alquinilo C_2, C_3, C_4, C_5, y C_6; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

Un experto en la técnica entenderá que, cuando se usa la designación "CO_2" en el presente documento, esto pretende incluir el grupo



.

Cuando el término "alquilo" se usa junto con otro grupo, tal como en "arilalquilo", esta unión define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquilo sustituido. Por ejemplo, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente donde al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. Por lo tanto, el término arilalquilo (C_{0-4}) incluye un alquilo inferior sustituido que tiene al menos un sustituyente arilo y también incluye un arilo directamente unido al otro grupo, es decir, arilalquilo (C_0). El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente donde al menos uno de los sustituyentes es heteroarilo.

Cuando se hace referencia a un grupo sustituido alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, o alquinileno, estos grupos están sustituidos con uno a tres sustituyentes como se ha definido anteriormente para los grupos de alquilo sustituidos.

El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno sustituido por alquilo o alquilo sustituido, según se define en el presente documento. Por ejemplo, el término "alcoxi" incluye el grupo -O-alquilo C_{1-6} tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, y similares. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de uno a cuatro carbonos.

Ha de apreciarse que las selecciones para todos los grupos, incluyendo, por ejemplo, alcoxi, tioalquilo, y aminoalquilo, se harán por un experto en el campo para proporcionar compuestos estables.

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquier o más hidrógenos en el átomo o grupo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado no se exceda. Cuando un sustituyente es oxo, o ceto, (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en los restos aromáticos. A menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes se nombran en la estructura principal. Por ejemplo, se entenderá que cuando (cicloalquil)alquilo se enumera como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura principal está en la porción alquilo. Los dobles enlaces del anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que están formados entre dos átomos en el anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N, o N=N).

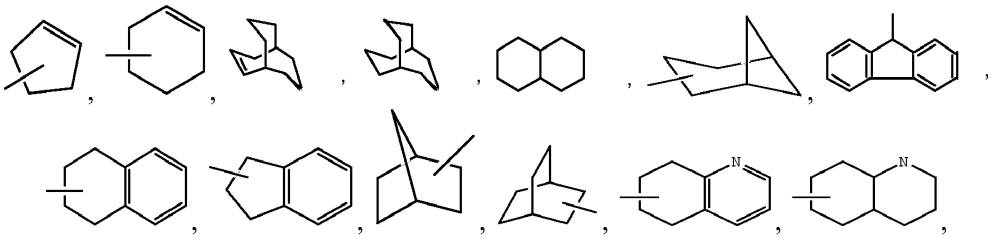
Las combinaciones de sustituyentes y/o variables únicamente fueron permisibles si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o estructura estable pretende implicar un compuesto que es lo suficientemente fuerte como para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción a un grado útil de pureza, y la posterior formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos enumerados en la presente no contengan un grupo N-halo, $S(O)_2H$, o S(O)H.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos, incluyendo sistemas anulares mono, bi o poli-cíclicos. Cicloalquilo C_{3-7} pretende incluir grupos cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6, y C_7. Los grupos cicloalquilo ilustrativos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, y similares. Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo estable 3, 4, 5, 6, o 7 monocíclico o bicíclico, o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o ser aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano,

[4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclodecano, [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo, y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, también se incluyen anillos puenteados en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]biciclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Un anillo puenteado aparece cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se aprecia que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo bicíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como grupos fenilo y naftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido.

Por consiguiente, en los compuestos de Fórmula (I), el término "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclooctilo, etc., así como los siguientes sistemas anulares:



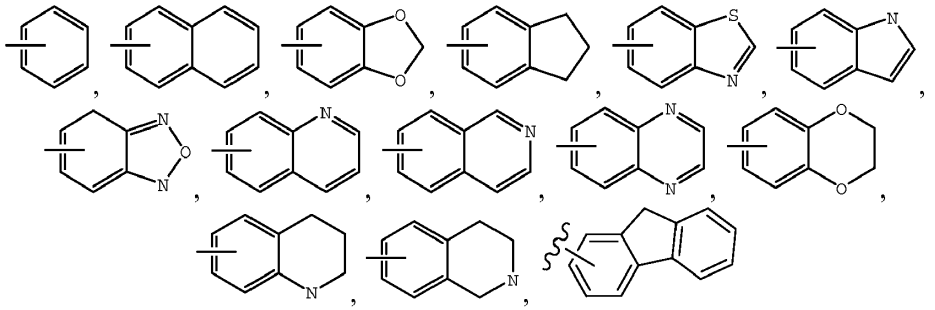
y similares, que, opcionalmente, pueden estar sustituidos en cualquier átomo disponible del anillo o anillos. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y

El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término "haloalquilo" significa un alquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalquilo" incluye mono, bi y trifluorometilo.

El término "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye OCF_3.

Por lo tanto, los ejemplos de grupos arilo incluyen:

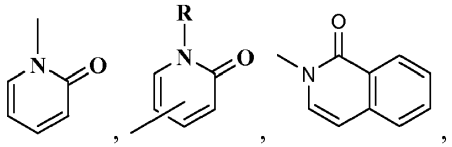


(fluorenilo) y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible. Un grupo arilo preferido es fenilo opcionalmente sustituido.

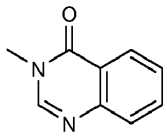
Las expresiones "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterocíclico", o "heterociclilo" pueden usarse de forma intercambiable y se refieren a grupos monocíclicos de 3 a 7 miembros, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros, y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros, sustituidos y sin sustituir, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), teniendo dicho anillo que contiene el heteroátomo preferiblemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, y N. Cada anillo de tal grupo contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos, y adicionalmente, con la condición de que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los anillos condensados que completan los grupos

bicíclicos y tricíclicos pueden contener únicamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. El grupo heterociclo puede estar unido en cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible. El término "heterociclo" incluye grupos "heteroarilo". Según la valencia lo permita, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está adicionalmente opcionalmente sustituido con =O (oxo).

Los grupos heterociclilo monocíclicos ilustrativos incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranoílo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 1-piridonilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo y similares. Los grupos heterociclo bicíclicos ilustrativos incluyen quinuclidinilo. Los grupos heterociclilo monocíclicos adicionales incluyen



y



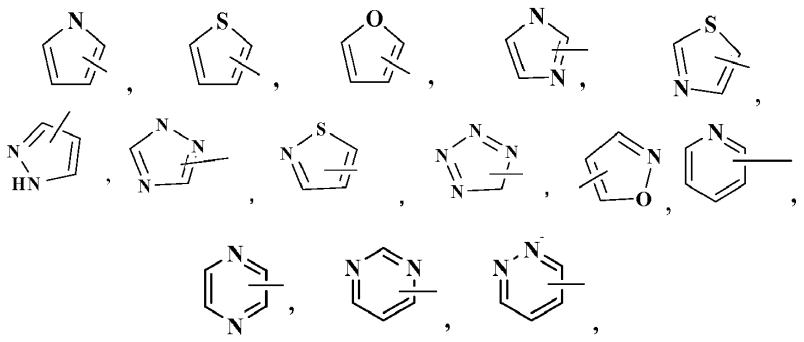
El término "heteroarilo" se refiere a grupos aromáticos sustituidos y sin sustituir monocíclicos de 5 o 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros, y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferiblemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos, y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos o tricíclicos pueden tener únicamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido en cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. Según lo permita la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está adicionalmente opcionalmente sustituido con =O (oxo).

Los grupos heteroarilo monocíclicos ilustrativos incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

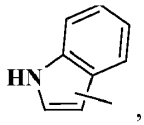
Los grupos heteroarilo bicíclicos ilustrativos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y similares.

Los grupos heteroarilo tricíclicos ilustrativos incluyen carbazolilo, benzindolilo, fenantrollinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

En los compuestos de Fórmula (I), los grupos heteroarilo preferidos incluyen



y



y similares, que pueden estar sustituidos opcionalmente en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

A menos que se indique otra cosa, cuando se hace referencia a un arilo nombrado específicamente (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, y morfolinilo) o heteroarilo (por ejemplo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, y furilo), la referencia pretende incluir anillos que tengan de 0 a 3, preferiblemente de 0 a 2, sustituyentes seleccionados entre los que se han enumerado anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según sea apropiado.

El término "carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado en el que todos los átomos de todos los anillos son carbono. Por lo tanto, el término incluye anillos cicloalquilo y arilo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos en el anillo, aún más normalmente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Los ejemplos de carbociclos mono y bicíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo y naftilo. El anillo carbocíclico puede estar sustituido, en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan entre los que se han enumerado anteriormente para los grupos cicloalquilo y arilo.

El término "heteroátomos" deberá incluir oxígeno, azufre y nitrógeno.

Cuando se usa el término "insaturado" en el presente documento para referirse a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar completamente insaturado o parcialmente insaturado.

A lo largo de toda la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos, pueden escogerse por un experto en el campo para proporcionar restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la preparación de compuestos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en forma libre (sin ionización) o pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. A menos que se indique otra cosa, la referencia a un compuesto de invención se entenderá que incluye referencia a la forma libre y a sales del mismo. El término "sal(es)" representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, el término "sal(es) puede incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (I), contiene tanto un resto básico, tal como una amina o un anillo de piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como un ácido carboxílico. Las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables) se prefieren, tales como, por ejemplo, sales de metales y amina aceptables en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o la actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación y, por lo tanto, se contemplan dentro del alcance de la invención. Las sales de los compuestos de la Fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipita, o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácidos a modo de ejemplo incluyen acetatos (tal como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con hidrogenobromuro), yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tal como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tal como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales de bario, cinc, y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como trialquilaminas tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, *N*,*N*′-dibenciletilendiamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, diciclohexilamina o amidas farmacéuticamente aceptables similares y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico

pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros. Las sales preferidas incluyen sales monoclorhidrato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato o nitrato.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcional a una razonable relación beneficio/riesgo.

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto precursor se modifica haciendo ácido o sales de bases de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternarias del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, e isetiónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada o ácido en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya divulgación se incorpora por la presente por referencia.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, ya sea en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los estereoisómeros pueden incluir compuestos que son isómeros ópticos a través de la posesión de uno o más átomos quirales, así como compuestos que son isómeros ópticos en virtud de una rotación limitada alrededor de uno o más enlaces (atropisómeros). La definición de compuestos de acuerdo con la invención incluye todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Muy particularmente incluye las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas se pueden resolver mediante métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener a partir de los racematos a partir de los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, la formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido de la cristalización.

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en el lugar del reactivo no marcado empleado de otra manera.

También se contemplan profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término "profármaco" representa un compuesto que, tras la administración a un sujeto, experimenta una conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la Fórmula (I), y/o una sal y/o solvato del mismo. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto para Fórmula (I)) es un profármaco dentro del alcance y el espíritu de la invención. Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al ser hidrolizados en el cuerpo para compuestos Fórmula (I) *per se*. Tales profármacos se administran preferiblemente por vía oral, dado que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Se puede usar la administración parenteral cuando el éster *per se* está activo, o en aquellos casos en los que se produce hidrólisis en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de Fórmula (I) incluyen alquilbencilo C_{1-6}, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcoxicarboniloxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables utilizados ya conocidos, por ejemplo, en la técnica de la penicilina y la cefalosporina. Dichos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véase:

a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), y Widder, K. et al., eds., Methods en Enzymology, 112: 309-396, Academic Press (1985);
b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, págs. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991); y
c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992),

cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

Los compuestos de la Fórmula (I) y sales de los mismos pueden existir en su forma tautomérica, en la que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas, y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reorganizan en consecuencia. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que pueden existir, están incluidas dentro de la invención. Además, los compuestos de la invención pueden tener isómeros *trans* y *cis*.

También debe entenderse que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) también están relacionados con el alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención modulan la actividad cinasa, incluyendo la modulación de IRAK-4. Otros tipos de actividad cinasa que pueden modularse por los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, la familia Pelle/IRAK y mutantes de los mismos.

Por consiguiente, los compuestos de Fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la modulación de la actividad cinasa, y particularmente la inhibición selectiva de la actividad de IRAK-4 o la inhibición de IRAK y otras cinasas de la familia Pelle. Dichas afecciones incluyen enfermedades asociadas al receptor de la familia TLR/IL-1 en las que los niveles de citocinas se modulan como consecuencia de la señalización intracelular. Además, los compuestos de Fórmula (I) tienen una selectividad ventajosa para la actividad de IRAK-4, preferiblemente de al menos 20 veces a más de 1.000 veces más selectiva.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" incluyen el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir o retrasar la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que lo tiene; (B) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) lograr una reducción total o parcial de los síntomas o la patología, y/o aliviar, mejorar, disminuir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

En vista de su actividad como inhibidores selectivos IRAK-4, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a los receptores de la familia TLR/IL-1, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunes tales como enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; enfermedades autoinflamatorias incluyendo CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de aparición sistémica, gota, artritis gotosa; enfermedades metabólicas, incluyendo diabetes de tipo 2, aterosclerosis, infarto de miocardio; trastornos óseos destructivos, tales como enfermedad de resorción ósea, osteoartritis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales como leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena aguda crónica; trastornos angiogénicos tales como trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas, tales como sepsis, choque séptico, y Shigellosis; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, enfermedades oncológicas y víricas tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, e infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, respectivamente.

Más particularmente, las afecciones o enfermedades específicas que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de linfocitos β pancreáticos; enfermedades caracterizadas por infiltración de neutrófilos

masiva; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazo de aloinjertos, fiebre y mialgias debido a infección, caquexia secundaria a infección, formación de queloides, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico y Shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas incluyendo infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o neoplasia, y herpes; ictus, isquemia miocárdica, isquemia en ataques cardíacos por accidente cerebrovascular, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardiaca y renal, trombosis, hipertrofia cardiaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas a prostaglandina endoperoxidasa sindasa-2, y pénfigo vulgar. Los métodos preferidos de tratamiento son aquellos en los que la afección se selecciona entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, y pénfigo vulgar. Como alternativa, los métodos preferidos de tratamiento son aquellos en los que la afección se selecciona entre lesión por reperfusión de la isquemia, incluyendo lesión por reperfusión isquémica cerebral derivada de ictus y lesión por reperfusión isquémica cardiaca producida por infarto de miocardio. Otro método preferido de tratamiento es uno en el que la afección es mieloma múltiple.

Además, los inhibidores de cinasa de la presente invención inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como prostaglandina endoperoxina sintasa-2 (PGHS-2), también denominada como ciclooxigenasa-2 (COX-2), IL-1, IL- 6, IL-18, quimiocinas. Por consiguiente, las afecciones asociadas a IRAK-4 adicionales incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tales como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer, dolor dental y dolor por artritis. Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar infecciones víricas veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, pero sin limitación, virus de la anemia infecciosa equina; o infecciones por retrovirus, incluyendo el virus de inmunodeficiencia felina, el virus de inmunodeficiencia bovina y el virus de inmunodeficiencia canina.

Cuando se usan las expresiones "enfermedad asociada a IRAK-4" o "enfermedad o trastorno asociado a IRAK-4" en el presente documento, cada una pretende incluir todas las afecciones identificadas anteriormente como si se repitieran en longitud, así como cualquier otra afección que se vea afectada por la actividad de cinasa IRAK-4.

Por lo tanto, la presente invención proporciona métodos para tratar tales afecciones, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo. Se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea eficaz cuando se administra en solitario o en combinación para inhibir IRAK-4 y/o tratar enfermedades.

Los métodos de tratamiento de las afecciones asociadas a la cinasa IRAK-4 pueden comprender administrar compuestos de fórmula (I) en solitario o en combinación entre sí y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de tales afecciones. Por consiguiente, la "cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada que es eficaz para inhibir IRAK-4 y/o tratar enfermedades asociadas a IRAK-4.

Los ejemplos de tales agentes terapéuticos diferentes incluyen corticosteroides, rolipram, calfostina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (CSAID), Interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxispergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivíricos, tales como abacavir; agentes antiproliferativos, tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); antipalúdicos, tales como hidroxicloroquina; fármacos citotóxicos tales como azatriprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor soluble de TNF, y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.

Los anteriores agentes terapéuticos, cuando se emplean junto con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en *Physicians' Desk Reference* (PDR) o como se determina de otro modo por un experto en la técnica. En los métodos de la presente invención, dichos otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar las afecciones asociadas a la cinasa IRAK-4, incluyendo las enfermedades mediadas por el receptor de la familia TLR y IL-1, como se ha descrito anteriormente.

Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, saporíferos, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las que se conocen

bien en la técnica de la formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores que están dentro del alcance de los expertos en la técnica. Estos incluyen sin limitación el tipo y la naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que se ha de administrar la composición que contiene el agente; la ruta de administración prevista de la composición; y, la indicación terapéutica a la que se dirige. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semisólidas. Tales vehículos pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, estando incluidos dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversas razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la técnica. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, y los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles, tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª Edición (1985), que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad de un tratamiento específico del sitio o de la cantidad de fármaco a administrar. Generalmente se prefiere la administración tópica para enfermedades relacionadas con la piel, y se prefiere un tratamiento sistemático para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otros modos de administración. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar por vía, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas que incluyen jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o ungüentos; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal tal como por pulverización por inhalación; por vía tópica, tal como en forma de crema o pomada; por vía rectal, tal como en forma de supositorios; o liposomal. Se pueden administrar formulaciones de unidades de dosificación que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Los compuestos se pueden administrar en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada puede conseguirse con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones a modo de ejemplo para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones a modo de ejemplo para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para dar volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes saporíferos, tales como los conocidos en la técnico; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía oral mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, preparados por compresión o liofilizados. Las composiciones a modo de ejemplo pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se pueden incluir en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para facilitar la adhesión a la mucosa, tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tal como copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). También se pueden añadir lubricantes, emolientes, saporíferos, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso

Las composiciones a modo de ejemplo para administración por aerosol nasal o por inhalación incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la absorción y/o la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.

Las composiciones a modo de ejemplo para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes apropiados no tóxicos, parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Los ejemplos de composiciones para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención puede determinarse por un experto en la técnica, e incluye cantidades de dosificación a modo de ejemplo para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg de peso corporal del compuesto activo por día, que pueden administrarse en una única dosis o en forma de dosis divididas individuales, tales como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específica y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular pueden variarse y dependerán de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de dicho compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección en particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, mucho más preferiblemente especies de mamíferos tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Por lo tanto, cuando se usa en el presente documento el término "paciente", este término pretende incluir todos los sujetos, mucho más preferiblemente especies de mamíferos que se ven afectadas por la mediación de los niveles enzimáticos de IRAK-4.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayo de inhibición de IRAK4

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 µl preparado a partir de 15 µl de adiciones de enzima y sustratos (péptido fluoresceinado y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,2, $MgCl_2$ 10 mM, Brij 35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se inició mediante la combinación de IRAK4 con sustratos y compuestos de ensayo. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min, y se terminó añadiendo 45 µl de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación electroforética del sustrato fluorescente y el producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con ninguna reacción de control enzimática para una inhibición del 100 % y reacciones con sólo vehículo para una inhibición del 0 %. Las concentraciones finales de reactivos en los ensayos son ATP, 500 µM; péptido FL-IPTSPITTTYFFFKKK 1,5 µM; IRAK4, 0,6 nM; y DMSO, 1,6 %.

Ensayo de IL-6 inducido por TLR2 de PBMC

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre humana que contenían el EDTA anticoagulante (2,5 mM) por centrifugación sobre un gradiente de FICOLL®. Las PBMC (250000 células/pocillo) se cultivaron en medio de ensayo (RPMI con FCS inactivado con calor al 10 %) con compuestos durante 30 minutos a 37 ºC en una incubadora de CO_2 al 5 %. Después del pretratamiento con los compuestos, las células se estimularon durante 5 horas con 10 µg/ml de ácido lipoteicoico (Invivogen, San Diego, CA), un agonista de TLR2. Al final del cultivo, las placas se centrifugaron a 1800 rpm durante 10 minutos para sedimentar las células. Se recogieron los sobrenadantes y se analizaron para determinar los niveles de IL-6 mediante ELISA (BD Biosciences, San Jose, CA).

La siguiente tabla enumera los valores de CI_{50} de IRAK4 y los valores de CI_{50} o EC_{50} de células para los siguientes ejemplos de esta invención medidos en el Ensayo de Inhibición de IRAK4 y en el Ensayo de IL-6 inducido por TLMC2 de PBMC. Los compuestos de la presente invención, como se ilustran en los siguientes ejemplos, mostraron valores de inhibición de IRAK CI_{50} inferiores a 0,06 µM.

Datos de inhibición de IRAK4

Ejemplo N.º	IRAK4 CI_{50} (µM)	CI_{50} de células (o *EC_{50}) (µM)
1	0,0539	0,550
2	0,0020	0,453
3	0,0148	0,789
4	0,0103	0,454
85	0,0036	0,062*
86	0,0048	0,349*
87	0,0035	0,197*
88	0,0054	0,266*
5	0,0056	0,588
6	0,0055	0,648
7	0,0104	0,800

8	0,0307	0,433
9	0,0074	0,116
10	0,0142	0,593
11	0,0111	0,320
12	0,0019	0,050
13	0,0021	0,420
14	0,0018	0,043
15	0,0052	0,245
16	0,0063	0,212
17	0,0096	0,382
18	0,0034	0,137
19	0,0048	0,378
20	0,0117	0,647
21	0,0133	0,331
22	0,0053	0,342
23	0,0233	0,032
24	0,0110	0,312
25	0,0099	0,372
26	0,0048	0,139
27	0,0060	0,133
28	0,0015	0,270
29	0,0012	0,111
30	0,0094	0,163*
31	0,0046	0,170*
32	0,0125	0,199*
89	0,0145	0,491 *
90	0,0035	0,243*
91	0,0043	0,178*
92	0,0127	0,269*
93	0,0175	0,394*
94	0,0121	0,391*
95	0,0071	0,501 *
96	0,0112	1,550
97	0,0053	0,418
98	0,0075	0,690
99	0,0042	0,475
100	0,0174	0,308*
101	0,0056	0,380*
102	0,0041	0,071*
103	0,0053	0,195*
104	0,0086	0,199*
105	0,0055	0,336*
106	0,0168	0,433*
107	0,0091	0,757*
108	0,0087	0,368*
109	0,0137	0,350*
110	0,0157	0,705*
111	0,0118	0,653*
112	0,0110	0,087*

113	0,0170	0,558*
114	0,0023	0,056*
115	0,0045	0,065*
116	0,0028	0,130*
33	0,0100	0,149*
34	0,0061	0,122*
35	0,0126	0,350*
36	0,0033	0,049*
37	0,0040	0,095*
38	0,0045	0,453*
39	0,0038	0,100*
40	0,0064	0,161*
41	0,0199	0,160*
42	0,0147	0,329*
43	0,0107	0,169*
44	0,0078	0,393*
45	0,0075	0,712
46	0,0169	0,206*
47	0,0019	0,069
48	0,0093	0,369
49	0,0031	0,164
50	0,0094	0,085
51	0,0046	0,099
52	0,0069	0,074
53	0,0081	0,517*
54	0,0059	0,126
55	0,0050	0,027
56	0,0050	0,041
57	0,0018	0,068*
58	0,0104	0,191
59	0,0074	0,060
60	0,0067	0,052
117	0,0038	0,202*
118	0,0046	0,172*
119	0,0105	0,736*
120	0,0126	0,379*
121	0,0066	0,049*
122	0,0033	0,056*
123	0,0035	0,045*
124	0,0057	0,098*
125	0,0036	0,085*
126	0,0029	0,083*
127	0,0153	0,254*
128	0,0046	0,224*
129	0,0159	0,398*
130	0,0040	0,089*
131	0,0106	0,137*
132	0,0130	0,862*
133	0,0032	0,085*

134	0,0052	0,203*
135	0,0060	0,129*
136	0,0033	0,063*
137	0,0041	0,072*
138	0,0035	0,108*
139	0,0060	0,114*
140	0,0073	0,241 *
141	0,0099	0,412*
142	0,0012	0,093*
143	0,0029	0,126*
144	0,0078	0,393*
61	0,0084	0,184
62	0,0017	0,052*
63	0,0038	0,092*
64	0,0031	0,448
65	0,0029	0,156*
66	0,0038	0,063*
67	0,0072	0,457*
68	0,0027	0,165
69	0,0018	0,619
70	0,0032	0,091 *
71	0,0028	0,394*
72	0,0104	0,246*
73	0,0015	0,132*
74	0,0027	0,084*
75	0,0014	0,054*
76	0,0064	0,107*
77	0,0078	0,216*
78	0,0037	0,064*
79	0,0030	0,494*
80	0,0070	0,335*
81	0,0071	0,096*
82	0,0030	0,105*
83	0,0073	0,771 *
84	0,0015	0,138*
145	0,0043	0,275*
146	0,0085	0,509*
147	0,0124	0,439*
148	0,0034	0,111*
149	0,0030	0,193*
150	0,0014	0,062*
151	0,0033	0,187*
152	0,0053	0,260*
153	0,0056	0,439*
154	0,0052	0,529*
155	0,0043	0,309*
156	0,0086	0,124*
157	0,0020	0,071*
158	0,0023	0,102*

159	0,0058	0,130*
160	0,0098	0,846*
161	0,0155	0,303*
162	0,0026	0,330*
163	0,0102	0,459*
164	0,0080	0,174*
165	0,0113	0,279*
166	0,0082	0,202*
167	0,0130	0,638*
168	0,0061	0,122*

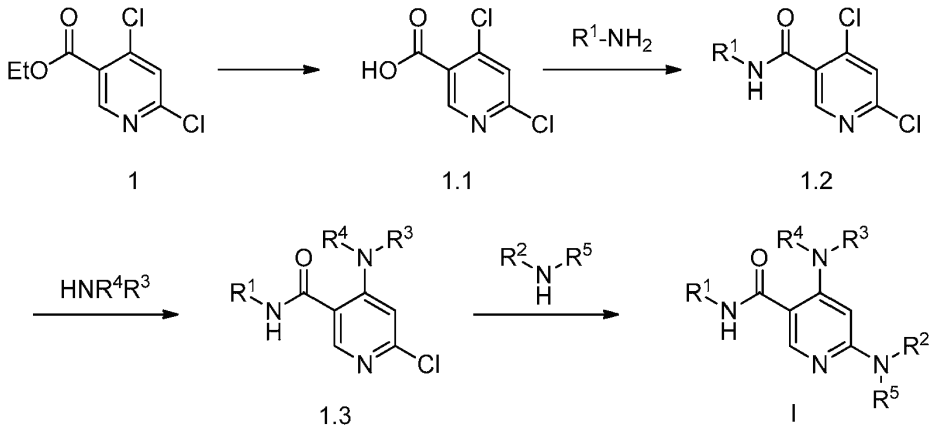
MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de varias maneras bien conocidas por un experto en la técnica de LA síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos según se aprecia por los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan por la presente en su totalidad por referencia.

Las reacciones y técnicas descritas en esta sección se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, se debe entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de tratamiento, se eligen para ser las condiciones estándar para esa reacción, que debe reconocerse fácilmente por un experto en la técnica. Se entiende por un experto en la técnica de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y entonces se deben usar métodos alternativos. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro para obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Un informe autorizado que describe las muchas alternativas para el profesional capacitado es Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Wiley and Sons (1999)).

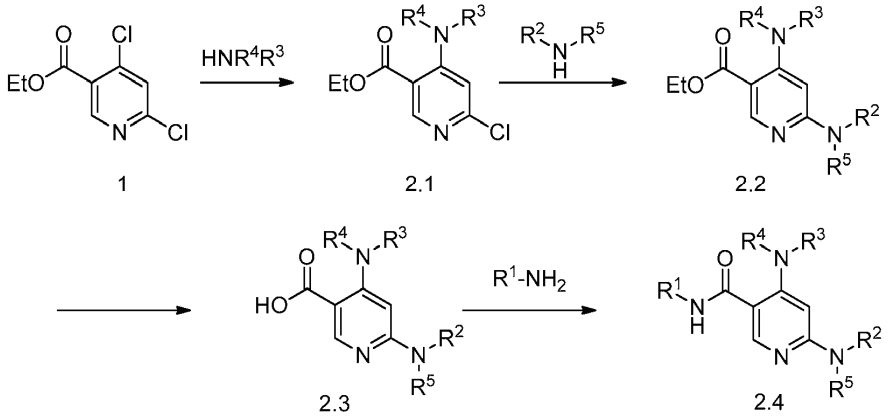
Los compuestos de la Fórmula general (I) pueden prepararse de acuerdo con el método descrito en el Esquema 1. La hidrólisis del éster (1) para dar el ácido 1.1 seguido de reacción con una amina usando las condiciones de formación de enlace amida convencionales puede proporcionar la dicloro amida 1.2. El desplazamiento selectivo del cloruro C4 por reacción con una amina puede proporcionar el producto mono-cloro 1.3. La reacción de 1,3 con un nucleófilo apropiado, tal como una amina, en presencia de un catalizador, tal como paladio, puede proporcionar los compuestos de fórmula general I.

Esquema 1



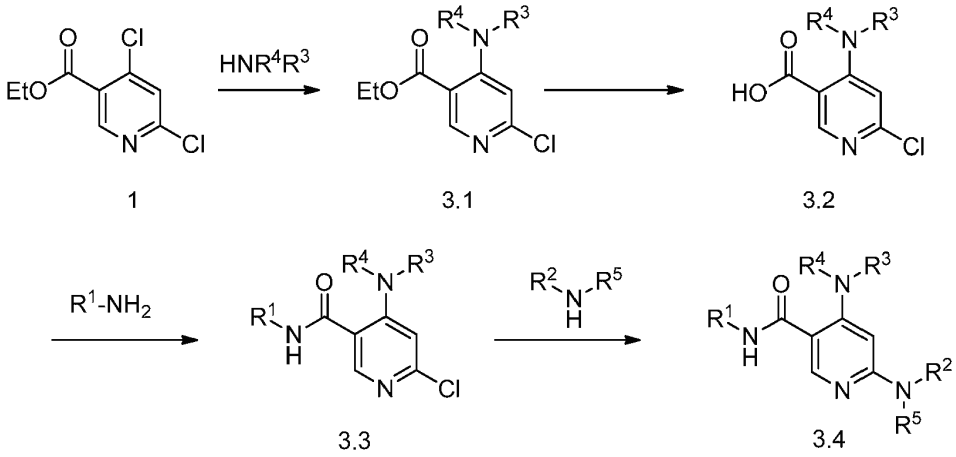
Como alternativa, el orden de las reacciones puede modificarse para cambiar la síntesis general para permitir variaciones en diferentes posiciones de la molécula en diferentes fases de la preparación. Por ejemplo, en el Esquema 2, el cloruro 1 puede hacerse reaccionar con una amina en primer lugar para formar el éster mono-clorado 2.1. La reacción posterior con otra amina, en presencia de un catalizador de metal o térmicamente en presencia de ácido, puede formar el intermedio disustituido 2.2. La hidrólisis del éster para dar el ácido 2.3 seguido de formación de enlace amida puede proporcionar el análogo final 2.4.

Esquema 2



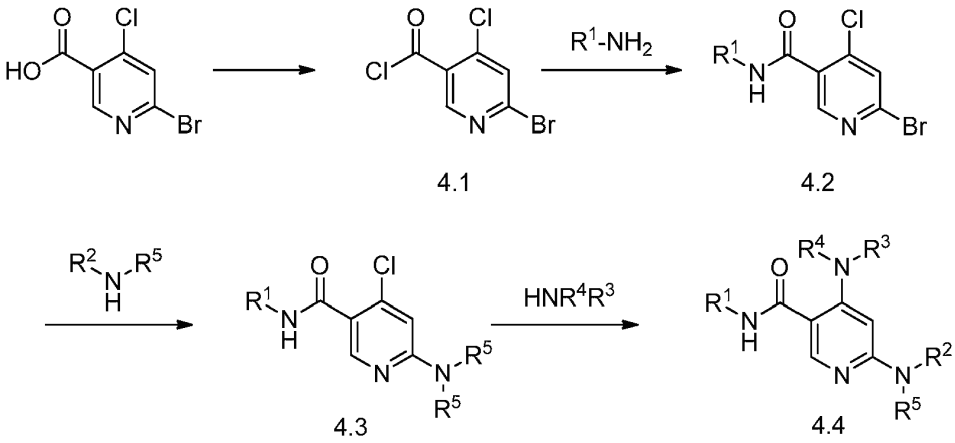
Una variación adicional en el orden de sustitución se muestra en el Esquema 3. En primer lugar, la reacción del dicloruro con una amina puede proporcionar el compuesto 3.1. La hidrólisis del éster con una base, tal como NaOH o KOH, puede proporcionar el ácido 3.2. Este ácido se puede hacer reaccionar con una amina usando un condiciones de reacción de formación de enlace amida estándar, tales como HOBt, EDC y DIPEA, en un disolvente apropiado para formar la amida 3.3, similar a la amida 1.,3 en el Esquema 1. El posterior acoplamiento de aril amina o heteroaril amina en presencia de un catalizador metálico tal como paladio, puede proporcionar el compuesto final 3.4.

Esquema 3



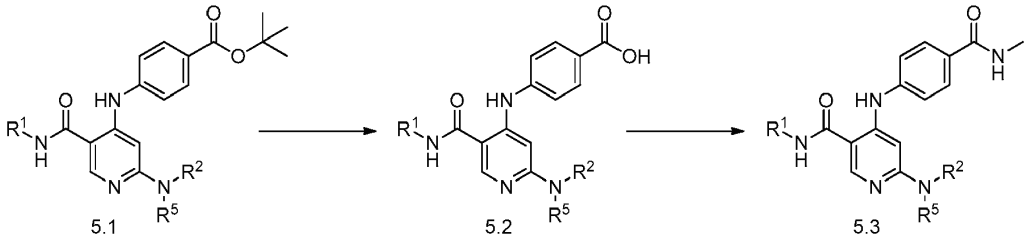
Otra variación implica la síntesis de un núcleo de piridina halogenado diferencialmente para permitir la variación del sustituyente HNR^3R^4 en la última fase de la síntesis. Puede hacerse reaccionar acido 6-bromo-4-coronicotínico con un reactivo de halogenación, tal como cloruro de oxalilo, para proporcionar el cloruro de ácido 4.1. Este puede hacerse reaccionar adicionalmente con una amina en presencia de una base, tal como DIPEA o TEA, en un disolvente apropiado, tal como DCM, para proporcionar la amida 4.2. La amida 4.2 puede hacerse reaccionar con otra amina en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3 o K_2CO_3 y un catalizador de metal, tal como Pd, en un disolvente para proporcionar el compuesto 4.3. Finalmente, el compuesto 4.3 puede hacerse reaccionar con una amina en presencia de una base a temperatura elevada para proporcionar el compuesto 4.4.

Esquema 4



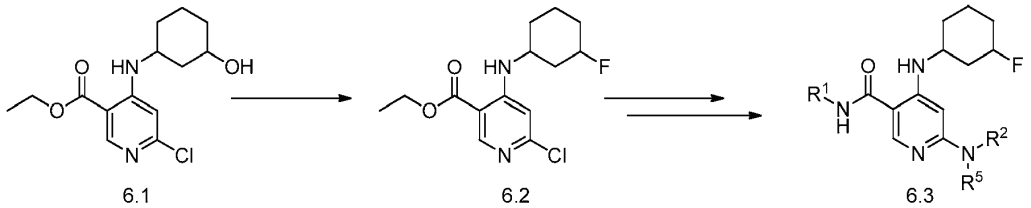
También debe observarse, y ser obvio para los expertos en la técnica, que son posibles las manipulaciones sintéticas de los grupos R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 incorporados. Se muestra un ejemplo ilustrativo en el Esquema 5. El éster butílico incorporado en el compuesto 5.1 puede convertirse en el ácido 5.2 tras el tratamiento con un ácido, tal como TFA, en un disolvente apropiado, tal como DCM. La reacción adicional de 5.2 con una amina en presencia de reactivos de formación de enlace amida puede proporcionar compuestos tales como 5.3. Debe ser obvio para los expertos en la técnica que pueden estar presentes otras funcionalidades distintas de un carboxilato para la posterior funcionalización. Por ejemplo, los grupos nitro pueden convertirse fácilmente en aminas y funcionalizarse posteriormente, y los halógenos pueden convertirse fácilmente en aril aminas o nitrilos.

Esquema 5



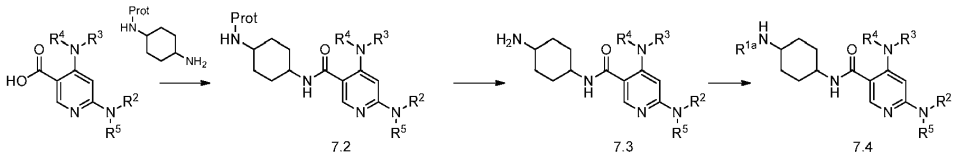
Se describe otra variación de la química en el Esquema 5 en el Esquema 6. Los grupos alquilo pueden funcionalizarse, como en el alcohol 6.1, y después transformarse posteriormente a través de manipulaciones químicas estándar en compuestos tales como el análogo fluoro 6.2. La conversión posterior del éster en el ácido y después el acoplamiento amida y amina en el cloruro de piridina restante puede proporcionar análogos tales como 6.3. Debe ser obvio para un experto en la técnica que estas transformaciones no se limitan al ejemplo mostrado y pueden aplicarse a diversos sustratos químicos para proporcionar los compuestos deseados.

Esquema 6



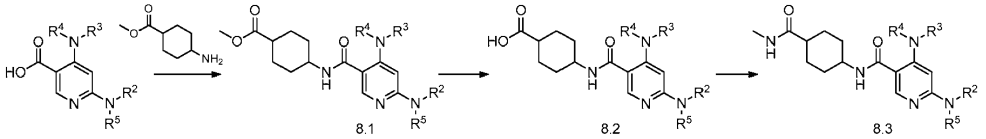
Además, pueden hacerse variaciones en el grupo R^1 a través de la funcionalización después de la incorporación en la estructura piridina. Por ejemplo, en el Esquema 7, una amina protegida apropiadamente se acopla al ácido de piridina a través de condiciones de formación de enlace amida estándar para formar 7.2. El compuesto 7.2 puede desprotegerse para revelar la amina 7.3 que puede hacerse reaccionar con diversos reactivos (ácidos, cloruros de ácido, cloruros de sulfonilo, isocianatos, aldehídos, etc.) para formar los compuestos de fórmula general 7.4.

Esquema 7



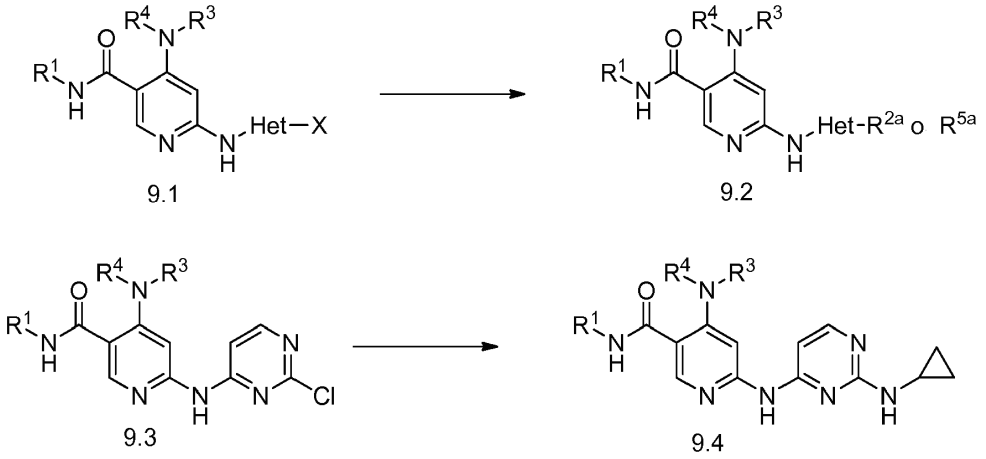
De forma análoga, un amino éster sustituido puede acoplarse al núcleo de ácido de piridina para formar el éster 8.1 que puede saponificarse para dar el ácido 8.2. La reacción posterior con aminas en las condiciones de reacción de formación de enlace amida puede formar los compuestos 8.3.

Esquema 8



La sustitución en R^2 o R^5 puede realizarse a través de los métodos descritos en el Esquema 9. La preparación de un precursor funcionalizado apropiadamente, tal como el compuesto 9.1, y la reacción con diversos reactivos, tales como aminas, compañeros de acoplamiento cruzado de arilo, y cianuro, pueden formar los compuestos de la fórmula 9.2. Por ejemplo, el compuesto 9.3 puede convertirse en el compuesto 9.4 a través de la reacción con una amina a temperatura elevada.

Esquema 9



Ejemplos

La preparación de compuestos de Fórmula (I), y los intermedios utilizados en la preparación de compuestos de Fórmula (I), se pueden preparar usando los procedimientos mostrados en los siguientes Ejemplos y procedimientos relacionados. Los métodos y condiciones utilizados en estos ejemplos, y los compuestos reales preparados en estos Ejemplos, no pretenden ser limitantes, sino que pretenden demostrar cómo se pueden preparar los compuestos de Fórmula (I). Los materiales de partida y los reactivos utilizados en estos ejemplos, cuando no se prepararon mediante un procedimiento descrito en el presente documento, están generalmente disponibles en el mercado, o se describen en la bibliografía química, o pueden prepararse utilizando procedimientos descritos en la bibliografía química.

En los Ejemplos dados, la expresión "se secó y se concentró" generalmente se refiere a un secado de una solución en un disolvente orgánico sobre sulfato sódico o sulfato de magnesio, seguido de filtración y eliminación del disolvente del filtrado (generalmente una presión reducida y una temperatura adecuada a la estabilidad del material que se está preparando). La cromatografía en columna se realizó con cartuchos precargados de gel de sílice utilizando un aparato de cromatografía de presión media Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o la mezcla de disolvente indicada. Se realizó un análisis por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) preparativa se realizó utilizando una columna de fase inversa (Waters SunFire C_{18}, Waters XBridge C_{18}, PHENOMENEX® Axia C_{18}, YMC S5 ODS, o similares) de un tamaño apropiado a la cantidad de material que se está separando, generalmente eluyendo con un gradiente de concentración en aumento de metanol o acetonitrilo en agua, que también contiene ácido trifluoroacético al 0,05 % o al 0,1 % o acetato amónico 10 mM, a una velocidad de

elución adecuada para el tamaño de la columna y la separación que se ha de conseguir. Los nombres químicos se determinaron usando ChemDraw Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Se usan las siguientes abreviaturas:

ACN	= acetonitrilo
salmuera	= cloruro sódico acuoso sódico
DAST	= trifluoruro de (dietilamino)azufre
DCM	= diclorometano
DEA	= dietilamina
DIPEA	= *N,N*-diisopropiletilamina
DMF	= *N,N*-dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
EDC	= clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EtOAc	= acetato de etilo
HATU	= hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOBT	= 1-hidroxibenzotriazol hidrato
LCMS	= Cromatografía líquida-Espectrometría de masas
MeOH	= metanol
MTBE	= metil *t*-butil éter
$NaHCO_3$ (ac.)	= bicarbonato sódico acuoso saturado
n-BuLi	= n-butil litio
NH_4OAc	= acetato amónico
$Pd_2(dba)_3$	= tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio
ta	= temperatura ambiente (generalmente aproximadamente 20-25 ºC)
TBAF	= fluoruro de tetrabutilamonio
TEA	= trietilamina
TFA	= ácido trifluoroacético
THF	= tetrahidrofurano

Condiciones de HPLC:

A: XBridge Phenyl (150 x 4,6 mm), 3,5 µ; Disolvente A = ACN al 5 %:H<2<O al 95 %:TFA al 0,05 % pH = 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %:H<2<O al 5 %:TFA al 0,05 % pH = 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min; Caudal: 1,0 µl/min.

B: SunFire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 µ; Disolvente A = ACN al 5 %:H<2<O al 95 %:TFA al 0,05 % pH = 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %:H<2<O al 5 %:TFA al 0,05 % pH = 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 30 min.

C: Eclipse XDB C18 (150 x 4,6 mm) 5 µ; Disolvente A = NH_4OAc 20 mM en agua; Disolvente B = ACN; gradiente B al 0-100 % durante 20 min; Caudal = 1,0 ml/min.

D: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %:H_2O al 90 %:TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %:H_2O al 10 %:TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % en 2 min.

E: SunFire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 µ; Disolvente A = ACN al 5 %:H<2<O al 95 %:TFA al 0,05 % pH = 2,5; Disolvente B = ACN al 95 %:H<2<O al 5 %:TFA al 0,05 % pH = 2,5; gradiente B al 0-100 % durante 15 min.

F: Ascentis Express C18 (4,6 x 50)mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 5 :agua 95 %:NH_4OAc 10 mM; Disolvente B = ACN al 95 %:agua al 5 %:NH4OAc 10 mM, gradiente B al 0-100 % durante 4 min; Caudal = 4 ml/min. Temp. columna = 45 ºC.

G: BEH C18 (2,1 x 50) mm, 1,7 µm; Disolvente A = ACN al 5 %: agua al 95 %:NH_4OAc 10 mM; Disolvente B = ACN al 95 %: agua al 5 %:NH4OAc 10 mM.gradiente B al 0-100 % durante 4 min; Caudal = 1,1 ml/min. Temp. columna = 45 ºC.

H: CHIRALCEL®-OJ-H (250 x 4,6 x 5,0 µ), CO_2-3,0 g (70 %), co-disolvente 30 % (0,5 % de DEA en metanol).

I: Quiral-OD-H (250 x 4,6) mm 5 µ Fase Móvil A: 0,2 DEA en n-hexano(85); Fase Móvil B: Etanol(15); Flujo: 1,0 ml/min.

J: XBridge Fenil (4,6 x 150 mm) 3,5 µ Fase Móvil A: NH_4HCO_3 10 mM pH 9,5 ajustada usando dil. NH_3; Fase Móvil B: Metanol; Caudal: 1 ml/min.

K: SunFire C18 (4,6 x 150) m 3,5 µ Fase Móvil A: 0,05 % TFA en agua: acetonitrilo: 95:05; Fase Móvil B: Acetonitrilo: TFA al 0,05 % en agua: 95:05 flujo: 1 ml\min de tiempo % B de gradiente B al 0-100 % durante 18 min.

L: XBridge (150 x 4,6 mm) 3,5 µ SC/749 Tampón: TFA al 0,05 % en Agua pH 2,5 Fase Móvil A: Tampón:Acetonitrilo (95:5) Fase Móvil B: Acetonitrilo:Tampón (95:5); Flujo:1,0 ml\min % de B 100 tiempo (min) 15,

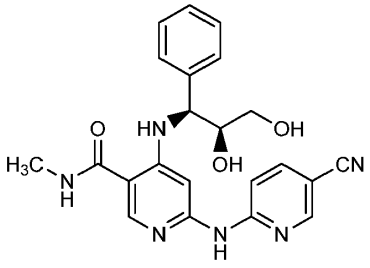
M: SunFire C18(150 x 4,6 mm) 3,5 µ, Tampón: TFA al 0,05 % en agua pH justada con 2,5 usando Dil. Disolvente de amoniaco A: tampón: Acetonitrilo (95:5), Disolvente B: Acetonitrilo: Tampón (95:5).

N: CHIRALPAK® -1A(250 x 4,6 mm) 5 µ CO_2-3,0 g(70 %), co-disolvente-30 % Fase Móvil A: DEA al 0,5 % en metanol.

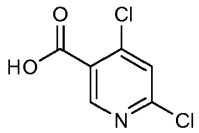
O: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm: Fase Móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Fase Móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después un mantenimiento de 0,75 minutos al 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min.

Ejemplo 1

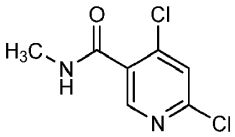
6-((5-Ciano-2-piridinil)amino)-4-(((1S,2S)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropil)amino)-N-metilnicotinamida



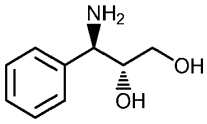
(1)



Etapa 1: Síntesis de ácido 4,6-dicloronicotínico: Se agitó 4,6-dicloronicotinato de etilo en etanol (20 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió hidróxido de litio y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La capa acuosa se recogió y se acidificó a pH 3-4 usando ácido cítrico. La mezcla se dejó en agitación durante 10 min en un baño de hielo el producto precipitado se filtró y se secó al vacío para formar el compuesto.



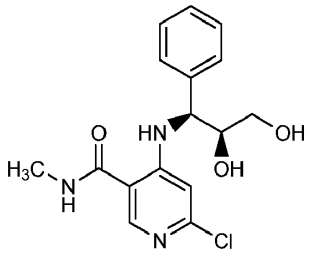
Etapa 2: Síntesis de 4,6-dicloro-N-metilnicotinamida: A una solución agitada de ácido 4,6-dicloronicotínico (2) (10 g, 1 equiv.) en DCM (100 ml), se le añadió DMF (cantidad catalítica) a 0 ºC. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de oxalilo (14 ml, 3 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min y después se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar el exceso de cloruro de oxalilo, se disolvió de nuevo en DCM (50 ml) y se enfrió a -20 ºC. A la mezcla de reacción se le añadió en porciones metil amina y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua seguido de una solución de $NaHCO_3$. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto deseado, 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamida. LC/MS: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %:H_2O al 90 %:TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %:H_2O al 10 %:TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % en 2 min (3 min de tiempo de realización); tiempo de retención: 0,874 min; LCMS (ES-API), *m/z* 205 (M+H).



Etapa 3: Síntesis de ((2S,3S)-3-feniloxiran-2-il)metanol: Se disolvió (-)-DIPT (0,524 g, 0,075 equiv.) en DCM (250 ml) y se enfrió a -30 ºC. Se añadieron secuencialmente tamices moleculares (1,6 g), isopropóxido de titanio (IV) (0,437 ml, 0,05 equiv.) e hidroperóxido de *t*-butilo (TBHP en decano) (5,78 ml, 2 equiv.). La mezcla se dejó en agitación durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió (E)-3-fenilprop-2-en-1-ol (4 g, 1 equiv.) en DCM (10 ml) y se agitó durante 3 h a -30 ºC. La reacción se interrumpió con 8 ml de una solución acuosa NaOH al 10 % seguido de una solución de salmuera. La mezcla de reacción se dejó calentar a 10 ºC y se agitó durante 10 min a 10 ºC. A la mezcla de reacción se le añadieron sulfato sódico anhidro (2 g) y CELITE® (2 g) y se agitó durante 50 min más. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE®. El residuo se lavó con éter y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo:éter de pet. como eluyente para proporcionar ((2S,3S)-3-feniloxiran-2-il)metanol. ^1H RMN: 400 MHz, $CDCl_3$: δ 1,19-1,29 (m, 1H), 4,33 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,34-6,41 (m, 1H), 6,61-6,65 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 4H).

Etapa 4: Síntesis de (2R, 3R)-3-amino-3-fenilpropano-1,2-diol: A una solución de ((2S,3S)-3-feniloxiran-2-il)metanol (0,5 g, 1 equiv.) en 2-propanol (5 ml) se le añadió NH_4OH acuoso (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 84 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se destiló

azeotrópicamente con tolueno (3 x 30 ml) para proporcionar (2R,3R)-3-amino-3-fenilpropano-1,2-diol. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

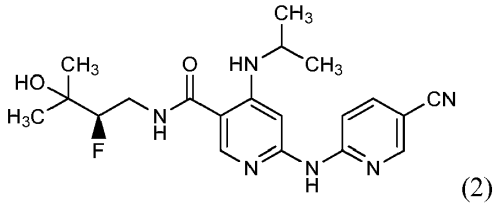


Etapa 5: Una mezcla de 4,6-dicloro-N-metilnicotinamida (410 mg, 2 mmol), (2S,3S)-3-amino-3-fenilpropano-1,2-diol (502 mg, 3 mmol) y DIPEA (419 µl, 2,4 mmol) en DMA (2 ml) se agitó a 110 ºC durante 6 h. El recipiente se dejó enfriar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se separó entre acetato de etilo y solución a pH 4. La porción orgánica se lavó con una solución a pH 4 (2 x) y las porciones acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución al 10 % de cloruro de litio y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar 6-cloro-4-((1S,2S)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropilamino)-N-metilnicotinamida que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,23 (1 H, s), 7,40-7,47 (2 H, m), 7,33-7,40 (2 H, m), 7,26-7,33 (1 H, m), 6,46 (1 H, s), 4,72 (1 H, d, J = 4,18 Hz), 3,89-4,14 (1 H, m), 3,44 (2 H, d, J = 5,72 Hz), 2,92 (3 H, s).

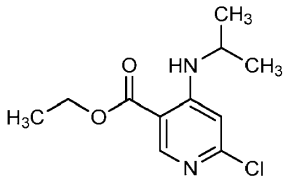
Etapa 6: Una mezcla de 6-cloro-4-((1S,2S)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropilamino)-N-metilnicotinamida (20 mg, 0,060 mmol), CuI (5,67 mg, 0,030 mmol), Cs_2CO_3 (116 mg, 0,357 mmol) y 6-aminonicotinonitrilo (21,3 mg, 0,18 mmol) en un vial de 1 dram con NMP (500 µl) se roció con argón durante 5 minutos, se añadieron Xantphos (6,89 mg, 0,012 mmol) y bis(dibencilidenoactona)paladio (7 mg, 0,012 mmol) y después se cargó argón en el vial. El recipiente se calentó a 140 ºC durante 3 horas, después de lo cual el análisis por LCMS indicó la finalización de la reacción. El contenido se diluyó en metanol y el material deseado se aisló a través de HPLC preparativa (2,1 mg, rendimiento del 8 %). LCMS: M+H = 419,2; TR de HPLC 5,65 min, Condición A; ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,56 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,21 Hz, 2H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,11-7,24 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,73-4, 85 (m, 1H), 3,81-4,07 (m, 1H), 3,26-3,43 (m, 2H), 2,85 (s, 3H).

Ejemplo 2

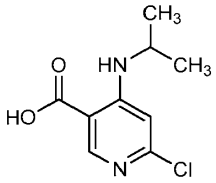
6-((5-Ciano-2-piridinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



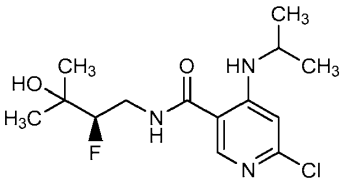
(2)



Etapa 1: Síntesis de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo: A una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (1 g, 1 equiv.) en DMA (5 ml) se le añadieron DIPEA (3,97 ml, 5 equiv.) y propan-2-amina (0,5 g, 2 equiv.). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice (EtOAC:éter de pet. como eluyente) para proporcionar 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (0,4 g, rendimiento el 36 %). LC/MS: Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,8 µ; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % en 2 min; tiempo de retención: 0,90 min; LCMS (ES-API), *m/z* 243,7 (M+H).



Etapa 2: A una solución de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (7 g, 28,8 mmol) en EtOH (70 ml) se le añadieron agua (30 ml) y LiOH (2,1 g, 87 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, se concentró y se acidificó con HCl 1,5 N. Los sólidos resultantes se recogieron y se secaron para proporcionar ácido 6-cloro-4-)isopropilamino)nicótico (5,3 g, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: M+H = 215,3; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,32 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

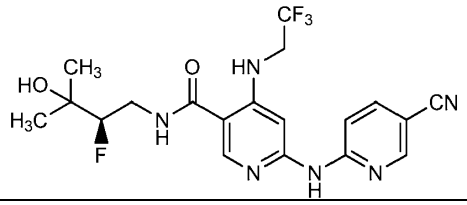
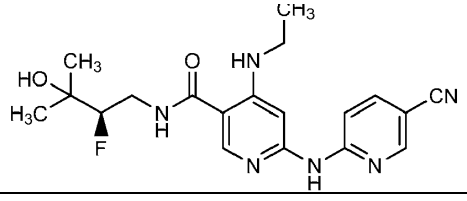


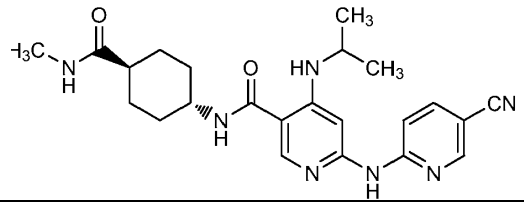
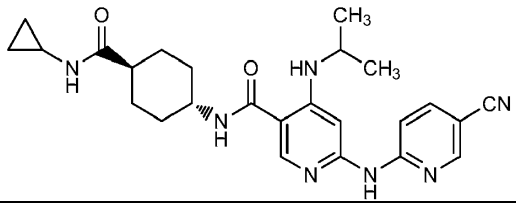
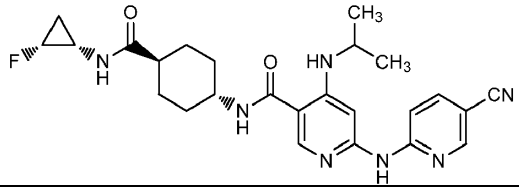
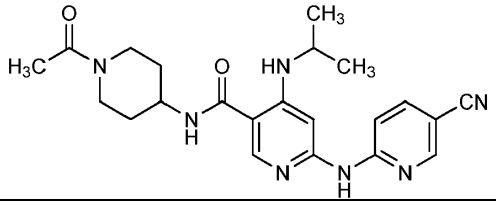
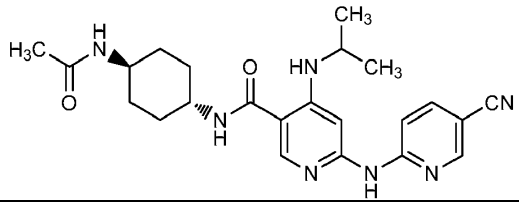
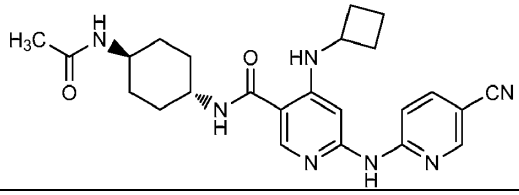
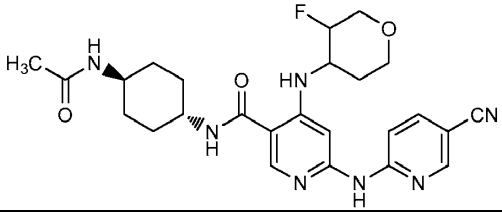
Etapa 3: A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (2,9 g, 13,51 mmol) en DMF se le añadieron sucesivamente (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (1,637 g, 13,51 mmol), HATU (6,16 g, 16,21 mmol), DIPEA (9,44 ml, 54,0 mmol) y se continuó la agitación durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3 x). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró al vacío para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó a través de cromatografía en columna (acetato de etilo al 10-40 %/éter de pet.) para proporcionar (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (2,8 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS: 318,1 (M+H): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,44 (d a, J = 10,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,64 (m 2H), 3,42 (m, 1H), 1,16 (m, 12H).

Etapa 4: Se recogió (R)-6-Cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (150 mg, 0,472 mmol) en un tubo cerrado herméticamente junto con Xantphos (137 mg, 0,236 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (56,2 mg, 0,472 mmol) y Na_2CO_3 (150 mg, 1,416 mmol) en dioxina (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y se añadió $Pd_2(dba)_3$ (216 mg, 0,236 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se pasó a través de un pequeño lecho de CELITE® con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando metanol al 10 % en cloroformo usando combiflash (columna de 24 g) seguido de la purificación final por HPLC preparativa para proporcionar (R)-6-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (42 mg, rendimiento del 21 %). LCMS: 318,1 (M+H): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,26-4,44 (m, 1H), 3,57-3,75 (m, 2H), 3,40 (M, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

Los Ejemplos de la tabla a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 1 y 2, sustituyendo, cuando fue apropiado, las aminas alternativas en la secuencia sintética.

Tabla 1

Ej. N.º	Estructura	tr HPLC (min)	Cond. HPLC	LCMS (M+H)$^+$
3		6,68	A	441,2
4		5,08	M	387,2

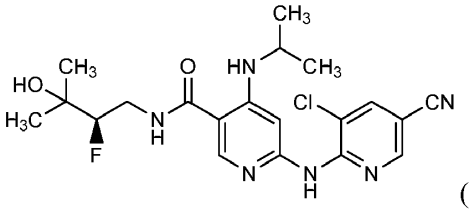
5		1,38	G	434,1
6		1,48	B	462,2
7		1,49	B	480,2
8		1,40	G	422,1
9		1,35	G	436,3
10		1,41	G	448,3
11		1,17	G	496,3

6-((5-ciano-2-piridinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinamida (3); 6-((5-ciano-2-piridinil)amino)-4-(etilamino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (4);6-((5-ciano-2-piridinil)amino)-4-(isopropilamino)-N-(trans-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (5);6-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-((1R,4R)-4-(ciclopropilcarbamoil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (6); 6-((5-ciano-2-piridinil)amino)-N-(trans-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)carbamoil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (7); N-(1-acetil-4-piperidinil)-6-((5-ciano-2-piridinil)amino)-4-(isopropilamino)nicotinamida (8); N-(trans-4-acetamidociclohexil)-6-((5-ciano-2-piridinil)amino)-4-(isopropilamino)nicotinamida (9); 6-((5-ciano-2-piridinil)amino)-4-(ciclobutilamino)-N-(trans-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (10); N-((1R,4R)-4-acetamidociclohexil)-6-((5-cianopiridin-2-il)amino)-4-

(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (11).

Ejemplo 12

6-((3-Cloro-5-ciano-2-piridinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida

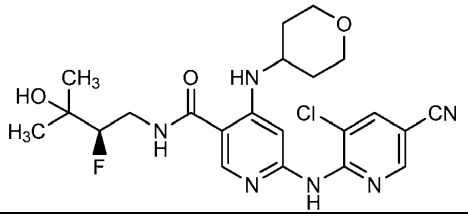
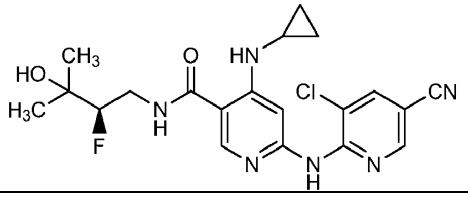
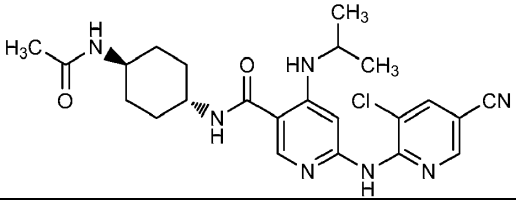
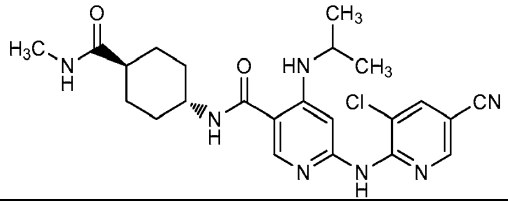


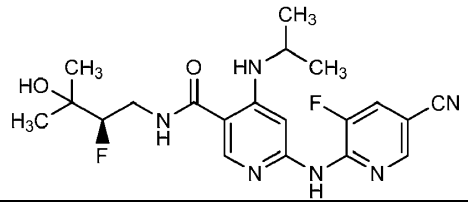
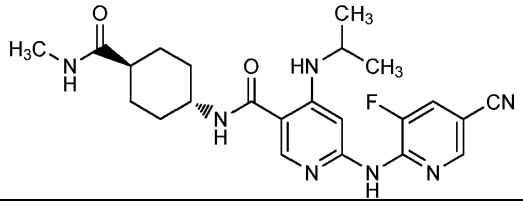
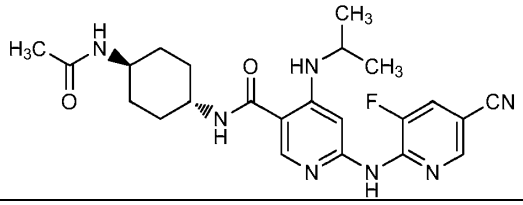
(12)

Se recogió (R)-6-Cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (25 mg, 0,08 mmol) en dioxano (2,5 ml) y a éste se le añadió 6-amino-5-cloronicotinonitrilo (24,16 mg, 0,16 mmol) junto con Xantphos (23 mg, 0,039 mmol), Na_2CO_3 (25 mg, 0,24 mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min, después se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (45,5 mg, 0,039 mmol) y se desgasificó adicionalmente durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 20 minutos y después a 140 ºC durante 20 minutos. La purificación por HPLC preparativa proporcionó (R)-6-((3-cloro-5-cianopiridin-2-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (2 mg, rendimiento del 5 %). LCMS: 435,2 (M+H): ^{1}H RMN (500 MHz, 1:1 MeOD:$CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,45 (ddd, J = 10, 50 Hz, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).

Los Ejemplos de la tabla a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 12, sustituyendo, cuando fue apropiado, las aminas alternativas en la secuencia sintética.

Tabla 2

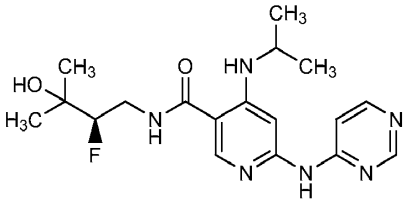
Ej. N.º	Estructura	tr HPLC (min)	Cond. HPLC	LCMS $(M+H)^+$
13		9,62	K	476,6 (M+)
14		1,60	G	470,2
15		1,59	G	470,2
16		1,57	G	470,2

17		1,78	G	419,2
18		1,47	G	454,2
19		1,43	G	454,0

6-((3-cloro-5-ciano-2-piridinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)nicotinamida (13); 6-((3-cloro-5-ciano-2-piridinil)amino)-4-(ciclopropilamino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (14); N-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-6-((3-cloro-5-cianopiridin-2-il)amino)-4-(isopropilamino)nicotinamida (15); 6-((3-cloro-5-cianopiridin-2-il)amino)-4-(isopropilamino)-N-((1R,4R)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (16); 6-((5-ciano-3-fluoro-2-piridinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (17); 6-((5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-(isopropilamino)-N-((1R,4R)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (18); N-(trans-4-acetamidociclohexil)-6-((5-ciano-3-fluoro-2-piridinil)amino)-4-(isopropilamino)nicotinamida (19).

Ejemplo 20

N-((2R)-2-Fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(4-pirimidinilamino)nicotinamida

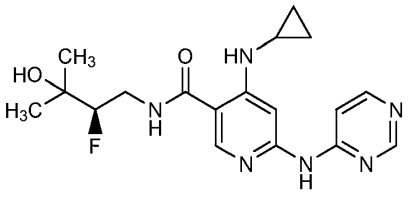


(20)

El Ejemplo 20 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Ejemplo 2. TR de HPLC 9,54 min, Condiciones A. LCMS 377,3 (M+H).

Ejemplo 21

4-(Ciclopropilamino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(4-pirimidinilamino)nicotinamida

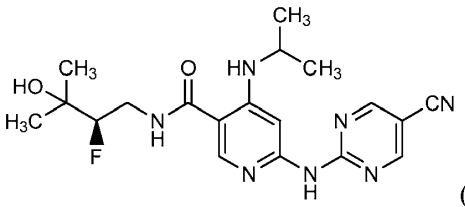


(21)

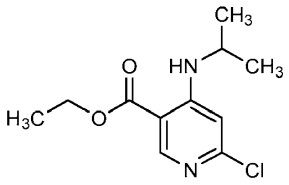
El Ejemplo 21 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Ejemplo 2. TR de HPLC 4,32 min, Condiciones E. LCMS 375,2 (M+H).

Ejemplo 22

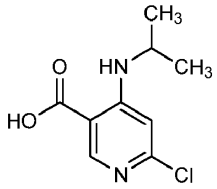
6-((5-Ciano-2-pirimidinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



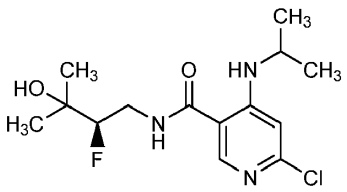
(22)



Etapa 1: Síntesis de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo: A una solución de 4,6-dicloronicotinato de éter (10 g, 45 mmol) en DMA (40 ml) se le añadieron propan-2-amina (5,3 g, 91 mmol) y DIPEA (31,7 ml, 182 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE y se lavó con agua (3 x). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice (EtOAc 10 %:éter de pet. como eluyente) para proporcionar el 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (8,3 g, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido cristalino. LCMS *m/z* 243,7 (M+H); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,29 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).



Etapa 2: Se sintetizó 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (7 g, 28,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 2, etapa 2.



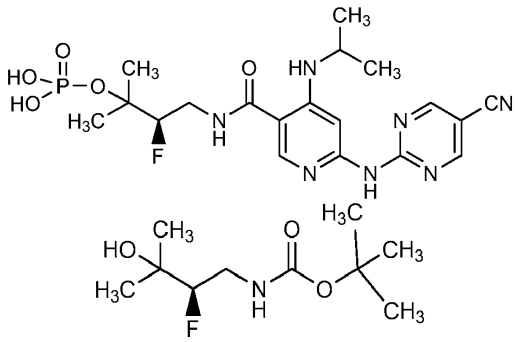
Etapa 3: Se sintetizó ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (2,9 g, 13,51 mmol) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 2, etapa 3.

Etapa 4: En un matraz de fondo redondo de 100 ml se tomaron (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (10 g, 31,5 mmol) y 2-aminopirimidina-5-carbonitrilo (4,54 g, 37,8 mmol) en DMA (125 ml) y la suspensión se purgó por burbujeo de nitrógeno a través de la suspensión. Cada vez se añadió secuencialmente $Pd_2(dba)_3$ (0,360 g, 0,393 mmol), Xantphos (0,455 g, 0,787 mmol) y K_2CO_3 (8,70 g, 62,9 mmol) en una porción mientras que el procedo de purga continuó. Después de la adición, la purga se continuó durante 5 min más, la aguja se eliminó posteriormente de la aguja de la solución (manteniendo la reacción en una atmósfera de nitrógeno) y el matraz de reacción se sumergió directamente en un baño de aceite precalentado a 135 ºC durante 1 h. El matraz de reacción se retiró del baño de calentamiento y la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron al vacío y los sólidos resultantes se purificaron a través de cromatografía en columna (EtOAc al 100 % después MeOH 10 %/CH_2Cl_2). Después, las fracciones que contenían el producto se combinaron con dos realizaciones de reacción adicionales (escala de 10 g y 5 g) y se calentaron a reflujo acetona durante 2 h. La suspensión se enfrió, se filtró y se aclaró con acetona para proporcionar el producto puro en forma de un sólido de color blanco después del secado (18,5 g, rendimiento del 58 %). LCMS *mlz* 402 $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,57 (s a, 1H), 8,53-

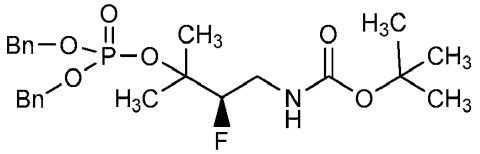
8,40 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,84-3,59 (m, 2H), 3,46-3,25 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,21-1,11 (m, 6H).

Preparación de clorhidrato de 6-((5-ciano-2-pirimidinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida: A una suspensión de 6-((5-ciano-2-pirimidinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (100 mg, 0,249 mmol) en acetona (3 ml) se le añadió HCl (1,2 equivalentes, 4 N en dioxano). Los sólidos se llevaron a la solución y la sal comenzó a precipitar después de unos pocos segundos de agitación. La agitación se continuó durante 20 minutos más y los sólidos se filtraron, se recogieron y se secaron a alto vacío para proporcionar clorhidrato de 6-((5-ciano-2-pirimidinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (90 mg, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,87 (s a, 1H), 9,22-9,04 (m, 4H), 8,48 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,00-3,99 (m, 1H), 3,81-3,61 (m, 3H), 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,16 (dd, J = 5,9, 1,3 Hz, 6H).

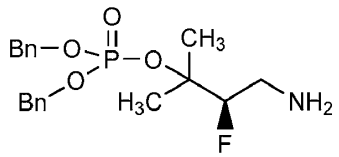
Profármaco de fosfato de 6-((5-ciano-2-pirimidinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



Etapa 1: A una solución de (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (10 g, 83 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió TEA (23,01 ml, 165 mmol) y seguido de la adición gota a gota de BOC_2O (21,08 ml, 91 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se repartió entre agua (100 ml) y DCM (100 ml), y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), una solución 1,5 N de HCl (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (16,2 g, rendimiento del 89 %) en forma de un aceite incoloro espeso. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,93 (t, J = 5,27 Hz, 1 H), 4,68-4,73 (m, 1 H), 4,06-4,24 (m, 1 H), 3,35-3,43 (m, 1 H), 2,99-3,12 (m, 1 H), 1,37-1,42 (m, 9 H), 1,08-1,12 (m, 6 H).

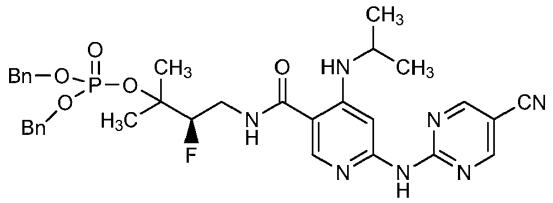


Etapa 2: A una solución de (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (1,9 g, 8,59 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió dibencilo diisopropilfosforamidita (4,33 ml, 12,88 mmol) seguido de la adición de 1H-tetrazol (1,203 g, 17,17 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió a 0 ºC y se añadió H_2O_2 (1,422 ml, 17,17 mmol), y la reacción se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con una solución saturada de metabisulfato sódico (30 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó sobre gel de sílice eluyendo AE al 10 % en DCM para proporcionar (3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-2-fluoro-3-metilbutil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (2,5 g, rendimiento del 61 %) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,33-7,42 (m, 9 H), 7,08 (t, J = 5,52 Hz, 1 H), 4,99-5,04 (m, 4 H), 4,35-4,52 (m, 1 H), 3,35-3,44 (m, 1 H), 3,05-3,15 (m, 1 H), 1,35-1,51 (m, 15 H); LCMS; (M+H) 482,0.



Etapa 3: A una solución agitada de (3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-2-fluoro-3-metilbutil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (1,6 g, 3,32 mmol) en DCM (3 ml) a 0 ºC se le añadió HCl (15 ml, 60,0 mmol, 4M en dioxano) y se agitó durante 30 min a 0 ºC. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM. Se añadió amoniaco acuoso y las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar fosfato de

(R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-il dibencilo (1,2 g, 3,15 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,21-7,43 (m, 11 H), 4,94-5,04 (m, 4 H), 4,44-4,65 (m, 1 H), 3,57-3,74 (m, 2 H), 3,44-3,54 (m, 1 H), 2,66-3,04 (m, 2 H), 1,39-1,52 (m, 6 H); LCMS (M+H) 382,2.

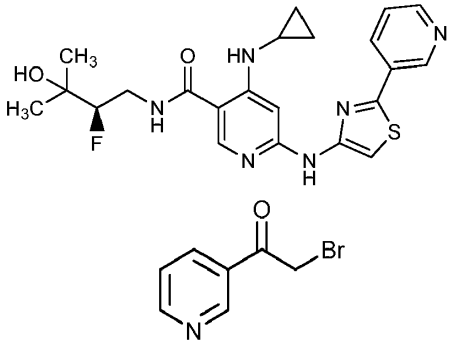


Etapa 4: A una solución de ácido 6-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-(isopropilamino)nicotínico (220 mg, 0,738 mmol) y fosfato de (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-il dibencilo (366 mg, 0,959 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió DIPEA (0,386 ml, 2,213 mmol) y HATU (561 mg, 1,475 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (6 ml) y los sólidos resultantes se agitaron durante 5 min y después se filtraron. Los sólidos se lavaron con hexano (10 ml) y éter (15 ml) y después se secaron. El material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Peso en bruto: 190 mg, rendimiento del 30 %. LCMS (M+H) 661,8.

Etapa 5: A una solución de (4-(6-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-fluoro-2-metilbutan-2-il)fosfato de (R)-dibencilo (120 mg, 0,181 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) se le añadió una solución de TFA (2,79 ml, 36,3 mmol) en 10 ml de DCE y la mezcla resultante se agitó a 35 ºC durante 5 h. La reacción se concentró al vacío a 35 ºC y después se codestiló con tolueno (dos veces) y $CHCl_3$ (dos veces) y se purificó por HPLC prep. para obtener dihidrogenofosfato de (R)-4-(6-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ilo (30 mg, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,98 (s, 3 H), 8,54-8,58 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 4,50-4,66 (m, 1 H), 3,51-3,72 (m, 5 H), 1,45 (s, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,24 (d, J = 6,02 Hz, 6 H); LCMS (M+H) 482,2.

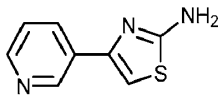
Ejemplo 23

4-(Ciclopropilamino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-((4-(3-piridinil)-1,3-tiazol-2-il)amino)nicotinamida



(23)

Etapa 1: Síntesis de 2-bromo-1-(piridin-3-il)etanona: Una solución de 1-(piridin-3-il)etanona (4,2 g, 1 equiv.) en HBr al 33 % en CH_3COOH (37 ml) se calentó a 70 ºC durante 5 min. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota Br_2 (1,8 ml, 1,1 equiv.) en HBr al 45 % (5 ml, 34,7 mmol) a 70 ºC y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió gradualmente a temperatura ambiente mientras precipitaba el producto. El producto se filtró y se recristalizó usando MeOH-hexano (1:1) para obtener 2-bromo-1-(piridin-3-il)etanona (5,6 g, rendimiento del 81 %). LC/MS: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %:H_2O al 90 %:NH_4OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %:H_2O al 10 %:NH_4COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min (3,2 min de tiempo de realización); tiempo de retención: 1,13 min; LCMS (ES-API), *mlz* 202 (M+H).



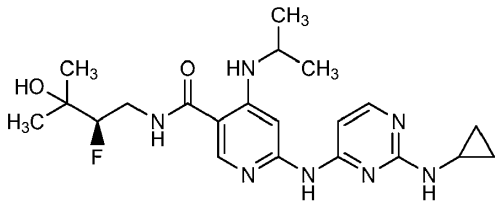
Etapa 2: Síntesis de 4-(piridin-3-il)tiazol-2-amina: A una solución de 2-bromo-1-(piridin-3-il)etanona (2 g, 1 equiv.) en etanol (18,46 ml), se le añadió tiourea (0,543 g, 0,7 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a 4 ºC. En el enfriamiento, el producto precipitó en la forma de sal dibromhidrato. El material obtenido se filtró y se secó. Se disolvió sal dibromhidrato de 4-(piridin-3-il)tiazol-2-amina en agua caliente (11 ml) y se agitó durante 5 min, a esta solución acuosa de hidróxido de amonio (17 ml) se le añadió y se agitó. El producto deseado precipitó lentamente (sólido de color

amarillo) que se filtró y se secó al vacío para proporcionar 4-(piridin-3-il)tiazol-2-amina 2 g, rendimiento del 56 %). LCMS *mlz* 178,01 (M+H); ^{1}H RMN 400 MHz, CD_3OD: δ 8,96 (d, J = 0,80 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 1,60, 4,80 Hz, 1H), 8,19-8,22 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,05 (s, 1H).

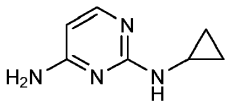
Etapa 3: Ejemplo 23 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Ejemplo 2. TR de HPLC 8,32 min, Condiciones C. LCMS 457,2 (M+H).

Ejemplo 24

6-((2-(Ciclopropilamino)-4-pirimidinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



(24)

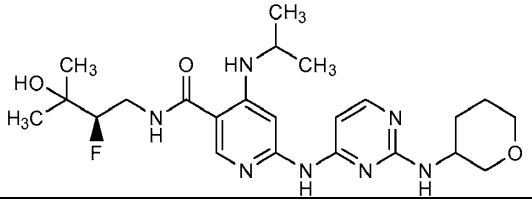
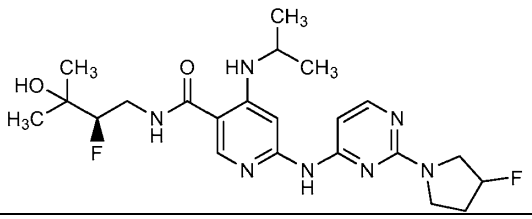


Etapa 1: A una solución de 2-cloropirimidin-4-amina (0,5 g, 3,9 mmol) en NMP (5 ml) se le añadió ciclopropil amina (1,1 g, 19,3 mmol) y la mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 150 ºC durante 30 min. La mezcla se concentró y se repartió entre AE y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (MeOH al 5 %/$CHCl_3$) para proporcionar N2-ciclopropilpirimidina-2,4-diamina (0,14 g, rendimiento del 23 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: 151,2 (M+H).

Etapa 2: Tras el procedimiento descrito para el Ejemplo 2, N2-ciclopropilpirimidina-2,4-diamina se hizo reaccionar con (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida para proporcionar Ejemplo 24, LCMS *mlz* 432,2 (M+H); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,00 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 1,29 (m, 12H), 0,83 (m, 2H), 0,59 (m, 2H).

Los Ejemplos de la tabla a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 24, sustituyendo, cuando fue apropiado, las aminas alternativas en la secuencia sintética.

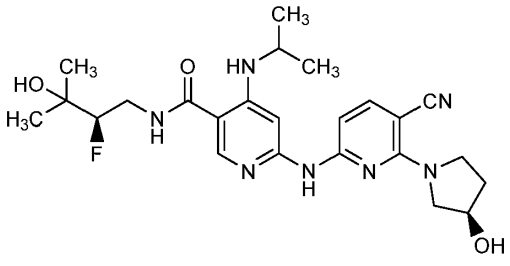
Tabla 3

Ej. N.º	Estructura	tr HPLC (min)	Cond. HPLC	LCMS (M+H)+
25		4,71	E	476,8
26		9,53	B	464,2

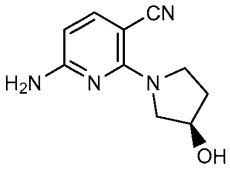
N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-((2-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-4-pirimidinil)amino)nicotinamida (25); N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-((2-(3-fluoro-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil)amino)-4-(isopropilamino)nicotinamida.

Ejemplo 27

6-((5-Ciano-6-((3S)-3-hidroxi-l-pirrolidinil)-2-piridinil)amino)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida

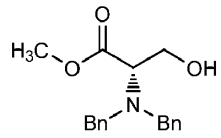


(27)

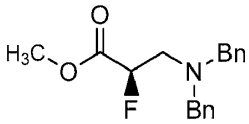


Etapa 1: 6-Amino-2-cloronicotinonitrilo (0,100 g, 0,651 mmol) se recogió en un tubo cerrado herméticamente y se disolvió en dioxano (3 ml) y NMP (0,2 ml). En este se añadieron (R)-pirrolidin-3-ol (0,057 g, 0,651 mmol) y NMP (0,2 ml) y la disposición se calentó a 150 ºC durante 18 h. Los disolventes se evaporaron de la mezcla de reacción y el producto en bruto se disolvió en agua y se hizo básico añadiendo $NaHCO_3$, y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó y se evaporó para conseguir el producto (80 mg, rendimiento del 42 %) que se usó directamente en la siguiente reacción. LCMS 205,2 (M+H).

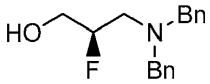
Etapa 2: Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 2, (R)-6-amino-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)nicotinonitrilo se hizo reaccionar con (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida para proporcionar el Ejemplo 27. LCMS *mlz* 486,2 (M+H); TR de HPLC 6,80 min, Condiciones E.



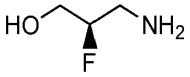
Síntesis de 2-(dibencilamino)-3-hidroxipropanoato de metilo: A una solución de K_2CO_3 (34,8 g, 2 equiv.) en DMF (280 ml), se le añadieron clorhidrato de L-serina metil éster (1 equiv.), yoduro potásico (10,8 g, 0,5 equiv.) y bromuro de bencilo (38 ml, 2,5 equiv.). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de DMF y después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice (EtOAC:éter de pet. como eluyente) para proporcionar 2-(dibencilamino)-3-hidroxipropanoato de metilo. ^{1}H RMN: 400 MHz, DMSO-d_6: δ 2,49 (s, 1H), 3,58-3,59 (m, 1H), 3,67-3,70 (m, 2H), 3,73-3,75 (m, 2H), 3,77-3,80 (m, 3H), 3,90-3,94 (m, 2H), 7,24-7,38 (m, 10H).



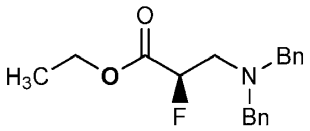
Síntesis de 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-metilo: A una solución enfriada en hielo de 2-(dibencilamino)-3-hidroxipropanoato de metilo (15 g, 1 equiv.) en THF (95 ml), DAST (13,1 ml, 1,23 equiv.) se le añadió gota a gota en una atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. al 10 % de $NaHCO_3$ a 0 ºC y se extrajo en acetato de etilo (dos veces). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc:éter de pet. para proporcionar 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato (R)-metil. ^{1}H RMN: 400 MHz, $CDCl_3$: δ 2,93-3,11 (m, 2H), 3,51-3,55 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,82-3,85 (m, 2H), 4,98-5,13 (m, 1H), 7,22-7,34 (m, 10H).



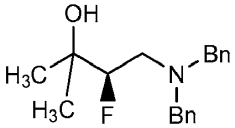
Síntesis de (S)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropan-1-ol: A una solución agitada de $LiBH_4$(34,5 ml, 1,4 equiv.) en THF (300 ml), se le añadió gota a gota 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-metilo (15 g, 1 equiv.), en THF (150 ml), en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio a 0 ºC y se extrajo en acetato de etilo (dos veces). Las capas orgánicas se recogieron juntas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc:éter de pet. para proporcionar (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropan-1-ol.



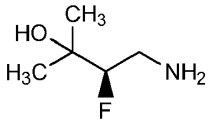
Síntesis de (R)-3-amino-2-fluoropropan-1-ol: A una solución desgasificada de (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropan-1-ol (2 g, 1 equiv.) en etanol (50 ml), se le añadieron Pd al 10 %/C (0,2 equiv.) y $Pd(OH)_2$ (0,2 equiv.), y la mezcla de reacción se hidrogenó en un autoclave a 60 ºC a una presión de 10 Kg (140 psi) durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró para proporcionar (R)-3-amino-2-fluoropropan-1-ol.



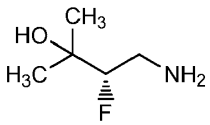
Síntesis de 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-etilo: Preparado de acuerdo con el método como se ha descrito para la síntesis de 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-metilo.



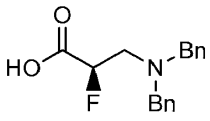
Síntesis de (R)-4-(dibencilamino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol: A una solución de 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-etilo (15 g, 1 equiv.) en THF (150 ml), se le añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (3 M en éter dietílico) (15 ml, 2,5 equiv.) a 0 ºC en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se añadió lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado a 0 ºC y se extrajo en acetato de etilo (dos veces). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc:éter de pet. para proporcionar (R)-4-(dibencilamino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol. ^{1}H RMN: 400 MHz, DMSO-d_6: δ 0,92-0,92 (m, 3H), 0,98-0,98 (m, 3H), 2,53-2,94 (m, 2H), 3,51-3,81 (m, 4H), 4,34-4,46 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 7,22-7,40 (m, 10H).



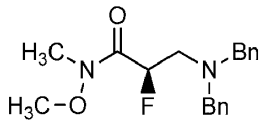
Síntesis de (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol: (R)-4-(dibencilamino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol se desprotegió usando los procedimientos descritos para la síntesis de (R)-3-amino-2-fluoropropan-1-ol.



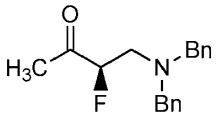
Síntesis de (S)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol: Se preparó (S)-4-(Dibencilamino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol de una manera idéntica a (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol partiendo de D-serina metil éster.



Síntesis de ácido (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoico: A una solución de 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-etilo (5,5 g, 1 equiv.) en EtOH (30 ml), se le añadió LiOH (5 equiv.) disuelto en agua (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en una cantidad mínima de agua y se neutralizó con HCl 6 N, dando como resultado un sólido de color blanco. El precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar ácido (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoico. LC/MS: Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,8 µ; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % en 2 min; tiempo de retención: 0,64 min; LCMS (ES-API), m/z 288,8 (M+H).

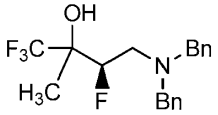


Síntesis de (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilpropanamida: A una solución de ácido (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoico (1,4 g, 1 equiv.) en DMF (5 ml), se le añadieron N,O-dimetilhidroxilamina.HCl (0,7 g, 1,5 equiv.), EDC.HCl (1,8 g, 2 equiv.) y DIPEA (4,5 ml, 5 equiv.) seguido de la adición de HOBT (0,65 g, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de DMF y el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de salmuera seguido de agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice y EtOAC:éter de pet. como eluyente para proporcionar (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilpropanamida. LC/MS: Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,8 µ; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % en 2 visitas; tiempo de retención: 0,71 min; LCMS (ES-API), *m/z* 331,8 (M+H).

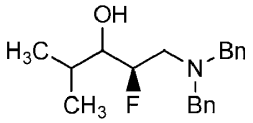


Síntesis de (R)-4-(dibencilamino)-3-fluorobutan-2-ona: Una solución de (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilpropanamida (0,9 g, 1 equiv.) en THF (10 ml) se enfrió a 0 ºC. A la mezcla de reacción se le añadió bromuro de metil magnesio (3 equiv., 3 M en éter dietílico). Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió usando una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (R)-4-(dibencilamino)-3-fluorobutan-2-ona. LC/MS: Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,8 µ; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % en 2 min; tiempo de retención: 0,73 min; LCMS (ES-API), *m/z* 286,8 (M+H).

Síntesis de (R)-1-(dibencilamino)-2-fluoro-4-metilpentan-3-ona y (R)-1-ciclopropil-3-(dibencilamino)-2-fluoropropan-1-ona: Estos compuestos se prepararon usando los métodos descritos para la síntesis de (R)-4-(dibencilamino)-3-fluorobutan-2-ona usando reactivos de Grignard de iso-propilo o ciclopropilo, respectivamente.



Síntesis de (R)-4-(dibencilamino)-1,1,1,3-tetrafluoro-2-metilbutan-2-ol: A una solución de (R)-4-(dibencilamino)-3-fluorobutan-2-ona (1,2 g, 1 equiv.) en THF (15 ml), se le añadió CF_3TMS (3 g, 5 equiv.) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota TBAF (1 M en THF, 21 ml, 5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 h a temperatura ambiente y se inactivó con HCl 2 M. El producto se extrajo en MTBE, y la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice y EtOAC:éter de pet. como eluyente para proporcionar el compuesto del título (R)-4-(dibencilamino)-1,1,1,3-tetrafluoro-2-metilbutan-2-ol en forma de una mezcla de diastereómeros. LC/MS: Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,8 µ; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % en 2 min; tiempo de retención: 0,77 min; LCMS (ES-API), *mlz* 356,8 (M+H).



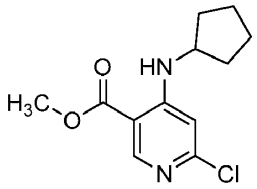
Síntesis de (2R)-1-(dibencilamino)-2-fluoro-4-metilpentan-3-ol: A (R)-1-(dibencilamino)-2-fluoro-4-metilpentan-3-ona (0,9 g, 1 equiv.) en THF:MeOH (2:1) (10 ml) se le añadió en porciones $NaBH_4$ (0,2 g, 2 equiv.) a 0 ºC y se dejó agitar

durante 1 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH_4Cl a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para retirar el exceso de disolvente. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material obtenido se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar (2R)-1-(dibencilamino)-2-fluoro-4-metilpentan-3-ol en forma de una mezcla de diastereómeros. LC/MS: Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,8 µ; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % en 2 min; tiempo de retención: 0,76 min; LCMS (ES-API), *m/z* 316,8 (M+H).

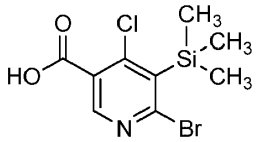
Síntesis de (2R)-1-ciclopropil-3-(dibencilamino)-2-fluoropropan-1-ol y (3R)-4-(dibencilamino)-3-fluorobutan-2-ol: Estos compuestos se prepararon usando los métodos descritos para la síntesis de (2R)-1-(dibencilamino)-2-fluoro-4-metilpentan-3-ol partiendo de (R)-1-ciclopropil-3-(dibencilamino)-2-fluoropropan-1-ona y (R)-4-(dibencilamino)-3-fluorobutan-2-ona.

Síntesis de (3R)-2-ciclopropil-4-(dibencilamino)-1,1,1,3-tetrafluorobutan-2-ol: Este compuesto se preparó usando el método descrito para la síntesis de compuesto n.º (R)-4-(dibencilamino)-1,1,1,3-tetrafluoro-2-metilbutan-2-ol partiendo de (R)-1-ciclopropil-3-(dibencilamino)-2-fluoropropan-1-ona.

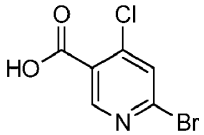
Síntesis de (3R)-4-amino-1,1,1,3-tetrafluoro-2-metilbutan-2-ol, (2R)-1-amino-2-fluoro-4-metilpentan-3-ol, (2R)-3-amino-1-ciclopropil-2-fluoropropan-1-ol, (3R)-4-amino-3-fluorobutan-2-ol, (3R)-4-amino-2-ciclopropil-1,1,1,3-tetrafluorobutan-2-ol: Estos compuestos se prepararon usando el método de desprotección de bencilo descrito para la síntesis de (R)-3-amino-2-fluoropropan-1-ol.
(3R)-4-Amino-1,1,1,3-tetrafluoro-2-metilbutan-2-ol: LC/MS: Método ELSD. Tiempo de retención: 1,804 min; LCMS (ES-API), *m/z* 175,6 (M-H).



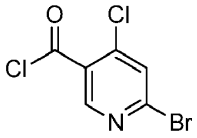
Etapa 1: 6-Cloro-4-(ciclopentilamino)nicotinato de metilo: El compuesto se preparó usando el método descrito para la síntesis de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo partiendo de 4,6-dicloronicotinato de metilo.



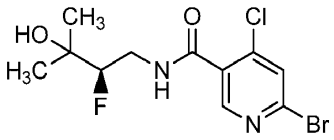
Etapa 1: Una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (23,5 g, 160 mmol) en (THF 250 ml) se enfrió a -78 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota butil litio (9,7 g, 151 mmol) y después se dejó en agitación a 0 ºC durante 45 min. Después, la solución LTMP se enfrió a -78 ºC y se trató gota a gota con una solución de 2-bromo-4-fluoro-3-(trimetilsilil)piridina (20 g, 76 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 3,5 h y se inactivó entonces con hielo seco en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se acidificó con una solución al 5 % de H_2SO_4 y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar el producto en bruto ácido (6-cloro-4-fluoro-5-(trimetilsilil)nicotínico (18,7 g, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite de color pardo. Este producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (s, 1H), 0,59 (s, 9H).



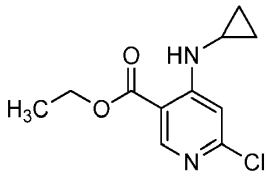
Etapa 2: A una solución de ácido 6-cloro-4-bromo-5-(trimetilsilil)nicotínico (4 g, 13 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió K_2CO_3 (4 g, 29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente en hielo y después se acidificó con H_2SO_4 al 10 %. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml). La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar el producto en bruto ácido 6-cloro-4-bromonicotínico (2,3 g, rendimiento del 75 %). LCMS *m/z* 233,9 $(M)^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,05 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).



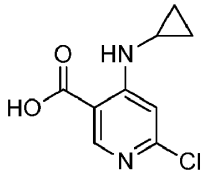
Etapa 3: Una suspensión de ácido 6-bromo-4-cloronicotínico (5 g, 21,15 mmol) en DCM (75 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadió cloruro de oxalilo (3,70 ml, 42,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de cloruro de oxalilo y DCM se retiró por destilación para obtener el cloruro de ácido en forma de un aceite de color pardo que se usó directamente en la siguiente etapa.



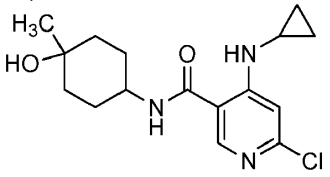
Etapa 4: Se añadió (R)-4-Amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (2,82 g, 23,26 mmol) en DCM (25 ml) TEA (8,84 ml, 63,4 mmol) a 0 ºC. El cloruro de ácido preparado anterior se disolvió en DCM (75 ml) y se añadió gota a gota a 0 ºC a la solución de amina. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar (R)-6-bromo-4-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (2,7 g, 7,95 mmol, rendimiento del 37,6 %) en forma de un aceite de color pardo. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (éter de pet.:AE, 15-20 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,31 (ddd, *J* = 49,6, 8,4, 2,0 Hz, 1H), 3,77 (ddd, *J* = 38,4, 14,8, 6,0 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,17 (s, sH), 1,15 (s, 3H).



A una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (50 g, 227 mmol) en DMA (500 ml) se le añadieron DIPEA (39,7 ml, 227 mmol) y ciclopropil amina (17,6 ml, 250 mmol). Después, la mezcla se calentó a 90 ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó en hielo picado con agitación. La suspensión resultante se agitó y se filtró para proporcionar el producto en bruto (42 g, rendimiento del 91 %) que se usó sin purificación adicional. LCMS *m/z* 241,1 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,29 (c, *J* = *7,2* Hz, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).



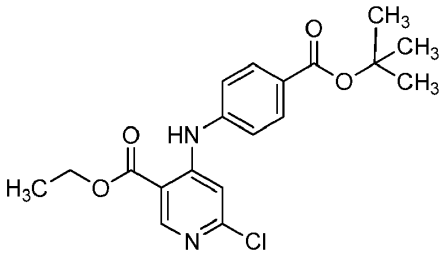
A una solución de 6-cloro-4-(ciclopropilamino)nicotinato de etilo (2 g, 8,31 mmol) en EtOH (14 ml), se le añadieron $LiOH.H_2O$ (1,02 g, 25 mmol) y agua (6 ml, 8,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el pH se ajustó a 3-4 con HCl 1,5 N. El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar ácido 6-cloro-4-(ciclopropilamino)nicotínico (1,5 g, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS *m/z* 213,2 $(M+H)^+$.



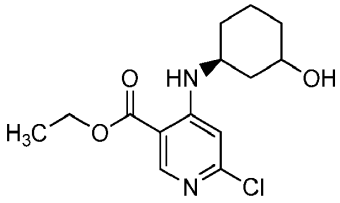
A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(ciclopropilamino)nicotínico (0,30 g, 1,4 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron HATU (0,644 g, 1,7 mmol), DIPEA (0,74 ml, 4,23 mmol) y (1R,4R)-4-amino-1-metilciclohexanol (0,219 g, 1,693 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La DMF se evaporó de la mezcla de reacción y el residuo se repartió con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua fría (3 veces). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto en bruto que después se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 10 %/DCM) para proporcionar 6-cloro-4-(ciclopropilamino)-N-(4-

hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida (310 mg, rendimiento del 63 %). LCMS *m/z* 324,2 $(M+H)^+$.

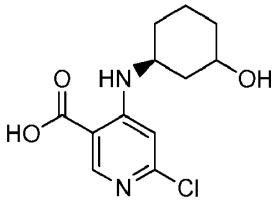
Etapa 4: A una solución de 6-cloro-4-(ciclopropilamino)-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida (0,100 g, 0,309 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron benzo[d]tiazol-6-amina (0,056 g, 0,37 mmol), Xantphos (0,071 g, 0,124 mmol) y carbonato sódico (0,131 g, 1,24 mmol). La solución se purgó con N_2 durante 10 min. Se añadió Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,113 g, 0,124 mmol) y la mezcla se purgó con N_2 durante 10 min más. La mezcla de reacción se calentó a 110 ºC durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se filtró a través de CELITE® y se concentró para dar un residuo que se purificó a través de HPLC preparativa para proporcionar 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(ciclopropilamino)-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida (7 mg, rendimiento del 5 %).



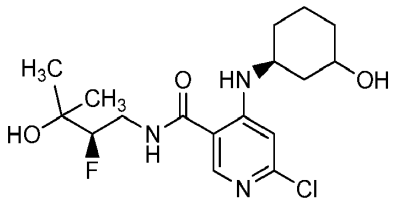
Etapa 1: Síntesis de 4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenilamino)-6-cloronicotinato de etilo: Se siguió el mismo método descrito para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 1 usando 4,6-dicloronicotinato de etilo y 4-aminobenzoato de *terc*-butilo. LC/MS: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %:H_2O al 90 %:NH_4OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %:H_2O al 10 %:NH_4COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % en 1,5 min (3,2 min de tiempo de realización); tiempo de retención: 2,525 min; LCMS (ES-API), *m/z* 377,0 (M+H).



Etapa 1: Síntesis de 6-cloro-4-(3-hidroxiciclohexilamino)nicotinato de etilo: Se siguió el mismo método descrito para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 1 usando 4,6-dicloronicotinato de etilo y (3S)-3-aminociclohexanol. LC/MS: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %:H_2O al 90 %:TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %:H_2O al 10 %:TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % en 2 min (3 min de tiempo de realización); tiempo de retención: 1,65 min; LCMS (ES-API), *mlz* 299,0 (M+H).

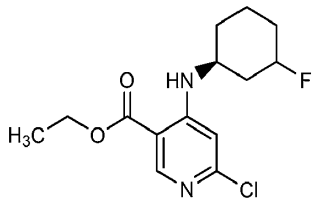


Etapa 2: Síntesis de ácido 6-cloro-4-((1S)-3-hidroxiciclohexilamino)nicotínico: Se siguió el mismo método descrito para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 3 usando 6-cloro-4-(3-hidroxiciclohexilamino)nicotinato. LC/MS: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %:H_2O al 90 %:TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %:H_2O al 10 %:TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % en 2 min (3 min de tiempo de realización); tiempo de retención: 1,095 min; LCMS (ES-API), *mlz* 271,0 (M+H).

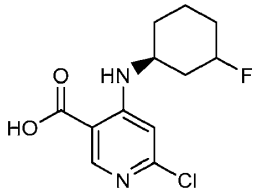


Etapa 3: Síntesis de 6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1S)-3-hidroxiciclohexilamino)nicotinamida: Se siguió el método descrito para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 4, usando (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol y

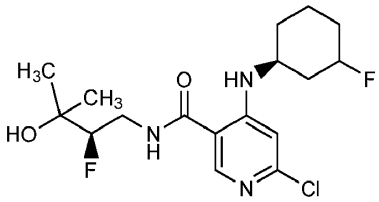
ácido 6-cloro-4-((1 S)-3-hidroxiciclohexilamino)nicotínico.



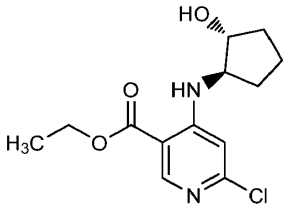
Etapa 1: Síntesis de 6-cloro-4-((1S)-3-fluorociclohexilamino)nicotinato de etilo: Una solución de 6-cloro-4-((3-hidroxiciclohexil)amino)nicotinato de etilo (0,3 g, 1 equiv.) en DCM (10 ml) se enfrió a -78 ºC y se agitó durante 5 min. A la mezcla de reacción se le añadió Xtal-Fluoro-E (1,2 equiv.). Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl a -78 ºC y se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas se recogieron juntas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El material en bruto obtenido se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc:éter de pet.) para proporcionar 6-cloro-4-((1S)-3-fluorociclohexilamino)nicotinato de etilo. LC/MS: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %:H_2O al 90 %:TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %:H_2O al 10 %:TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % en 2 min (3 min de tiempo de realización); tiempo de retención: 1,981 min; LCMS (ES-API), *m/z* 301 (M+H).



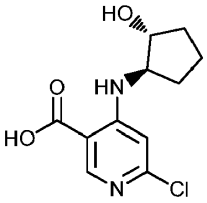
Etapa 2: Síntesis de ácido 6-cloro-4-((1S)-3-fluorociclohexilamino)nicotínico: Se siguió el mismo método descrito para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 3 usando 6-cloro-4-((1S)-3-fluorociclohexilamino)nicotinato. LC/MS: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %:H_2O al 90 %:TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %:H_2O al 10 %:TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-100 % en 2 min (3 min de tiempo de realización); tiempo de retención: 1,393 min; LCMS (ES-API), *m/z* 273,0 (M+H).



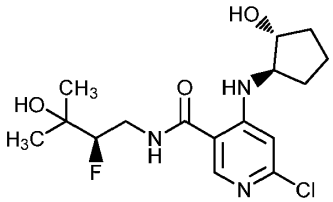
Etapa 3: Síntesis de 6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1S)-3-fluorociclohexilamino)nicotinamida: Se siguió el método descrito para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 4, usando (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol y ácido 6-cloro-4-((1 S)-3-fluorociclohexilamino)nicotínico.



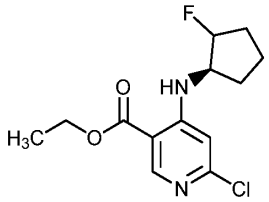
Etapa 1: Síntesis de 6-cloro-4-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilamino)nicotinato) de etilo: Se siguió el mismo método descrito para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 1 usando 4,6-dicloronicotinato de etilo y (1R,2R)-2-aminociclopentanol. LC/MS: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %:H_2O al 98 %:NH_4COOH al 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %:H_2O al 2 %:NH_4COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % en 1,5 min; tiempo de retención: 1,786 min; LCMS (ES-API), *m/z* 285,2 (M+H).



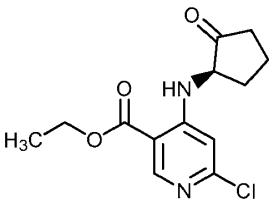
Etapa 2: A 6-cloro-4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo (1,3 g, 4,57 mmol) en THF (10 ml), MeOH (4 ml) y agua (2 ml) se le añadió LiOH (0,328 g, 13,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La capa orgánica se evaporó y el pH de la mezcla en bruto se ajustó a 6 con HCl 1,5 N para precipitar el ácido en bruto. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para proporcionar ácido 6-cloro-4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)nicotínico (0,95 mg, rendimiento del 81 %). LCMS (ES-API), *mlz* 257,4 (M+H).



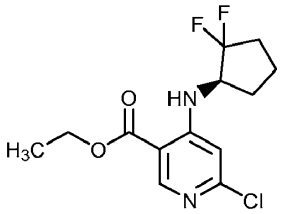
Etapa 3: A una solución de ácido 6-cloro-4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)nicotínico (900 mg, 3,51 mmol) en DMF (10 ml) y (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (425 mg, 3,51 mmol) se le añadieron HATU (1333 mg, 3,51 mmol) y DIPEA (0,612 ml, 3,51 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. La DMF se retiró al vacío y la masa en bruto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo lavó con $NaHCO_3$, después se secó y se concentró para dar 1,4 g de masa en bruto que se purificó por cromatografía en columna ($CHCl_3$:MeOH:9,5/0,5) para proporcionar el producto. LCMS *mlz* 360,5 (M+H).



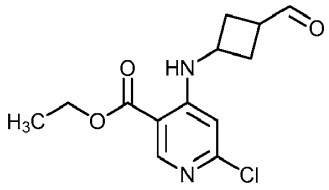
Síntesis de 6-cloro-4-((1R)-2-fluorociclopentilamino)nicotinato de etilo: Una solución de 6-cloro-4-(((2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo (1,0 g, 1 equiv.) en DCM (15 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadió gota a gota DAST (0,7 ml, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 ºC y se inactivó con una solución al 10 % de $NaHCO_3$. El producto se extrajo en DCM. La capa acuosa se lavó con DCM (dos veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc:éter de pet. para obtener el producto deseado. LC/MS: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %:H_2O al 98 %:NH_4COOH al 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %:H_2O al 2 %:NH_4COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 2,013 min; LCMS (ES-API), *m/z* 287,2 (M+H).



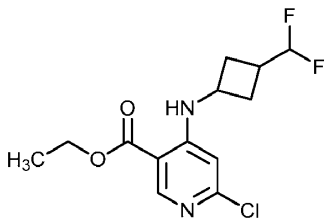
Síntesis de 6-cloro-4-(2-oxociclopentilamino)nicotinato de (R)-etilo: A una solución de 6-cloro-4-(((2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo (0,5 g, 1 equiv.) en DCM (20 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (2,98 g, 4 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc:éter de pet. para obtener el producto deseado. LC/MS: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %:H_2O al 98 %:NH_4COOH al 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %:H_2O al 2 %:NH_4COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % en el tiempo 1,5 min; tiempo de retención: 1,863 min; LCMS (ES-API), *m/z* 283,2 (M+H).



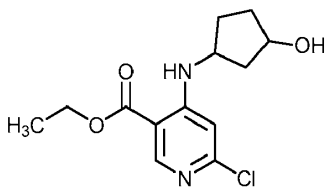
Síntesis de 6-cloro-4-(2,2-difluorociclopentilamino)nicotinato de (R)-etilo: A la mezcla de reacción se le añadió 6-cloro-4-((2-oxociclopentil)amino)nicotinato de etilo (0,57 g, 1 equiv.) en DCM (10 ml) enfriado 0 ºC. DAST (0,67 ml, 2,5 equiv.) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y se dejó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se inactivó con $NaHCO_3$ al 10 % a 0 ºC. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc:éter de pet. para obtener el producto deseado. LC/MS: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %:H_2O al 90 %:NH_4OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %:H_2O al 10 %:NH_4COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % en 1,5 min (3,2 min de tiempo de realización); tiempo de retención: 2,017 min; LCMS (ES-API), *m/z* 305 (M+H).



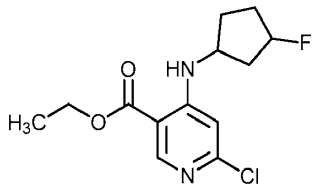
Etapa 1: Síntesis de 6-cloro-4-(3-formilciclobutilamino)nicotinato de etilo: A una solución de 6-cloro-4-((3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)nicotinato de etilo (0,6 g, 1 equiv.) en DCM (35 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3,57 g, 4 equiv.) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se filtró a través de un lecho CELITE®, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se recogió y se lavó con solución al 10 % de $NaHCO_3$. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc:éter de pet. como eluyente para proporcionar 6-cloro-4-(3-formilciclobutilamino)nicotinato de etilo. LC/MS: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %:H_2µ al 90 %: NH_4OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %:H_2O al 10 %:NH_4COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % durante el 1,5 min (3,2 min de tiempo de realización); tiempo de retención: 1,54 min; LCMS (ES-API), *m/z* 281,2 (M-H).



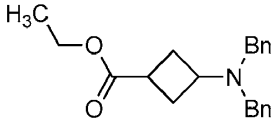
Etapa 2: Síntesis de 6-cloro-4-(3-(difluorometil)ciclobutilamino)nicotinato de etilo: Una solución de 6-cloro-4-((3-formilciclobutil)amino)nicotinato de etilo (0,11 g, 0,389 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a -10 ºC. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota DAST (0,103 ml, 0,78 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de $NaHCO_3$ a 0 ºC. El producto se extrajo en DCM y los extractos orgánicos se recogieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc:éter de pet. como eluyente para proporcionar 6-cloro-4-(3-(difluorometil)ciclobutilamino)nicotinato de etilo. LC/MS: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %:H_2O al 90 %:NH_4OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %:H_2O al 10 %:NH_4COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % en 1,5 min (3,2 min de tiempo de realización); tiempo de retención: 1,975 min; LCMS (ES-API), *m/z* 305,0 (M+H).



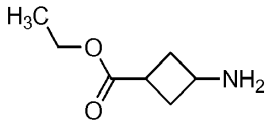
Etapa 1: Síntesis de 6-cloro-4-((1S)-3-hidroxiciclopentilamino)nicotinato de etilo: Este intermedio se preparó a partir de 3-aminociclopentanol y 4,6-dicloronicotinato de etilo siguiendo los procedimientos estándar abierto en el Ejemplo 5, LC/MS: Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,8 µ; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B al 0-100 % en 2 min; tiempo de retención: 0,70 min; LCMS (ES-API), *m/z* 285,1 (M+H).



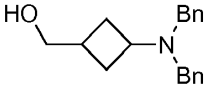
Etapa 2: Síntesis de 6-cloro-4-((1S)-3-fluorociclopentilamino)nicotinato de etilo: Este intermedio se preparó a partir de la reacción de 6-cloro-4-(3-hidroxiciclopentilamino)nicotinato de etilo y DAST de acuerdo con los métodos descritos para la preparación de 6-cloro-4-((1R)-2-fluorociclopentilamino)nicotinato de etilo. LC/MS: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm; Disolvente A = ACN al 2 %:H_2O al 98 %:NH_4COOH al 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %:H_2O al 2 %:NH_4COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % en 1,5 min (3,2 min de tiempo de realización); tiempo de retención: 1,165 min; LCMS (ES-API), *m/z* 287,0 (M+H).



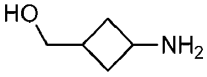
Síntesis de 3-(dibencilamino)ciclobutanocarboxilato de etilo: Se disolvió 3-oxociclobutanocarboxilato de etilo (5,0 g, 1 equiv.) en una mezcla de ácido acético acuoso al 10 % (25 ml) y THF (25 ml). Se añadieron secuencialmente triacetoxiborohidruro sódico (14,9 g, 2 equiv.) y dibencilamina (6,94 g, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró para retirar el disolvente en exceso y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua seguido de una solución ac. al 10 % de $NaHCO_3$ y de salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc:éter de pet. como eluyente para obtener el producto requerido. ^{1}H RMN 400 MHz, CD_3OD: δ 1,22-1,26 (m, 3H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,19-2,26 (m, 2H), 2,69-2,71 (m, 1H), 3,11-3,15 (m, 1H), 3,51 (d, *J* = 2,40 Hz, 4H), 4,11 (c, *J* = 7,20 Hz, 2H), 7,22-7,34 (m, 10H).



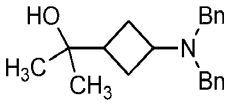
Síntesis de 3-aminociclobutanocarboxilato de etilo: El 3-(dibencilamino)ciclobutano carboxilato de etilo (1,0 g, 1 equiv.) disuelto en una mezcla de etanol (48 ml), agua (3 ml) y ácido acético (0,2 ml) se desgasificó con N_2. A la mezcla de reacción se le añadió Pd al 10 %/C (0,5 g, 1,1 equiv.) en condiciones inertes. La mezcla de reacción se hidrogenó en un autoclave a 42 psi a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró para obtener 3-aminociclobutanocarboxilato de etilo. ^{1}H RMN 400 MHz, CD_3OD: δ 1,29-1,30 (m, 3H), 2,23-2,29 (m, 2H), 2,56-2,63 (m, 2H), 2,96-3,01 (m, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 4,16 (c, *J* = 7,20 Hz, 2H).



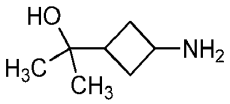
Síntesis de (3-(dibencilamino)ciclobutil)metanol: Una solución de 3-(dibencilamino)ciclobutanocarboxilato de etilo (4,0 g, 1 equiv.) en THF (50 ml) se enfrió a -10 ºC. A la mezcla de reacción se le añadió en porciones borohidruro de litio (0,404 g, 1,5 equiv.). Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se enfrió a 0 ºC y se inactivó usando una solución saturada de NH_4Cl. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc:éter de pet. como eluyente para obtener el producto requerido (3-(dibencilamino)ciclobutil)metanol. LC/MS: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %:H_2O al 90 %:NH_4OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %:H_2O al 10 %:NH_4COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % en 1,5 min (3,2 min de tiempo de realización); tiempo de retención: 1,955 min; LCMS (ES-API), *m/z* 282,2 (M+H).



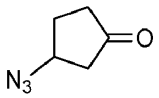
Síntesis de (3-aminociclobutil)metanol: Usando el procedimiento de reducción descrito para la preparación de 3-aminociclobutanocarboxilato de etilo, se obtuvo (3-aminociclobutil)metanol a partir de (3-(dibencilamino)ciclobutil)metanol. ^{1}H RMN 400 MHz, CD_3OD: δ 3,61-3,66 (m, 1H), 3,55 (d, J = 5,20 Hz, 2H), 3,33-3,34 (m, 2H), 2,40-2,47 (m, 2H), 2,22-2,38 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 3H).



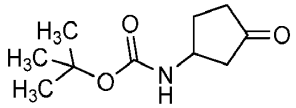
Síntesis de 2-(3-(dibencilamino)ciclobutil)propan-2-ol: Se disolvió 3-(dibencilamino)ciclobutanocarboxilato de etilo (1,5 g, 4,6 mmol) en THF (30 ml) y se enfrió a -50 ºC. Se añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (1,6 ml, 13,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. TLC indicó la conversión parcial. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -15 ºC y se añadieron 3 equiv. más de bromuro de metil magnesio (1,603 ml, 13,91 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se inactivó con una solución sat. de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener un líquido en forma del producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (AE/éter de pet. al 15 %) para obtener 2-(3-(dibencilamino)ciclobutil)propan-2-ol (1,4 g, rendimiento del 88 %) en forma de un líquido incoloro. LC/MS: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = ACN al 10 %:H_2O al 90 %:NH_4OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %:H_2O al 10 %:NH_4COOAc 20 mM; gradiente B al 0-100 % en 1,5 min (3,2 min de tiempo de realización); tiempo de retención: 2,201 min; LCMS (ES-API), *m/z* 310,2 (M+H).



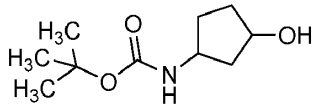
Síntesis de 2-(3-aminociclobutil)propan-2-ol: Se disolvió 2-(3-(dibencilamino)ciclobutil)propan-2-ol (1,6 g, 5,17 mmol) en etanol (45 ml) y se añadieron Pd al 10 %-C (0,8 g, 7,52 mmol), AcOH (4,8 ml) y agua (0,32 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó entonces en un autoclave a 3 kg psi durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, se lavó con MeOH, y se concentró para obtener un líquido incoloro como el producto (0,63 g, rendimiento del 94 %). LCMS *m/z* 130,1 (M+H); ^{1}H RMN 400 MHz, CD_3OD: δ 3,53-3,57 (m, 1H), 2,29-2,35 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 1H), 2,02-2,07 (m, 2H),1,12-1,18 (m, 6H).



Síntesis de 3-azidociclopentanona: A una solución de ciclopent-2-enona (10 g, 1 equiv.) en DCM (100 ml) y AcOH (35 ml, 5 equiv.) a 0 ºC se le añadió trimetil silil azida (81 ml, 5 equiv.) seguido de TEA (3,4 ml, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después del consumo completo del material de partida, la reacción se interrumpió añadiendo agua. El producto se extrajo en DCM (dos veces) y la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar 3-azidociclopentanona en bruto. GCMS: 125 (M): Tiempo de retención: 4,445 min.

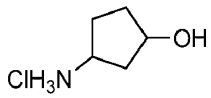


Síntesis de 3-oxociclopentilcarbamato de *terc*-butilo: A una solución de 3-azidociclopentanona (10 g, 1 equiv.) en EtOAc (80 ml) se le añadió Boc_2O (22,3 ml, 1,2 equiv.). La solución se desgasificó con N_2 seguido de la adición de Pd/C (0,850 g, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 (14 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el lecho de CELITE® se lavó minuciosamente con acetato de etilo. El filtrado se concentró. El residuo se trituró con éter:hexano: 1:1, se filtró y se secó para dar (3-oxociclopentil)carbamato de *terc*-butilo. LC/MS: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %:H_2O al 98 %:NH_4COOH al 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %:H_2O al 2 %:NH_4COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % en 1,5 min; tiempo de retención: 1,6 min; LCMS (ES-API), *mlz* 200,9 (M+H).

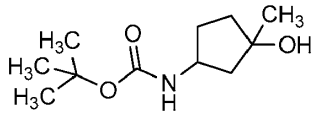


Síntesis de 3-hidroxiciclopentilcarbamato de *terc*-butilo: A una solución de (3-oxociclopentil)carbamato de *terc*-butilo (2,0 g, 1 equiv.) en MeOH (20 ml) a 0 ºC se le añadió $NaBH_4$ (0,760 g, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó

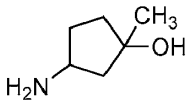
durante 1 h a temperatura ambiente. Se retiró el metanol a presión reducida, y el residuo se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (dos veces). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice y EtOAc:éter de pet. como eluyente para proporcionar 3-hidroxiciclopentilcarbamato de *terc*-butilo. LC/MS: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %:H_2O al 98 %:NH_4COOH al 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %:H_2O al 2 %:NH_4COOH 10 mM; gradiente B al 0-100 % en 1,5 min; tiempo de retención: 1,6 min; LCMS (ES-API), *mlz* 201,9 (M+H).



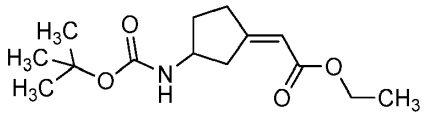
Síntesis de 3-aminociclopentanol): Una solución de (3-hidroxiciclopentil)carbamato de *terc*-butilo (1,6 g, 1 equiv.) en DCM (2 ml) se enfrió a 0 ºC. Después, a la mezcla de reacción se le añadió HCl 4 M en dioxano (6 ml) y se agitó durante 1 h. Se retiró al vacío dioxano para dar clorhidrato de 3-aminociclopentanol. ^1H RMN 400 MHz, DMSO-d_6: δ 8,02-8,19 (m, 1H), 4,12-4,23 (m, 2H), 3,43-3,58 (m, 1H), 2,04-2,10 (m, 1H), 1,88-1,94 (m, 2H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 1H).



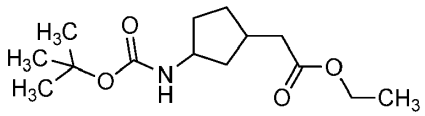
Síntesis de 3-hidroxi-3-metilciclopentilcarbamato de *terc*-butilo: Una solución de (3-oxociclopentil)carbamato de *terc*-butilo (0,25 g, 1 equiv.) en THF (10 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadió bromuro de metil magnesio (3 M en THF) (0,449 g, 3 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la finalización de 4 h, la mezcla de reacción se inactivó usando una solución sat. de NH_4Cl (20 ml) a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El producto se extrajo en acetato de etilo (dos veces) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc:éter de pet. para proporcionar (3-hidroxi-3-metilciclopentil)carbamato de *terc*-butilo. ^1H RMN: 400 MHz, DMSO-d_6: δ 7,19 (s a, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,72-3,85 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 2H), 1,77-1,99 (m, 2H), 1,50-1,66 (m, 2H), 1,33-1,45 (m, 9H), 1,16-1,21 (m, 3H).



Síntesis de 3-amino-1-metilciclopentanol: Una solución de (3-hidroxi-3-metilciclopentil)carbamato de *terc*-butilo (0,12 g) en DCM (10 ml) se trató con clorhidrato de metanol (10 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró. El material obtenido se destiló azeotrópicamente con MeOH (dos veces) y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-amino-1-metilciclopentanol.

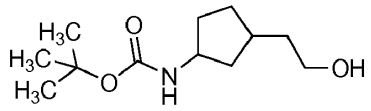


Síntesis de 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclopentilideno)acetato de etilo: A una suspensión agitada de NaH (72,3 mg, 1,2 equiv.) en THF (10 ml) a 0 ºC se le añadió fosfonoacetato de trietilo (0,55 ml, 1,1 equiv.) en THF (5 ml) y se dejó agitar durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió (3-oxociclopentil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1 equiv.) en THF (5 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y en agitación durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de salmuera y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y EtOAC:éter de pet. como eluyente para proporcionar 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclopentilideno)acetato de etilo. GCMS: 269 (M); Tiempo de retención: 9,051 min.

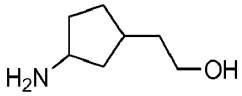


Síntesis de 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclopentil)acetato de etilo: Una solución de 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclopentilideno)acetato de etilo (500 mg, 1 equiv.) en MeOH (15 ml) se desgasificó con N_2

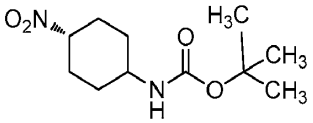
seguido de la adición de $PdOH_2$ (261 mg, 1 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h en una atm de H_2. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®. El filtrado obtenido se concentró para proporcionar 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclopentil)acetato de etilo. ^{1}H RMN: 400 MHz, $CDCl_3$: δ 4,12 (c, *J* = 6,80 Hz, 2H), 3,66 (s, 1H), 2,25-2,41 (m, 4H), 1,85-1,99 (m, 3H), 1,72-1,78 (m, 1H), 1,61-1,65 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,22 (t, *J* = 4,40 Hz, 3H).



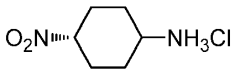
Síntesis de 3-(2-hidroxietil)ciclopentilcarbamato de *terc-butilo*: A una solución enfriada con hielo de 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclopentil)acetato de etilo (400 mg, 1 equiv.) en THF se le añadió LAH (112 mg, 2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h. Después de la finalización de 1 h, la reacción se interrumpió con una solución saturada de sulfato sódico y la suspensión se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar 3-(2-hidroxietil)ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo. ^{1}H RMN: 400 MHz, $CDCl_3$: δ 3,64-3,61,89-1,99 (m, 2H),5 (m, 2H), 2,24-2,31 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 1H), 1,60-1,67 (m, 3H), 1,54-1,59 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,45-1,32 (m, 3H).



Síntesis de 2-(3-aminociclopentil)etanol: Se trató 3-(2-hidroxietil)ciclopentilcarbamato de terc-Butilo se trató con HCl 4 M en dioxano a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se concentró a sequedad para formar 2-(3-aminociclopentil)etanol.

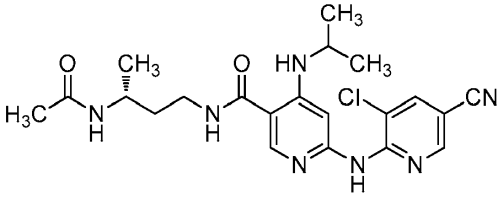


Etapa 1. A una solución a reflujo de mCPBA (0,460 g, 1,867 mmol) en DCE se le añadió ((trans)-4-aminociclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,1 g, 0,467 mmol) en DCE. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se trató añadiendo EtOAc, lavando con NaOH 1 N (3 x), y salmuera (1x). La capa orgánica se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío para producir 0,0654 g de ((trans)-4-nitrociclohexil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color amarillo viscoso. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,51 (s a, 1H), 2,42-2,31 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,33-1,19 (m, 4H).

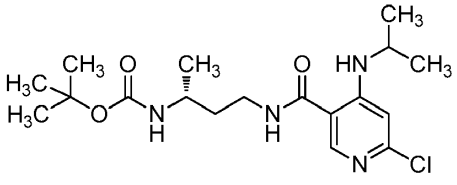


Se disolvió ((trans)-4-nitrociclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,0654 g, 0,268 mmol) en DCM (1 ml) y a esta solución se le añadió HCl (0,669 ml, 2,68 mmol). Los contenidos se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. TLC en EtOAc al 100 % muestra únicamente producto inicial. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se evaporó de nuevo de cloruro de metileno (3 x) para retirar las trazas de HCl. Se obtuvieron 0,059 mg de *trans*-4-nitrociclohexanamina, HCl en forma de un sólido de color blanquecino.

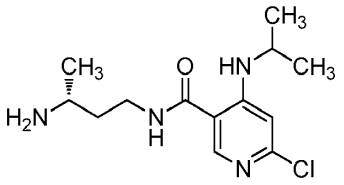
Ejemplo 28



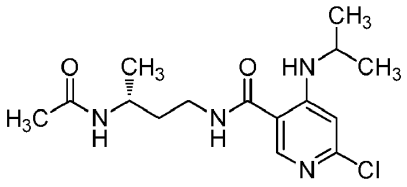
(28)



Etapa 1: Se mezclaron ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (96106-020-01) (150 mg, 0,699 mmol), PyBOP (364 mg, 0,699 mmol) y base de Hunig (0,366 ml, 2,1 mmol) en DMF (3 ml) a 25 ºC con agitación y después se añadió (4-aminobutan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (132 mg, 0,699 mmol). La reacción se agitó durante 2 h, después se añadió acetato de etilo y se aclaró 3 veces con LiCl al 10 %. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar (4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)butan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (250 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS 385,20 $(M+H)^+$.



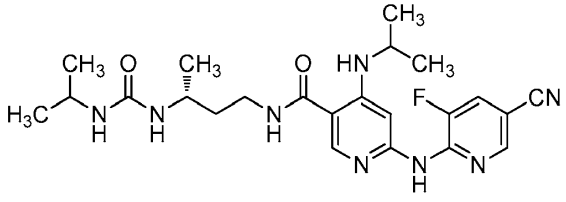
Etapa 2: Se disolvió (4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)butan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (250 mg, 0,650 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a 25 ºC con agitación y después se añadió HCl 4 N en dioxano (1,624 ml, 6,50 mmol). Después de 3 horas, la reacción se determinó completa esencialmente por LCMS. El tratamiento implicó concentrar la reacción 5 veces más de cloruro de metileno para obtener (R)-N-(3-aminobutil)-6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamida, 2 HCl (230 mg, 0,611 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un cristal de color blanco. LCMS 285,1 $(M+H)^+$.



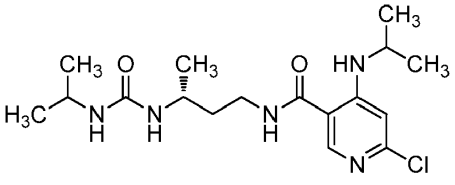
Etapa 3: (R)-N-(3-Aminobutil)-6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamida, 2 HCl (115 mg, 0,321 mmol), PYBOP hexafluorofosfato de ((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio (V) (167 mg, 0,321 mmol), base de Hunig (0,168 ml, 0,964 mmol) y ácido acético (19,31 mg, 0,321 mmol) se mezclaron en DMF (1 ml) a 25 ºC con agitación. Después de 1 hora, el análisis por LCMS indicó la reacción casi completa. Se añadió acetato de etilo y se aclaró 3 veces con LiCl al 10 % para retirar la DMF. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar (R)-N-(3-acetamidobutil)-6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamida (75 mg, 0,207 mmol, rendimiento del 64,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS 327,20 $(M+H)^+$.

Etapa 4: En un tubo para microondas, se mezclaron (R)-N-(3-acetamidobutil)-6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamida (20 mg, 0,061 mmol), 6-amino-5-cloronicotinonitrilo (18,80 mg, 0,122 mmol), Pd_2dba_3 (11,21 mg, 0,012 mmol), Xantphos (14,16 mg, 0,024 mmol) y Cs_2CO_3 (59,8 mg, 0,184 mmol) en DMA (1 ml) a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se purgó con N_2, después se cerró herméticamente y se calentó a 150 ºC durante un total de 40 minutos. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró a alto vacío y el residuo se purificó a través de HPLC preparativa para proporcionar (R)-N-(3-acetamidobutil)-6-((3-cloro-5-cianopiridin-2-il)amino)-4-(isopropilamino)nicotinamida, 2 TFA (6 mg, rendimiento del 13 %). ^1H RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,05-3,94 (m, 1H), 3,83 (dt, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,18 (ddd, J = 14,1, 8,7, 5,9 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,42-1,35 (m, 6H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS 444,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 29

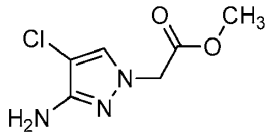


(29)



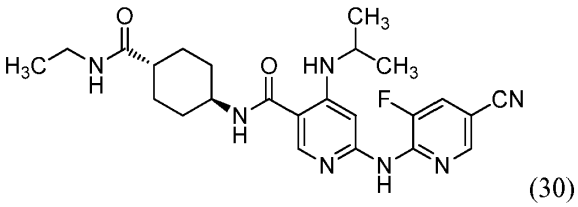
Etapa 1: Se mezclaron (R)-N-(3-aminobutil)-6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamida, 2 HCl (115 mg, 0,321 mmol) y base de Hunig (0,056 ml, 0,321 mmol) en THF (2 ml) a 25 ºC con agitación y después se añadió 2-isocianatopropano (27,4 mg, 0,321 mmol). La reacción se agitó durante 30 min, después se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar (R)-6-cloro-4-(isopropilamino)-N-(3-(3-isopropilureido)butil)nicotinamida (75 mg, 0,201 mmol, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,58 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,17-3,05 (m, 1H), 1,55 (dt, J = 13,8, 7,1 Hz, 2H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,07-0,98 (m, 9H); LCMS 370,3 $(M+H)^+$.

Etapa 2: En un tubo para microondas, (R)-6-cloro-4-(isopropilamino)-N-(3-(3-isopropilureido)butil)nicotinamida (20 mg, 0,054 mmol), 6-amino-5-fluoronicotinonitrilo (14,83 mg, 0,108 mmol), Pd_2dba_3 (9,90 mg, 10,81 µmol), Xantphos (12,51 mg, 0,022 mmol) y Cs_2CO_3 (52,9 mg, 0,162 mmol) se mezclaron en DMA (1 ml) a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se purgó con N_2, después se cerró herméticamente y se calentó a 150 ºC durante un total de 40 minutos. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró a alto vacío y el residuo se purificó a través de HPLC preparativa para proporcionar (R)-6-((5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-(isopropilamino)-N-(3-(3-isopropilureido)butil)nicotinamida (11,6 mg, rendimiento del 43 %) ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 10,7, 1,2 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 3,90-3,74 (m, 3H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,13 (ddd, J = 13,9, 8,4, 5,9 Hz, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,34 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 6H), 1,19-1,10 (m, 9H); LCMS 471,2 $(M+H)^+$.

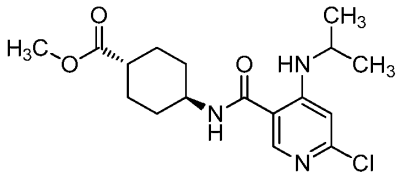


Una solución de ácido 2-(3-amino-4-cloro-1H-pirazol-1-il)acético (500 mg, 2,85 mmol) se agitó a 25 ºC en una atmósfera de nitrógeno en CH_2Cl_2 (3 ml) y MeOH (1 ml). La reacción era una solución parcial. Se añadió gota a gota TMS-Diazometano 2,0 M en hexanos (1,566 ml, 3,13 mmol). Nota: Se observó desprendimiento de gas durante la adición. Una vez completada la adición, la reacción era una solución de color ámbar. La reacción se agitó durante 1 h y después se concentró para proporcionar 2-(3-amino-4-cloro-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (422 mg, 2,114 mmol, rendimiento del 74,2 %) de sólidos castaños oleoso como el producto que solidificó. LCMS 189,90 $(M+H)^+$.

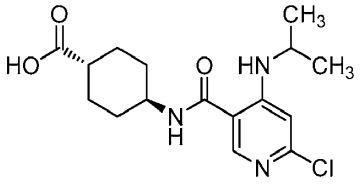
Ejemplo 30



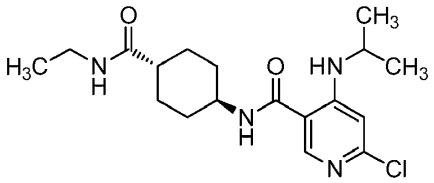
(30)



Etapa 1: A una solución de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (0,554 g, 2,58 mmol), BOP (1,142 g, 2,58 mmol) y TEA (1,080 ml, 7,75 mmol) en DMF (15 ml) a 25 ºC se le añadió 4-aminociclohexanocarboxilato de (1R,4R)-metilo, HCl (0,5 g, 2,58 mmol). La reacción se agitó durante una noche, después se añadió acetato de etilo y se aclaró 3 veces con LiCl al 10 % para retirar la DMF. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexanocarboxilato de (1R,4R)-metilo (820 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS 354,10 $(M+H)^+$.



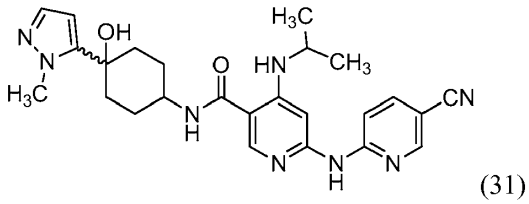
Etapa 2: Se disolvió 4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexano carboxilato de (1R,4R)-metilo (820 mg, 2,317 mmol) en MeOH (10 ml) a 25 ºC con agitación y después se añadió NaOH 1,0 N (4,63 ml, 4,63 mmol). La reacción se agitó durante 2 h y después se concentró para retirar el MeOH. El pH acuoso se ajustó a 4 con HCl 1 N con agitación. Los sólidos resultantes se filtraron, se aclararon con agua seguido de hexanos. Los sólidos se secaron a alto vacío para dar ácido (1r,4r)-4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexano carboxílico (680 mg, rendimiento del 82 %). LCMS 340,10 $(M+H)^+$.



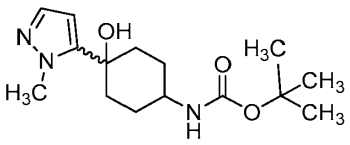
Etapa 3: Se mezclaron ácido (1r,4r)-4-(6-Cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexano carboxílico (200 mg, 0,589 mmol), BOP (260 mg, 0,589 mmol) y TEA (0,246 ml, 1,766 mmol) en DMF (5 ml) a 25 ºC con agitación y después se añadió etanamina 2,0 M en THF (0,441 ml, 0,883 mmol). La reacción se agitó durante una noche, se diluyó con AE y se aclaró 2 veces con LiCl al 10 % para retirar la DMF. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 6-cloro-N-((1R,4R)-4-(etilcarbamoil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (200 mg, rendimiento del 83 %). LCMS 367,20$(M+H)^+$.

Etapa 4: En un vial para microondas, se mezclaron 6-cloro-N-((1R,4R)-4-(etilcarbamoil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (25 mg, 0,068 mmol), 6-amino-5-fluoronicotinonitrilo (9,34 mg, 0,068 mmol), precatalizador BrettPhos (2,72 mg, 3,41 µmol) y K_2CO_3 (18,83 mg, 0,136 mmol) en 6:1 de *t*-BuOH/DMA (2 ml) a temperatura ambiente. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos y después la reacción se calentó a 145 ºC durante 15 minutos. La reacción se enfrió, se filtró, y el filtrado se concentró. El producto se purificó a través de HPLC preparativa para proporcionar 6-((5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-N-((1R,4R)-4-(etilcarbamoil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida, 2 TFA (6,6 mg, rendimiento del 13 %). ^{1}H RMN; LCMS 468,2 $(M+H)^+$.

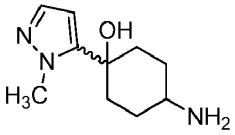
Ejemplo 31



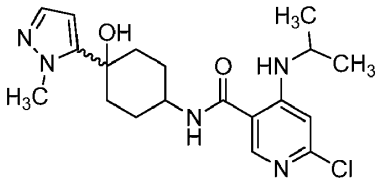
(31)



Etapa 1: Una solución de 1-metil-1H-pirazol (1,012 ml, 12,18 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a -78 ºC y se añadió n-BuLi (4,87 ml, 12,18 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, se añadió una solución de (4-oxociclohexil)carbamato de *terc*-butilo (1,299 g, 6,09 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se trató por interrupción con agua, evaporando el THF, añadiendo EtOAc, y lavando el producto con agua (2 x). La capa orgánica se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío para producir 1,061 g de un aceite de color amarillo viscoso que se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar una mezcla de isómeros cis y trans (0,85 g, rendimiento del 46 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ 7,40-7,33 (m, 1H), 6,24-6,00 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,48 (s a, 1H), 4,12-4,00 (m, 3H), 2,23-1,80 (m, 6H), 1,73-1,59 (m, 2H), 1,50-1,43 (m, 9H). Ha de apreciarse que hubo dos conjuntos de picos de vinilo en una relación de 3:1 que designaba la relación de los productos trans/cis.



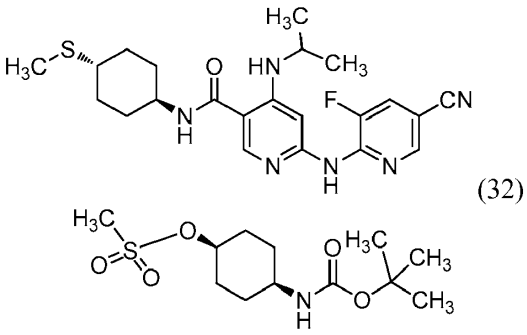
Etapa 2: Se disolvió (4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,85 g, 2,88 mmol) en DCM (20 ml) y a esta solución se le añadió HCl (4 N en dioxano) (7,19 ml, 28,8 mmol). El contenido se agitó a temperatura ambiente. La reacción parecía precipitar y, por lo tanto, se añadió un poco de MeOH para ayudar a hacer el producto más soluble. La reacción se evaporó y el residuo se evaporó de cloruro de metileno 3 x para retirar las trazas de HCl. El sólido obtenido de este modo se secó a vacío doméstico para proporcionar 0,75 g de un sólido de color amarillo claro que se usó sin purificación adicional: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31-8,14 (m, 3H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,82 (s a, 5H).



Etapa 3: Se mezclaron 4-amino-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol, HCl (200 mg, 0,863 mmol), ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (185 mg, 0,863 mmol), base de Hunig (0,754 ml, 4,32 mmol), y PyBOP (898 mg, 1,726 mmol) y se agitaron en DMF (3 ml) a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NaOH 1 N, y se añadió EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se aclaró con NaOH 1 N (2 x) y salmuera (1 x), se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío para producir 1,25 g de un sólido oleoso de color pardo. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar 245 mg (rendimiento del 69 %) de una mezcla de relación 4-5:1 de isómeros trans-cis. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,42-8,25 (m, 2H), 7,33-7,19 (m, 1H), 6,74-6,61 (m, 1H), 6,25-6,02 (m, 1H), 5,22-5,08 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 3H), 3,88-3,69 (m, 2H), 2,11-1,60 (m, 7H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 5H), 1,09-1,09 (m, 1H).

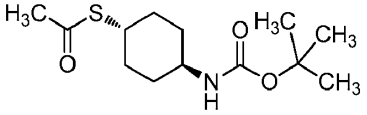
Etapa 4: Una solución de ácido 6-((5-cianopiridin-2-il)amino)-4-(isopropilamino)nicotínico (50 mg, 0,168 mmol), BOP (82 mg, 0,185 mmol) y TEA (0,047 ml, 0,336 mmol) en DMF (2 ml) a 25 ºC se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Después de unos pocos minutos, se añadió 4-amino-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol.HCl (39,0 mg, 0,168 mmol). La mezcla era una solución de color ámbar claro. La reacción se agitó durante 1 h y el material en bruto se purificó directamente a través de HPLC preparativa para proporcionar 6-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (14,4 mg, rendimiento del 17 %). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (dd, J = 7,6, 4,0 Hz, 1H), 3,60 (dc, J = 13,0, 6,4 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,76-1,61 (m, 4H), 1,21 (d, J = 6,1 Hz, 7H).; LCMS 475,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 32



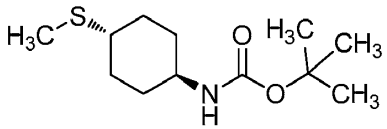
(32)

Etapa 1: A una solución agitada de ((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 4,64 mmol) y trietilamina (3,24 ml, 23,22 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0 ºC se le añadieron gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,543 ml, 6,97 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 15 min y después se diluyó con agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se aclaró con bicarbonato sódico saturado (1x) seguido de salmuera (1x). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar metanosulfonato de (1S,4S)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (3,20 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color ámbar claro. LCMS (TFA) 238,0 $(M+H-t\text{-butilo})^+$.

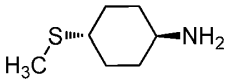


Etapa 2: A una solución agitada de metanosulfonato de (1S,4S)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (3,20 g, 10,91 mmol) en DMF (40 ml) a temperatura ambiente se le añadió tioacetato potásico (1,869 g, 16,36 mmol). La

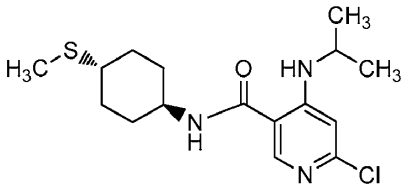
reacción se calentó a 80 ºC tras un escudo de seguridad durante 7 horas, después a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se aclaró con LiCl al 10 % (2 x), cloruro de amonio saturado (1 x), bicarbonato sódico saturado (1 x), y salmuera (2 x). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar un aceite oscuro en forma del producto en bruto. La purificación a través de cromatografía en columna proporcionó S-((1R,4R)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)etanotioato (820 mg, rendimiento del 27,5 %). LCMS (TFA) 218,0 $(M+H-t\text{-butil})^+$.



Etapa 3: A una solución agitada de S-((1R,4R)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)etanotioato (820 mg, 3,00 mmol) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió metóxido sódico (648 mg, 12,00 mmol) seguido de yodometano (0,281 ml, 4,50 mmol). Después, el matraz se tapó con un tapón y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo (3 x). La capa orgánica combinada se aclaró con cloruro de amonio saturado (1 x), bicarbonato sódico saturado (1 x), y salmuera (1 x). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar ((1R,4R)-4-(metiltio)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (650 mg, rendimiento del 79 %) de sólidos de color ámbar. LCMS (TFA) 190,0 $(M+H)^+$.



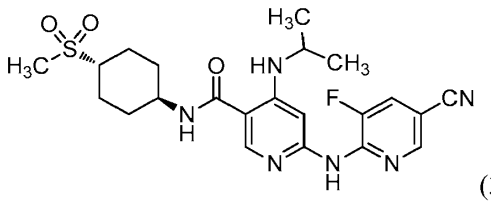
Etapa 4: A una solución agitada de ((1R,4R)-4-(metiltio)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (650 mg, 2,65 mmol) en dioxano (5 ml) y metanol (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió HCl 4 N en dioxano (3,31 ml, 13,24 mmol). Después de 20 horas, la reacción se concentró de cloruro de metileno (5 x) para proporcionar (1R,4R)-4-(metiltio)ciclohexanamina, HCl (490 mg, rendimiento del 92 %) de sólidos de color castaño como producto.



Etapa 5: A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (236 mg, 1,101 mmol), BOP (487 mg, 1,101 mmol) y TEA (0,307 ml, 2,201 mmol) en DMF (0,5 ml) a 25 ºC se le añadió (1r,4r)-4-(metiltio)ciclohexanamina, HCl (200 mg, 1,101 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se aclaró con LiCl al 10 % (2 x), bicarbonato sódico saturado (1 x) y finalmente LiCl al 10 % (1 x). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar ((1R,4R)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (320 mg, rendimiento del 77 %) de un aceite de color ámbar como producto. LCMS 342,2 $(M+H)^+$.

Etapa 6: Una mezcla de 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-((1R,4R)-4-(metiltio)ciclohexil)nicotinamida (100 mg, 0,292 mmol), 6-amino-5-fluoronicotinonitrilo (48,1 mg, 0,351 mmol), K_2CO_3 (29,4 mg, 0,213 mmol), y 6:1 de *t*-BuOH/DMA (2 ml) se mezclaron en un vial para microondas de 5 ml que contenía una barra de agitación magnética y se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador BrettPhos (23,36 mg, 0,029 mmol) y se desgasificó durante 5 minutos más. El vial se cerró herméticamente y la reacción se calentó en el microondas con agitación a 145 ºC durante 40 minutos. La reacción se filtró, se purificó a través de HPLC preparativa para proporcionar el producto (16,8 mg, rendimiento del 12 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,45-8,37 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,71 (dd, J = 12,8, 6,7 Hz, 2H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 5H), 1,90 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,44-1,20 (m, 11H). LCMS 443,2 $(M+H)^+$.

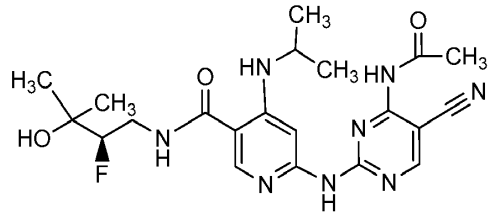
Ejemplo 33



(33)

A una solución de 6-((5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-(isopropilamino)-N-((1R,4R)-4-(metiltio)ciclohexil)nicotinamida (50 mg, 0,113 mmol) en MeOH (3,5 ml) a 0 ºC se le añadió OXONE® (139 mg, 0,226 mmol) en agua (1,5 ml). La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió otra alícuota de OXONE® (0,3 equiv.). La reacción se agitó durante 48 horas. Los sólidos se filtraron y se aclararon con MeOH. El filtrado se concentró y se extrajo con CH_2Cl_2. El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se purificó a través de HPLC preparativa para proporcionar 6-((5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-(isopropilamino)-N-((1R,4R)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)nicotinamida (11,3 mg, rendimiento del 19 %). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,63 (dc, J = 12,8, 6,3 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,13 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,98 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,1 Hz, 6H); LCMS 475,1 $(M+H)^+$.

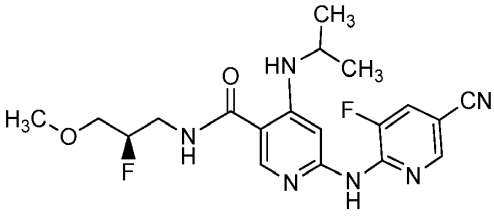
Ejemplo 34



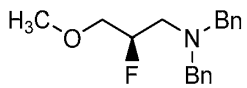
(34)

Se disolvió (R)-6-((4-Amino-5-cianopirimidin-2-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (60 mg, 0,144 mmol) y base de Hunig (0,025 ml, 0,144 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente con agitación y después se añadió cloruro de acetilo (10,24 µl, 0,144 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora. Después, la reacción se filtró, y el filtrado se purificó a través de HPLC preparativa para proporcionar el producto (2,9 mg, rendimiento del 4 %). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (s a, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,37 (d, J = 9,2 Hz, 0,5H), 4,27 (d, J = 9,2 Hz, 0,5H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,74-3,58 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,19 (d, J = 6,1 Hz, 5H), 1,15 (d, J = 6,1 Hz, 7H); LCMS 459,2 $(M+H)^+$.

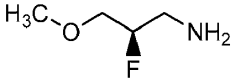
Ejemplo 35



(35)

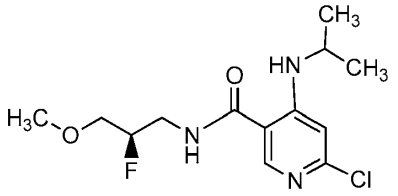


Etapa 1: A una solución de (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropan-1-ol (400 mg, 1,463 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno se le añadió NaH (70,2 mg, 1,756 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min y después se añadió MeI (0,092 ml, 1,463 mmol). Después de 1 hora, se añadió más cantidad de DMF (1 ml). Durante el transcurso de las siguientes 2 horas, se añadió más cantidad de NaH y MeI (1 equiv.) en dos porciones. Después, la reacción se interrumpió con agua, se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl al 10 % para retirar la DMF. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar (R)-N,N-dibencil-2-fluoro-3-metoxipropan-1-amina (400 mg, rendimiento del 86 %). LCMS 287,70 $(M+H)^+$.



Etapa 2: En una atmósfera de nitrógeno, una botella Parr se cargó cuidadosamente con Pd al 10 %-C (74,1 mg, 0,070 mmol), y el catalizador se humedeció cuidadosamente con metanol (10 ml). El recipiente se cargó con una solución de (R)-N,N-dibencil-2-fluoro-3-metoxipropan-1-amina (400 mg, 1,392 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla se desgasificó y se cargó de nuevo con H_2 y se presurizó a 50 psi durante 4 h. La mezcla se desgasificó con nitrógeno, y la mezcla de reacción se filtró en una atmósfera de nitrógeno a través de papel de filtro de fibra de vidrio, asegurándose de no dejar que la torta se seque. La torta de filtro se aclaró minuciosamente con metanol (25 ml de volumen de aclarado total), y el filtrado y el aclarado combinados se concentraron al vacío

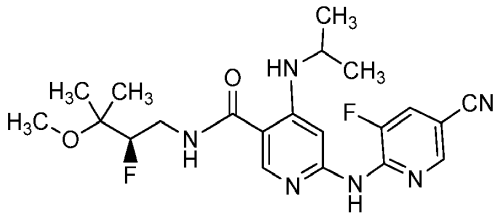
para obtener (R)-2-fluoro-3-metoxipropan-1-amina (125 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite incoloro.



Etapa 3: A una solución de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (250 mg, 1,167 mmol), BOP (516 mg, 1,167 mmol) y TEA (0,325 ml, 2,334 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió (R)-2-fluoro-3-metoxipropan-1-amina (125 mg, 1,167 mmol). La reacción se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó 2 veces con LiCl al 10 % para retirar la DMF, seguido de 1 vez con carbonato sódico saturado, y finalmente 1 vez con LiCl al 10 %. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-metoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (300 mg, rendimiento del 72 %).

Etapa 4: En un vial para microondas de 5 ml, se mezclaron una mezcla de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-metoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (35 mg, 0,115 mmol), 6-amino-5-fluoronicotinonitrilo (15,80 mg, 0,115 mmol) y K_2CO_3 (31,8 mg, 0,230 mmol) a temperatura ambiente en 6:1 de *terc*-butanol/DMA (2 ml) y se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador BrettPhos (4,60 mg, 5,76 µmol), se desgasificó durante 5 minutos más, y el vial se cerró herméticamente. La reacción se calentó a través de microondas con agitación a 145 ºC durante 15 minutos. La reacción se enfrió, se filtró, y el filtrado se concentró a alto vacío y después el residuo se disolvió en DMF para la purificación. El producto se aisló a través de HPLC preparativa para proporcionar (R)-6-((5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-N-(2-fluoro-3-metoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (11,8 mg, rendimiento del 25 %).

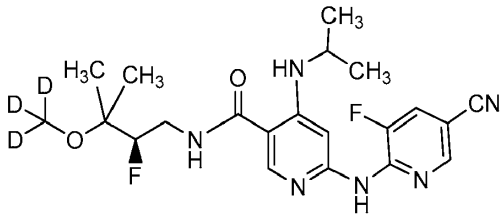
Ejemplo 36



(36)

El Ejemplo 36 se preparó de manera análoga al Ejemplo 35 partiendo de (R)-4-(dibencilamino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol. LCMS 433,3 $(M+H)^+$: TR de HPLC 1,73 min, condiciones G.

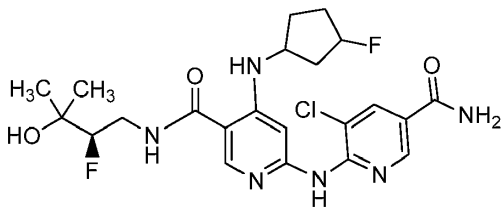
Ejemplo 37



(37)

El Ejemplo 37 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 36 partiendo de (R)-4-(dibencilamino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol y CD_3I. LCMS 436,4 $(M+H)^+$: TR de HPLC 1,85 min, condiciones G.

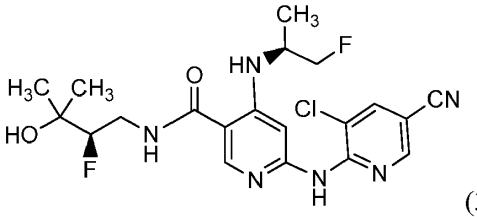
Ejemplo 38



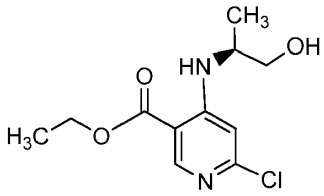
(38)

A una solución de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinamida (200 mg, 0,553 mmol) y 6-amino-5-cloronicotinonitrilo (85 mg, 0,553 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (540 mg, 1,658 mmol) y Xantphos (128 mg, 0,221 mmol) y 0,5 ml de agua. Después, la reacción se purgó con nitrógeno durante 20 min, después se añadió $Pd_2(dba)_3$ (202 mg, 0,221 mmol) y se purgó de nuevo durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 110 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de CELITE® y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y soluciones de salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto en bruto que se purificó sobre gel de sílice eluyendo metanol al 10 % en DCM para obtener diastereómeros que contenían una mezcla de nitrilo y 2 diastereómeros de hidrólisis de nitrilo que se purificaron a través de cromatografía SFC preparativa. El diastereómero deseado se aisló en forma de un sólido de color blanco (4 mg, rendimiento del 1,5 %). LCMS 497,2 $(M+H)^+$; TR de HPLC 6,15 min, condiciones A, 12 min de gradiente.

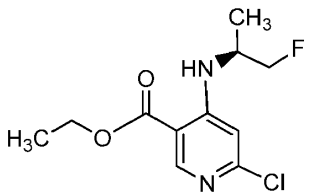
Ejemplo 39



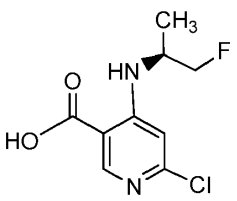
(39)



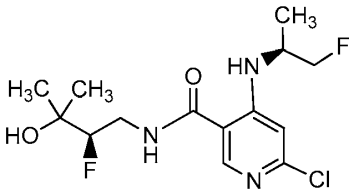
Etapa 1: A una solución agitada de 4,6-dicloronicotinato de etilo (1,0 g, 4,54 mmol) en DMA (5 ml) se le añadieron DIPEA (2,381 ml, 13,63 mmol) y (S)-2-aminopropan-1-ol (0,424 ml, 5,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 100 ºC, se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron al vacío. Al residuo se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar 6-cloro-4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinato de (S)-etilo (1,1 g, rendimiento del 93 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,53 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 8,20-8,24 (m, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 6,85-6,88 (m, 1 H) 4,97-4,97 (m, 1 H) 4,99 (t, J = 5,27 Hz, 1 H) 4,30 (c, J = 7,03 Hz, 1 H) 4,26-4,33 (m, 2 H) 3,73-3,82 (m, 1 H) 3,39-3,52 (m, 2 H) 1,29-1,34 (m, 3 H) 1,16 (m, 3 H); LCMS 259,3 $(M+H)^+$.



Etapa 2: A una solución agitada de 6-cloro-4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinato de (S)-etilo (2 g, 7,73 mmol) en THF (15 ml) a -78 ºC se le añadió DAST (2,55 ml, 19,33 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ ac. al 10 % y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el material en bruto que se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar el producto (1,2 g, rendimiento del 60 %). LCMS 261,0 $(M+H)^+$.



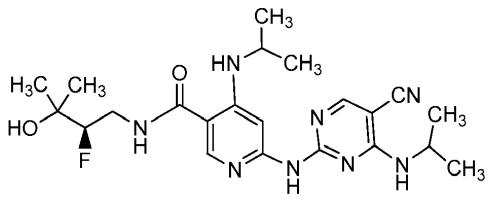
Etapa 3: A una solución de 6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinato de (S)-etilo (1,3 g, 4,99 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron LiOH (0,615 g, 14,96 mmol) y agua (3 ml, 4,99 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por TLC mostró la ausencia de SM. La mezcla se concentró y se acidificó a un pH de 3-4 usando HCl 1,5 N. El sólido resultante se filtró para proporcionar ácido (S)-6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotínico (1,0 g, ácido 41 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS 233,2 $(M+H)^+$.



Etapa 4: A una solución de ácido (S)-6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotínico (0,650 g, 2,79 mmol) en DMF (6 ml) se le añadieron DIPEA (1,952 ml, 11,18 mmol), (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0,406 g, 3,35 mmol) y HATU (1,062 g, 2,79 mmol), y la masa de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico al 10 %, se secaron sobre sódico y se concentraron. El material en bruto se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (0,4 g, rendimiento del 42 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS 336,2 $(M+H)^+$.

Etapa 5: A una solución de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (0,1 g, 0,298 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió 6-amino-5-cloronicotinonitrilo (0,055 g, 0,357 mmol), carbonato de cesio (0,291 g, 0,893 mmol), agua (0,5 ml, 0,298 mmol) y Xantphos (0,017 g, 0,030 mmol). La mezcla se desgasificó y después se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,014 g, 0,015 mmol), después de lo cual la reacción se desgasificó adicionalmente y se calentó a 110 ºC durante 18 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de CELITE®. El lecho de CELITE® se lavó con acetato de etilo y el filtrado combinado se concentró. Después, se añadió DCM mínimo a la masa de reacción para disolverlo seguido de la adición de éter de pet. El sólido resultante se dejó en reposo y la capa de éter de pet. se decantó. Este proceso se repitió 2-3 veces para proporcionar los sólidos en bruto que se purificaron adicionalmente por HPLC prep. para proporcionar un aceite de color pardo pálido que se purificó adicionalmente por HPLC prep. para conseguir 6-((3-cloro-5-cianopiridin-2-il)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (4 mg, rendimiento del 3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,61 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76-7,98 (m, 1H), 4,96-5,08 (m, 1H), 4,56-4,66 (m, 1H), 4,41-4,56 (m, 1H), 4,29-4,41 (m, 1H), 3,79-3,99 (m, 1H), 3,40-3,62 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,35-1,57 (m, 3H), 1,30 (d, J = 1,51 Hz, 6H); LCMS 453,2 $(M+H)^+$.

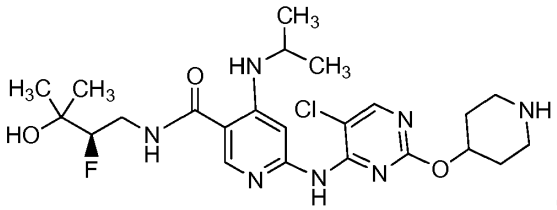
Ejemplo 40



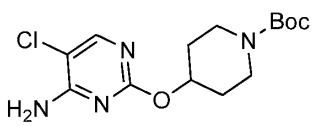
(40)

El Ejemplo 40 se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 27. LCMS 459,3 $(M+H)^+$; TR de HPLC 7,18 min, condiciones A.

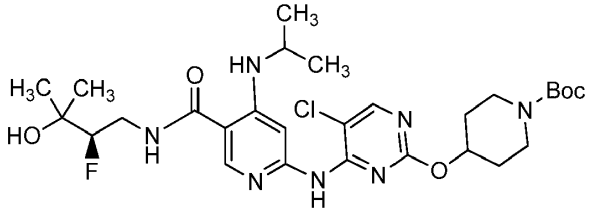
Ejemplo 41



(41)



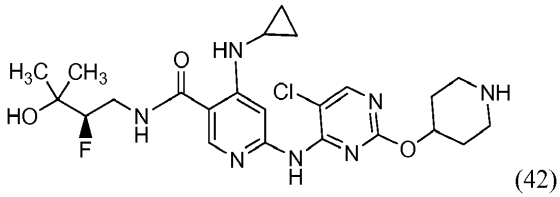
Etapa 1: A una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,614 g, 3,05 mmol) en THF (50 ml) se le añadió KOtBu (0,342 g, 3,05 mmol) y se agitó durante 30 min, y después se añadió 2,5-dicloropirimidin-4-amina (0,5 g, 3,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un sólido de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener 4-((4-amino-5-cloropirimidin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,72 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,24 (s a, 1H), 5,04-5,11 (m, 1H), 3,84 (m, 3H), 3,24-3,34 (m, 1H), 3,04 (ddd, J = 3,50, 9,82, 13,45 Hz, 1H), 1,70-2,01 (m, 4H), 1,50 (s, 9H); LCMS 329,2 $(M+H)^+$.



Etapa 2: A una solución de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (0,110 g, 0,346 mmol) y 4-((4-amino-5-cloropirimidin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,114 g, 0,346 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron Na_2CO_3 (0,110 g, 1,038 mmol) y agua (1 ml). La reacción se purgó con N_2 y después se añadió Xantphos (0,050 g, 0,087 mmol) seguido de $Pd_2(dba)_3$ (0,079 g, 0,087 mmol) y se purgó de nuevo con N_2 durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 110 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM, se filtró a través de CELITE®, y se concentró para obtener un líquido de color pardo como el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna para obtener un sólido de color amarillo (28 mg, rendimiento del 13 %). ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,26 (s a, 1H), 4,33-4,51 (m, 1H), 3,76-3,95 (m, 2H), 3,62 *(d, J* = 9,54 Hz, 2H), 3,40-3,56 (m, 4H), 1,92-2,02 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,34 (d, *J* = 6,02 Hz, 6H), 1,30 *(d, J* = 2,01 Hz, 6H); LCMS 611,2 $(M+2H)^+$.

Etapa 3: Se enfrió 4-((5-cloro-4-((5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)amino)pirimidin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-Butilo (0,02 g, 0,033 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a 0 ºC y se añadió TFA (0,5 µl, 6,49 µmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por placa de TLC prep. (MeOH/$CHCl_3$ al 9 %) para proporcionar el estudio. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,34 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,27-5,34 (m, 1H), 4,33-4,50 (m, 1H), 3,74-3,94 (m, 2H), 3,47 (ddd, *J* = 9,04, 14,56, 16,56 Hz, 1H), 3,35-3,39 (m, 1H), 3,20 (td, *J* = 4,89, 13,30 Hz, 2H), 2,06-2,22 (m, 4H), 1,35 (d, *J* = 6,53 Hz, 6H), 1,30 (d, *J* = 1,51 Hz, 6H); LCMS 510,0 $(M+H)^+$.

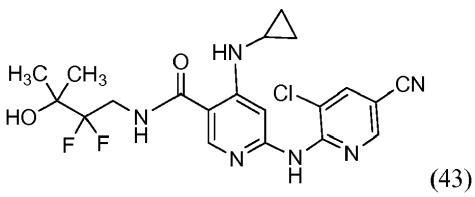
Ejemplo 42



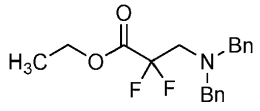
(42)

El Ejemplo 42 se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 41. LCMS 508,2 $(M+H)^+$; TR de HPLC 8,11 min, condiciones K.

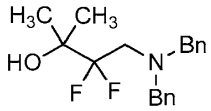
Ejemplo 43



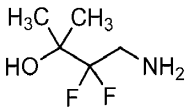
(43)



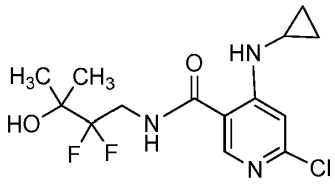
Etapa 1: A una suspensión agitada de polvo de Zn (4,98 g, 76 mmol) en THF (100 ml) se le añadió TMS-Cl (9,73 ml, 76 mmol) seguido de la adición de 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (3,40 g, 16,75 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se añadió lentamente una solución de N-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)-N-bencil-1-fenilmetanamina (5 g, 15,22 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se interrumpió lentamente mediante la adición de una solución al 10 % de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El material en bruto se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar 3-(dibencilamino)-2,2-difluoropropanoato de etilo (5 g, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS 334,2 (M+H).



Etapa 2: A una solución de 3-(dibencilamino)-2,2-difluoropropanoato de etilo (8 g, 24,00 mmol) en THF (80 ml) a 0 ºC se le añadió gota a gota metil MgBr (24 ml, 72,0 mmol). Después de la finalización de la adición la reacción, se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se enfrió a 0 ºC y se interrumpió con la adición de una solución de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El material en bruto se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar 4-(dibencilamino)-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol (5 g, rendimiento del 64 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS 320,2 $(M+H)^+$.



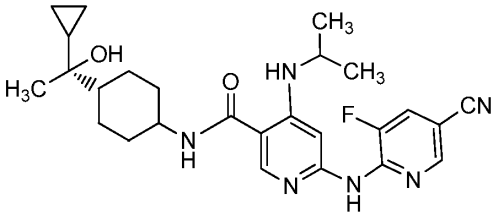
Etapa 3: A una solución de 4-(dibencilamino)-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol (5 g, 15,65 mmol) en MeOH se le añadieron Pd/C (2,5 g, 23,49 mmol) e hidróxido de paladio (2,5 g, 15,65 mmol) y la masa de la reacción se hidrogenó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró para conseguir el 4-amino-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol en forma de un aceite de color amarillo pálido (2 g, rendimiento del 91 %). ^{1}H RMN ($MeOD_4$, 400 MHz) δ 3,14 (t, J = 16,4 Hz, 2H), 1,30 (s, 6H).



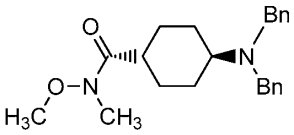
Etapa 4: A una solución de ácido 6-cloro-4-(ciclopropilamino)nicotínico (1 g, 4,70 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron DIPEA (2,46 ml, 14,11 mmol), 4-amino-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol (0,79 g, 5,64 mmol) y HATU (1,79 g, 4,70 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La masa de la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico al 10 % y agua, después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar 6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (1,30 g, rendimiento del 60 %).

Etapa 5: A una solución de 6-cloro-4-(ciclopropilamino)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (0,2 g, 0,599 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadieron 6-amino-5-cloronicotinonitrilo (0,110 g, 0,719 mmol), Cs_2CO_3 (0,586 g, 1,798 mmol) y Xantphos (0,277 g, 0,479 mmol) y la reacción se desgasificó. Se añadió Pd_2dba_3 (0,219 g, 0,240 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo y después se calentó a 110 ºC en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La reacción se enfrió y se filtró a través de CELITE® y se purificó a través de HPLC preparativa para proporcionar 6-((3-cloro-5-cianopiridin-2-il)amino)-4-(ciclopropilamino)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (61 mg, rendimiento del 18 %). ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,68 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,01 (t, *J* = 16 Hz, 1H), 2,67-2,73 (s, 1H), 1,35 (m, 6H), 1,01-1,06 (m, 2H), 0,75-0,77(m, 2H); LCMS 451,1 $(M+H)^+$.

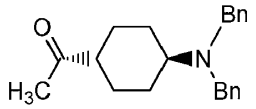
Ejemplo 44



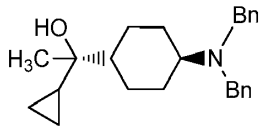
(44)



Etapa 1: A una suspensión agitada de ácido 4-(dibencilamino)ciclohexanocarboxílico (1,5 g, 4,64 mmol) en DMF (15 ml) se le añadieron HATU (3,53 g, 9,28 mmol) y DIPEA (4,05 ml, 23,19 mmol). La reacción se agitó durante 5 min y después se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,26 g, 23,2 mmol). La reacción se agitó durante 3 h, se añadió agua y se extrajo en EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar 4-(dibencilamino)-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida (0,9 g, rendimiento del 54 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27-7,40 (m, 8H), 7,18-7,24 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,60 (s, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,62 (s a, 1H), 2,41 (t, *J* = 11,80 Hz, 1H), 1,87 (d, *J* = 10,04 Hz, 2H), 1,76 (d, *J* = 11,04 Hz, 2H), 1,40-1,54 (m, 2H), 1,14-1,27 (m, 2H); LCMS 367,0 $(M+H)^+$.



Etapa 2: A una solución agitada de 4-(dibencilamino)-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida (800 mg, 2,183 mmol) en THF seco (16 ml) a 0 ºC se le añadió metil MgBr (1,091 ml, 3,27 mmol). Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se interrumpió con NH_4Cl saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar 1-(4-(dibencilamino)ciclohexil)etanona. LCMS 322,4 $(M+H)^+$.

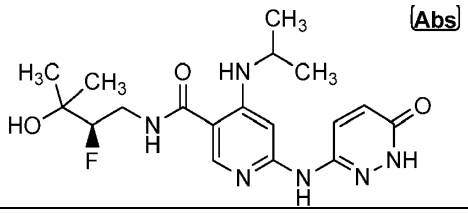
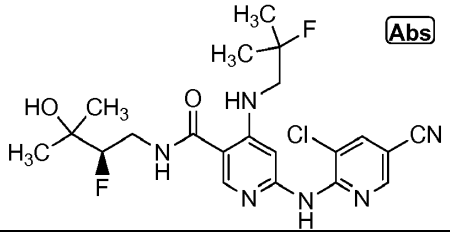
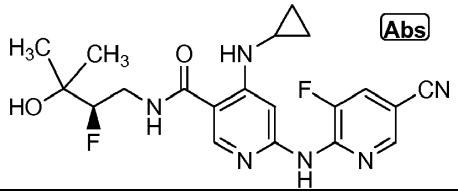
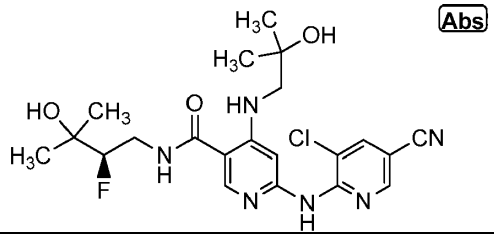
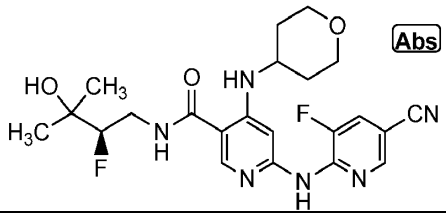
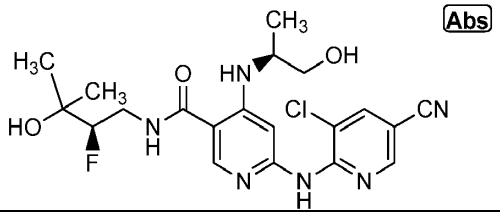
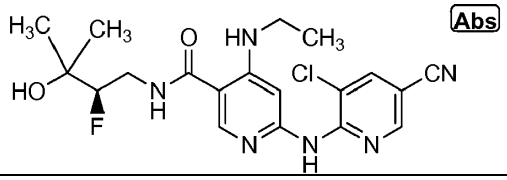


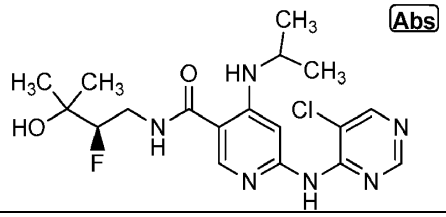
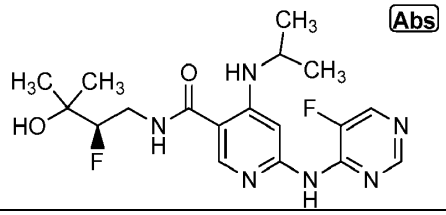
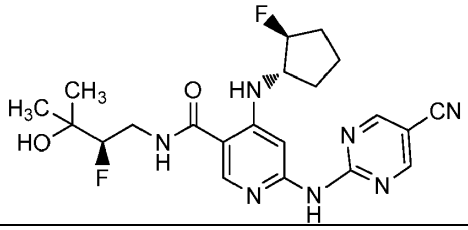
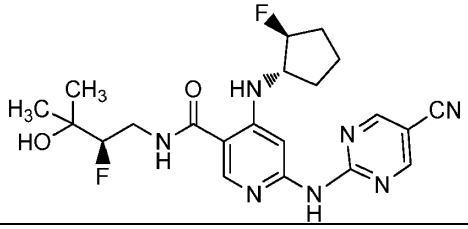
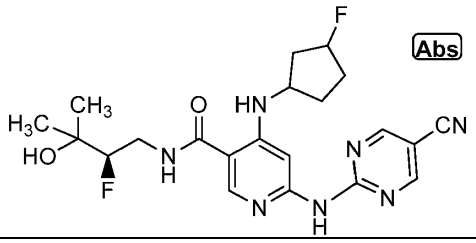
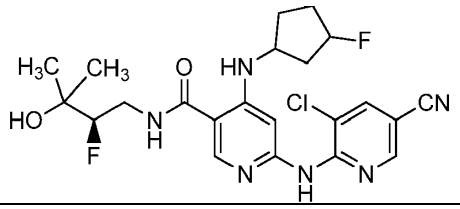
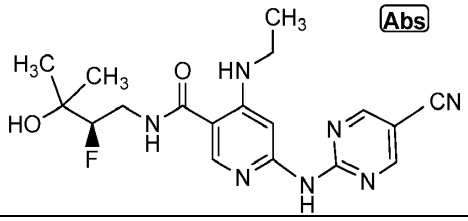
Etapa 3: A una solución agitada de 1-(4-(dibencilamino)ciclohexil)etanona (1,2 g, 3,73 mmol) en THF seco (24 ml) se le añadió gota a gota bromuro de ciclopropil magnesio (14,93 ml, 7,47 mmol) a 0 ºC. Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se interrumpió con NH_4Cl saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar 1-ciclopropil-1-(4-(dibencilamino)ciclohexil)etanol en forma de una mezcla de diastereómeros. LCMS 364,3 $(M+H)^+$.

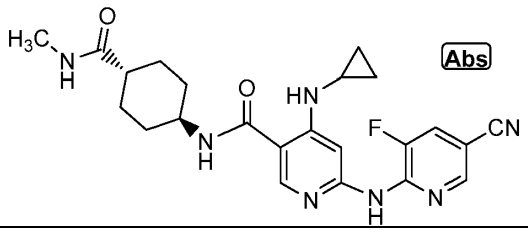
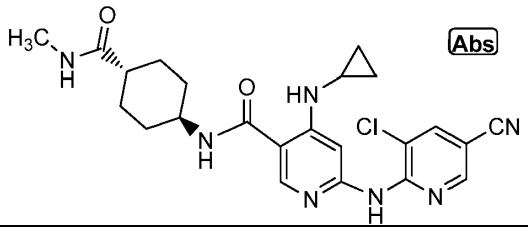
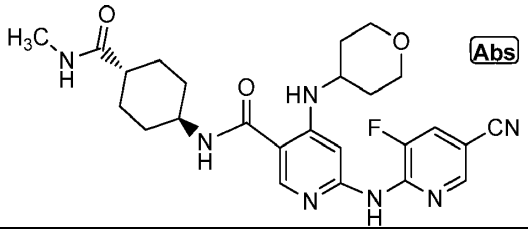
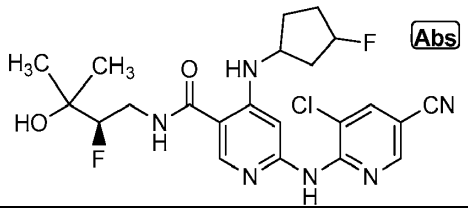
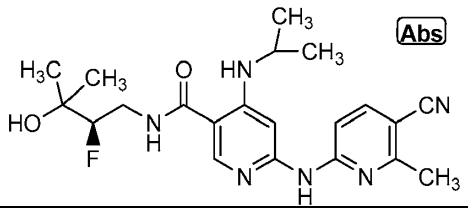
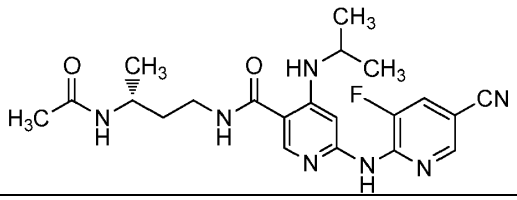
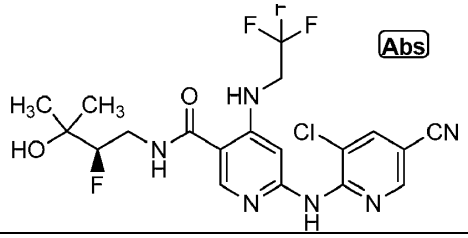
Etapa 4: A una solución de 1-ciclopropil-1-((1s,4s)-4-(dibencilamino)ciclohexil)etanol (1,2 g, 3,30 mmol) en MeOH (24 ml) se le añadió Pd/C (0,527 g, 0,495 mmol) y se agitó durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró para proporcionar 1-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-1-ciclopropiletanol en forma de una mezcla de diastereómeros (rendimiento del 95 %). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,57 (s, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,00-1,22 (m, 4H), 0,91-0,99 (m, 6H), 0,71-0,83 (m, 1H), 0,33 (t, *J* = 6,04 Hz, 1H), 0,13-0,26 (m, 3H).

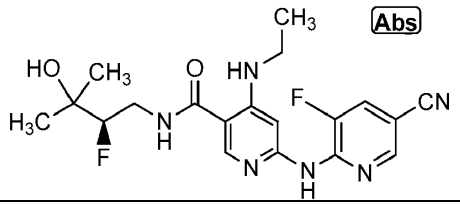
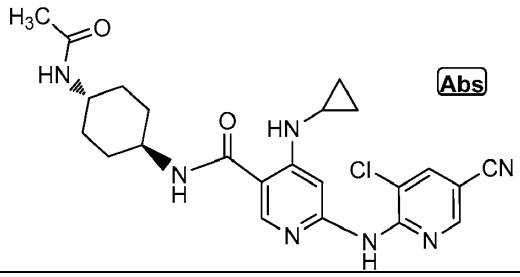
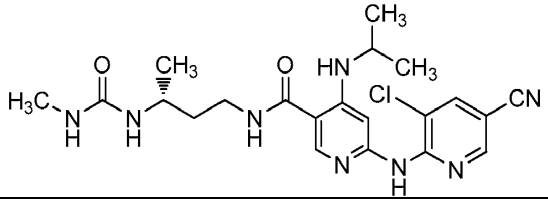
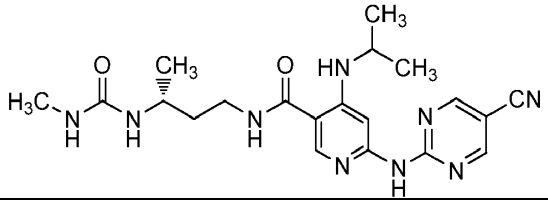
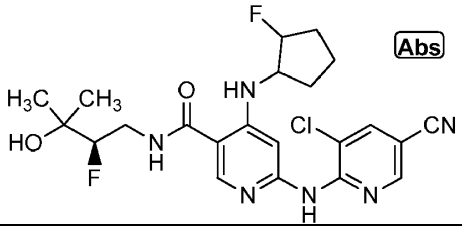
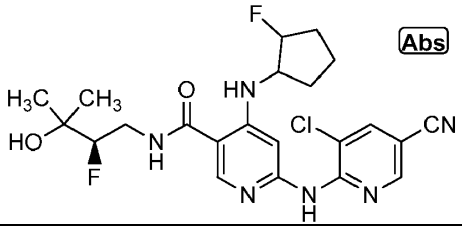
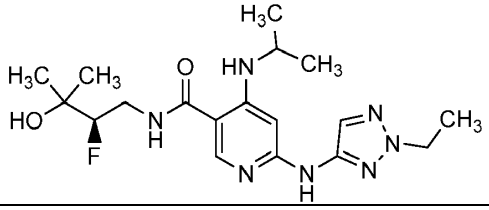
Los Ejemplos de la tabla a continuación se prepararon de manera análoga a los Ejemplos que se han descrito previamente, sustituyendo, cuando fue apropiado, las aminas alternativas en la secuencia sintética.

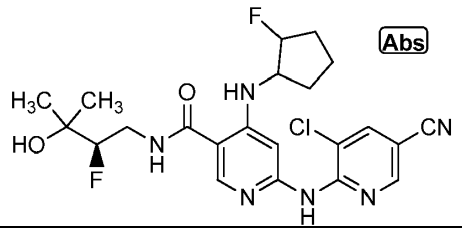
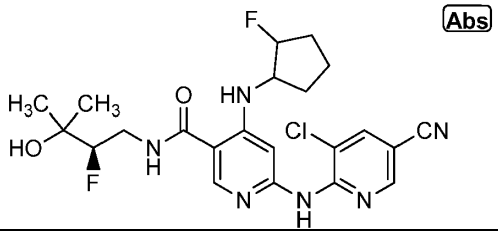
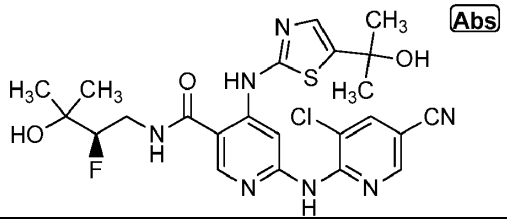
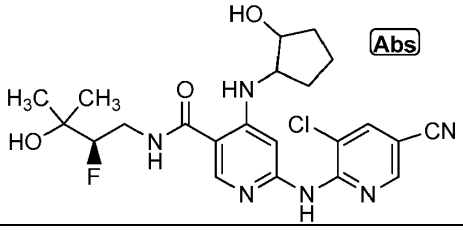
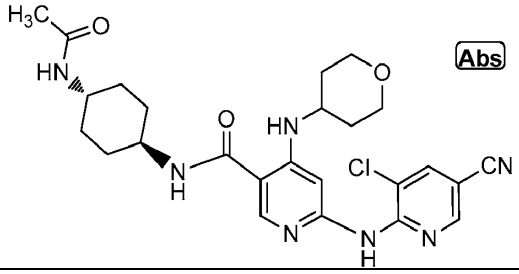
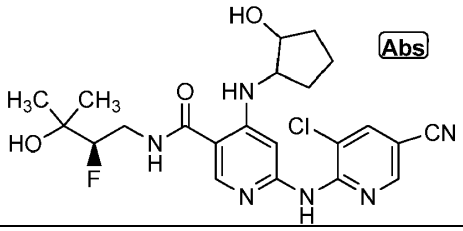
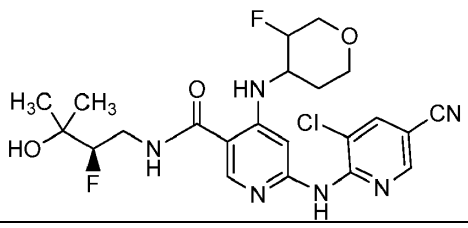
Tabla 4

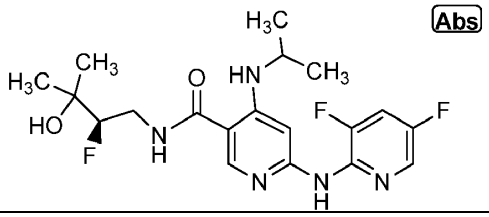
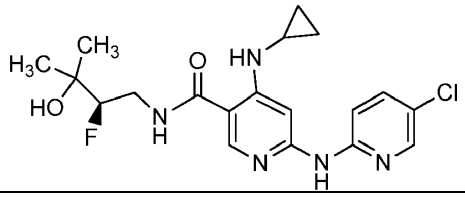
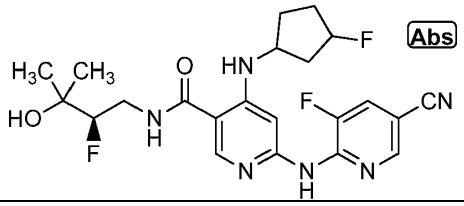
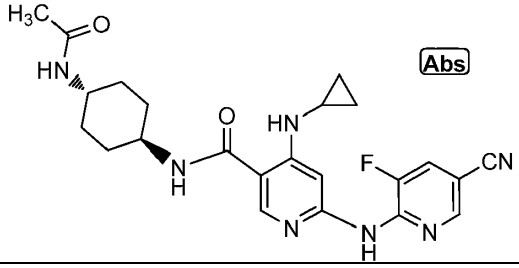
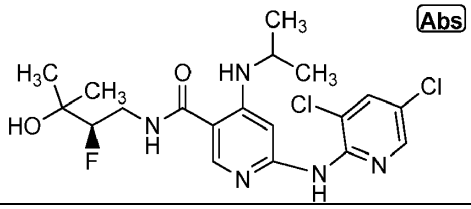
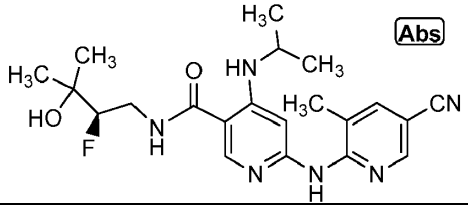
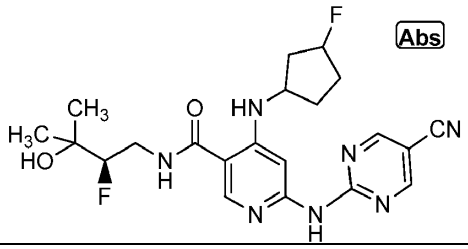
Ej. N.º	Estructura	tr HPLC (min)	Cond. HPLC	LCMS (M+H)+
45		8,13	K	393,2
46		6,369	E	467,2
47		5,47	E	417,2
48		6,56	A	464,4
49		9,67	K	461,2
50		9,23	K	451,2
51		6,57	A	421,2

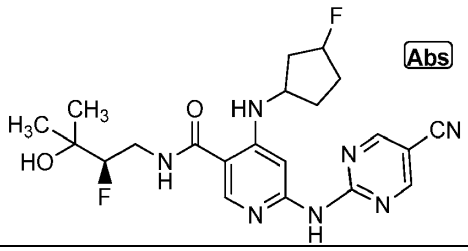
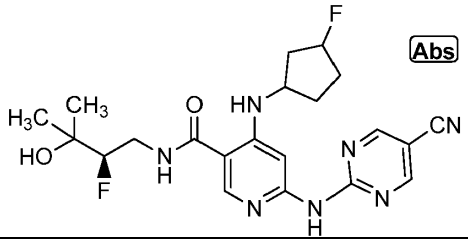
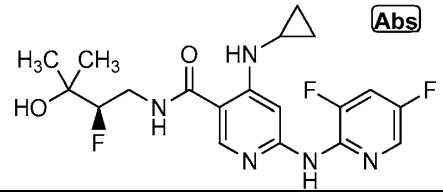
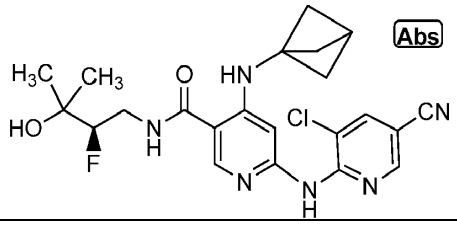
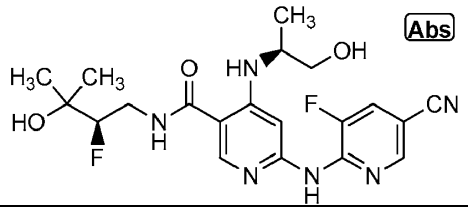
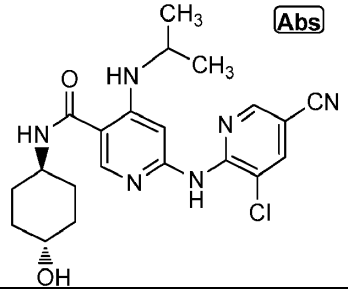
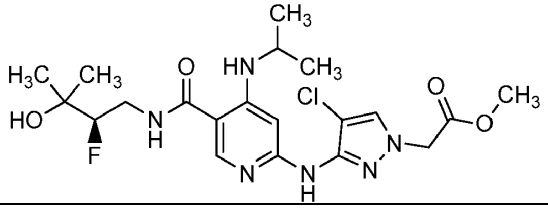
52		11,09	A	411,2
53		8,59	K	395,5
54		1,42	L	446,2
55		1,47	L	446,2
56		1,34	L	446,2
57		7,33	A	479,2
58		1,25	G	388,1

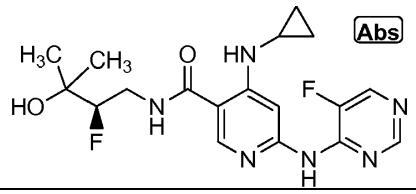
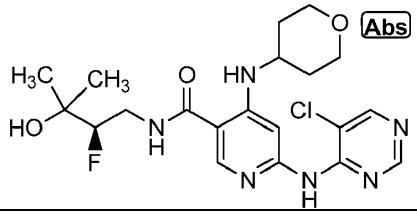
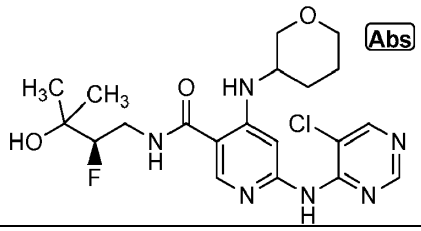
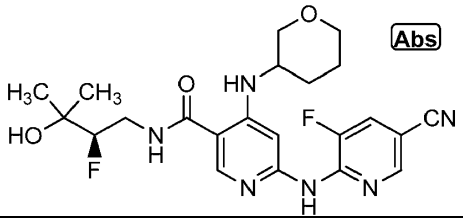
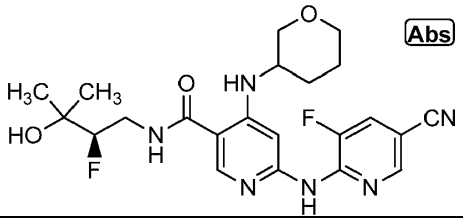
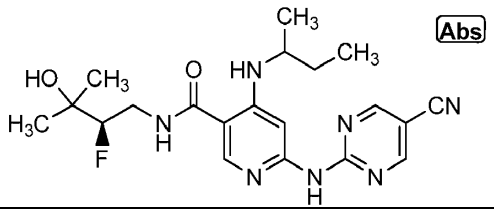
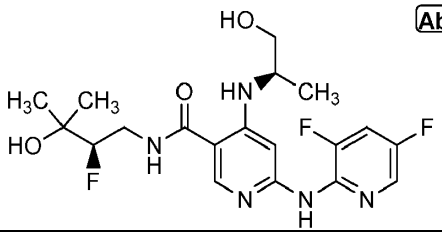
59		1,34	G	452,1
60		1,47	G	468,1
61		1,23	G	496,2
62		7,28	A	479,2
63		6,98	A	415,3
64		1,38	G	428,1
65		7,23	A	475,1

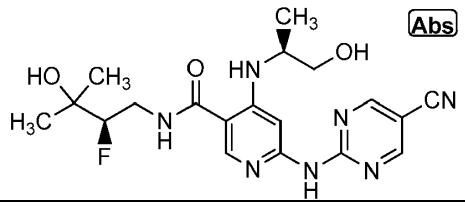
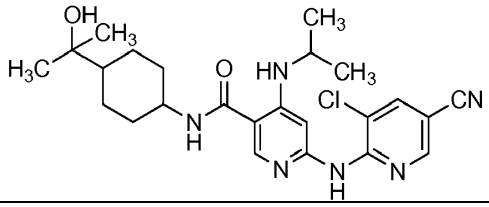
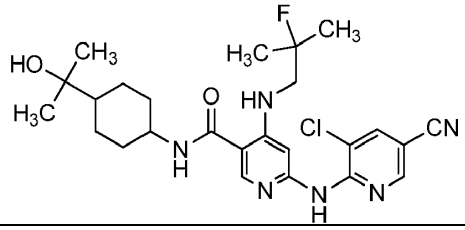
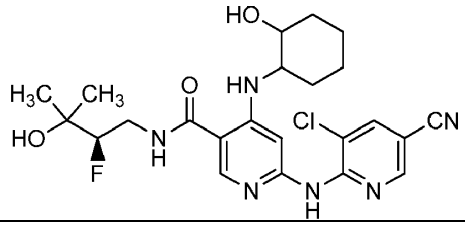
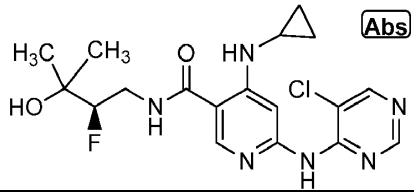
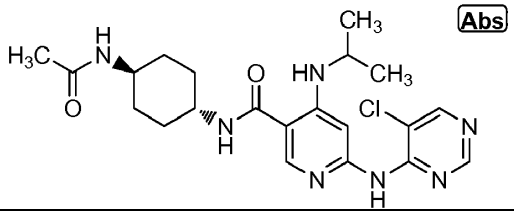
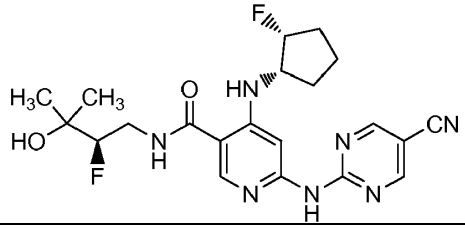
66		9,79	K	405,2
67		1,46	G	468,2
68		1,65	G	488,2
69		1,43	G	453,4
70		7,81	A	479,2
71		7,79	A	479,2
72		1,33	G	394,1

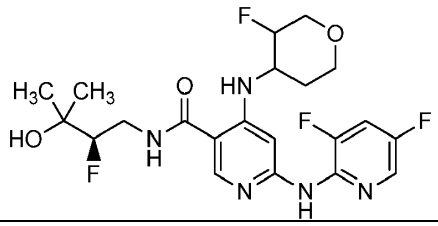
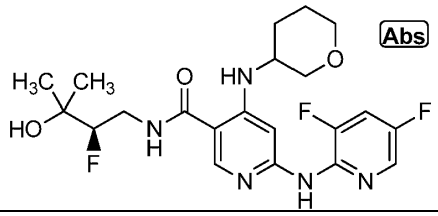
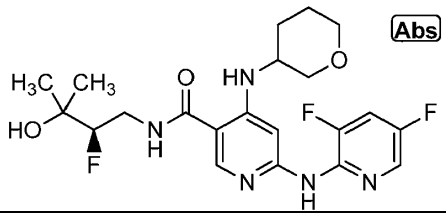
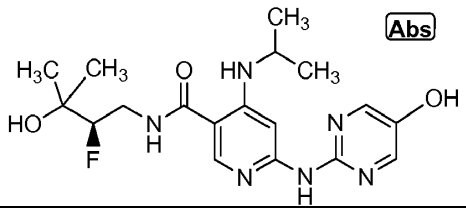
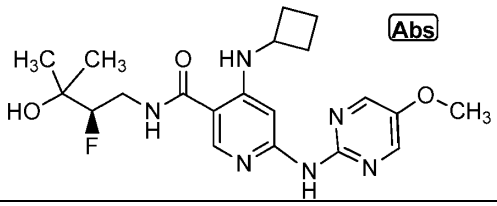
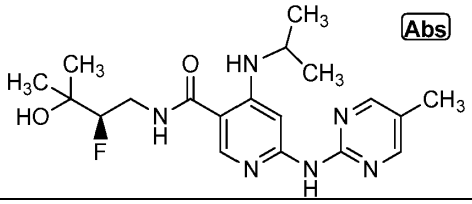
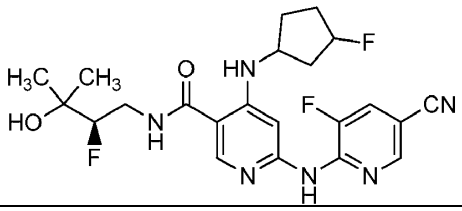
73		6,65	E	479,7
74		7,63	A	479,7
75		6,42	E	534,2
76		5,42	B	477,2
77		1,4	G	512,3
78		5,41	B	477,2
79		6,48	A	495,2

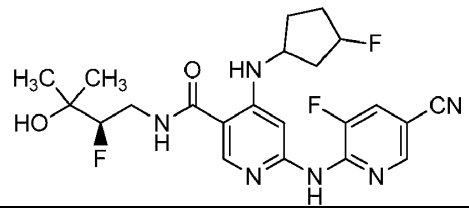
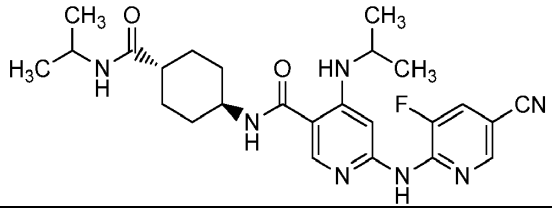
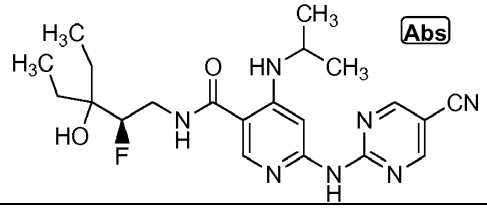
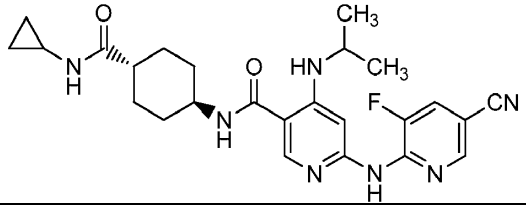
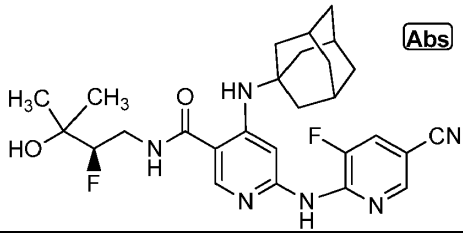
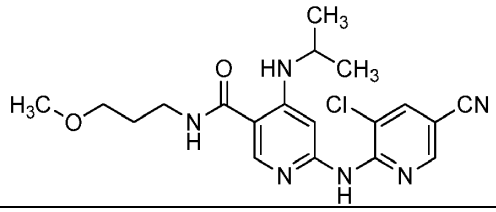
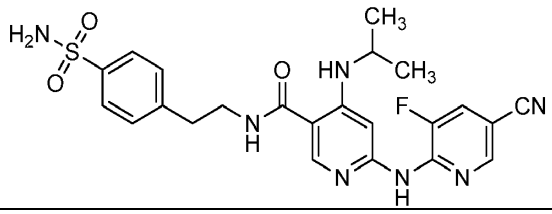
80		5,95	E	410,2 $(M-H)^+$
81		11,96	K	408,5
82		7,10	A	463,7
83		1,33	G	452,3
84		2,01	G	444,2
85		7,13	A	413,6 $(M-H)^+$
86		7,4	H	446,2

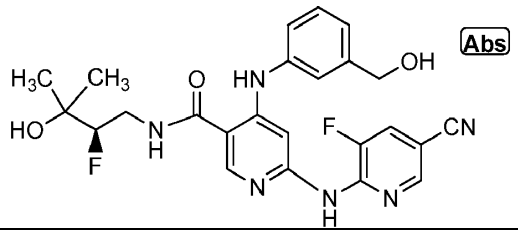
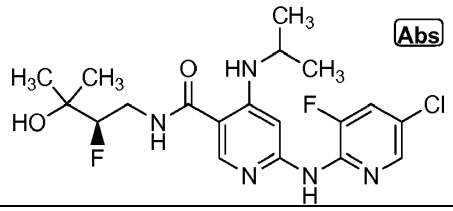
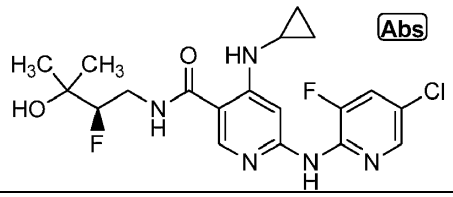
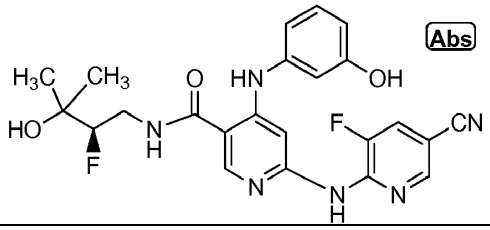
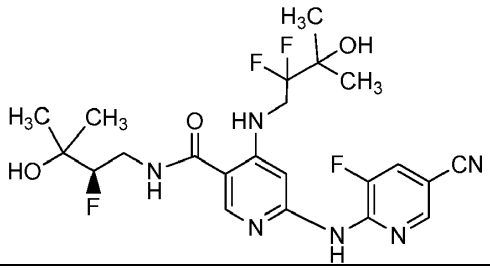
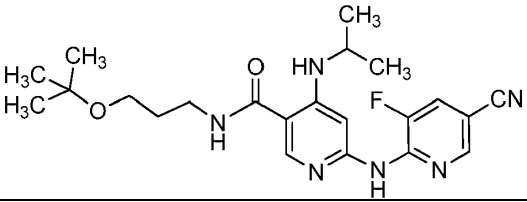
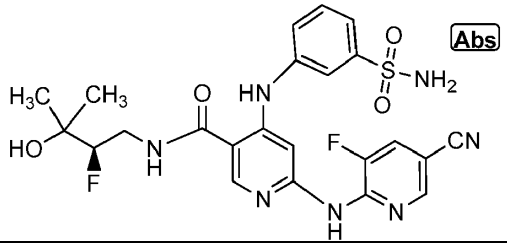
87		8,6	H	446,2
88		9,2	H	446,2
89		6,44	A	410,2
90		1,86	G	459,1
91		5,39	A	435,6
92		11,55	K	429,2
93		0,71	O, 2 min grad	471,2

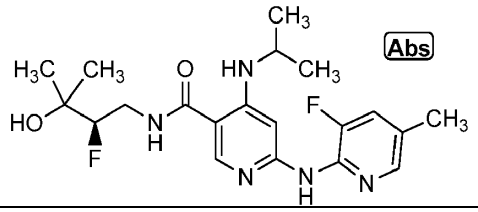
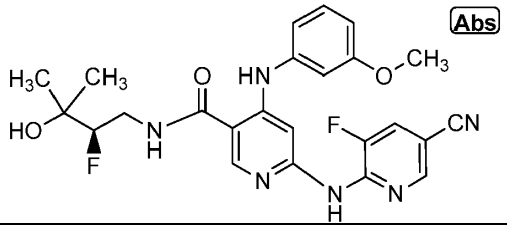
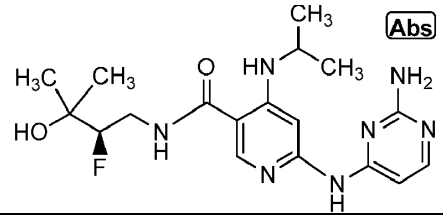
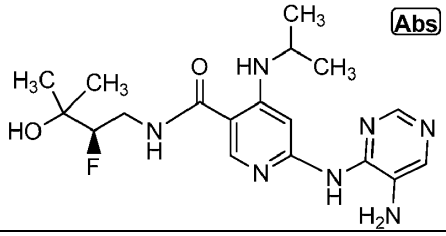
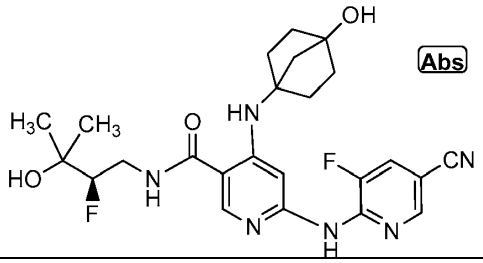
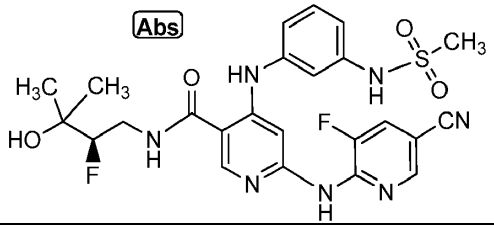
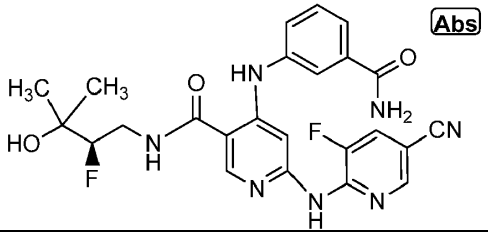
94		9,37	A	393,1
95		9,51	K	451,2 $(M-H)^+$
96		9,98	K	453,4
97		10,87	K	461,5
98		10,83	K	461,5
99		6,57	A	414,2 $(M-H)^+$
100		10,17	A, 18 min grad	428,6

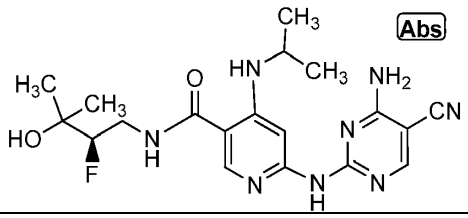
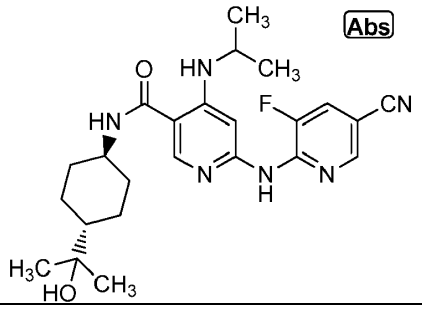
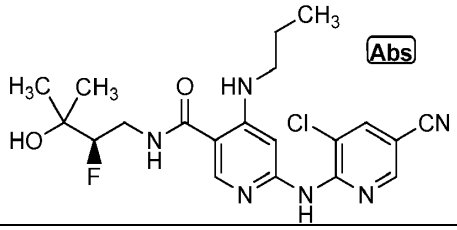
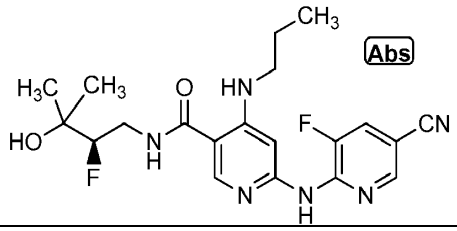
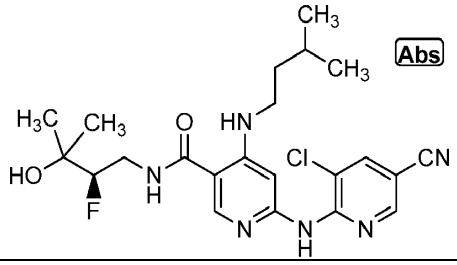
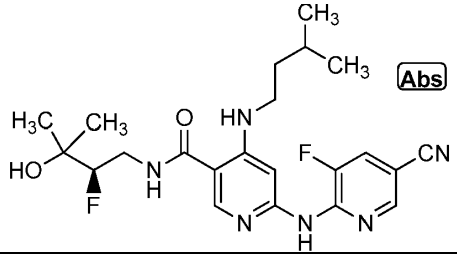
101		9,76	A, 18 min grad	418,6
102		7,83	A	472 (M-H)
103		7,92	A	501,2 (M-H)
104		6,95	A	491,2
105		10,13	K	409,8
106		5,36	E	446,9
107		6,69	A	446,5

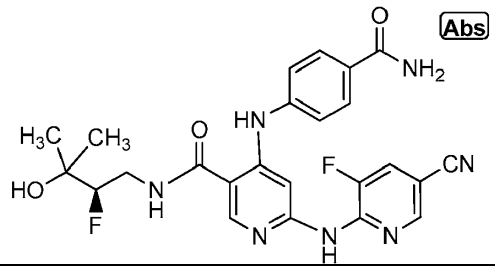
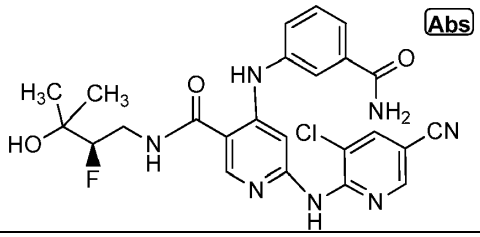
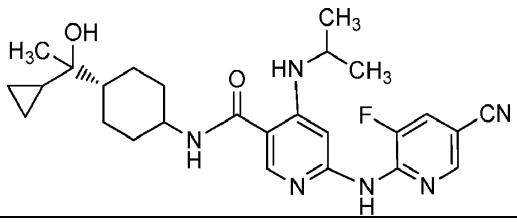
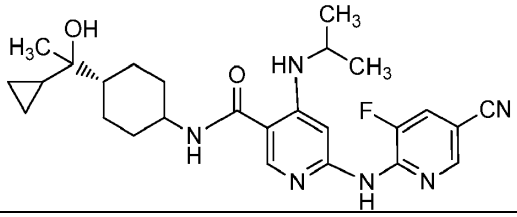
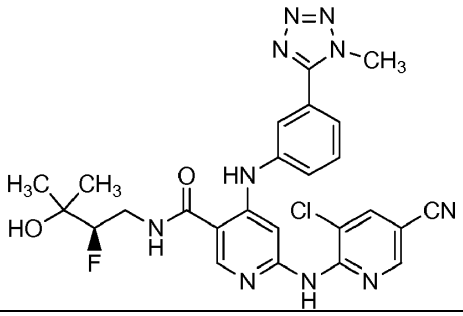
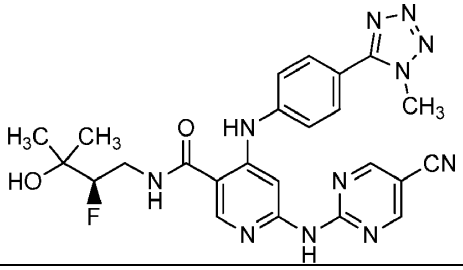
108		5,88	A	472,4
109		6,20	A	454,4
110		6,20	A	454,4
111		0,46	O, 2 min grad	393,2
112		1,41	G	418,9
113		1,50	G	391,2
114		6,84	A	463,5

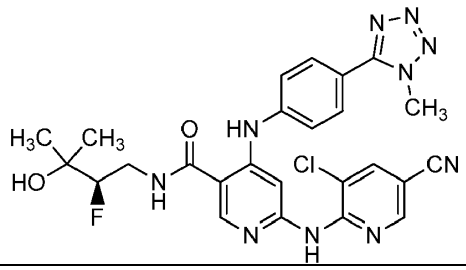
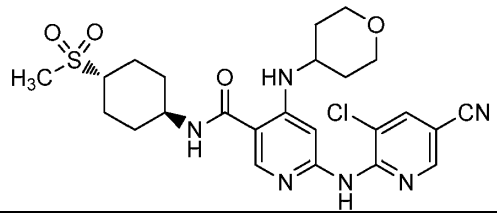
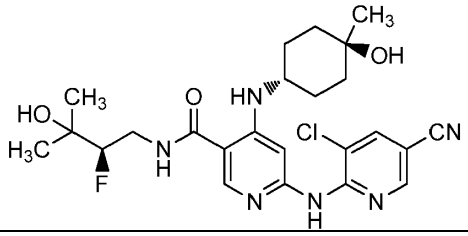
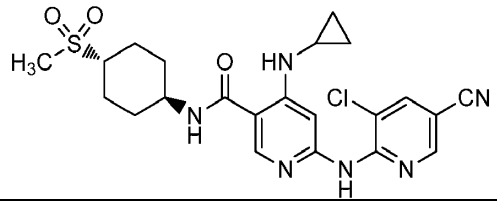
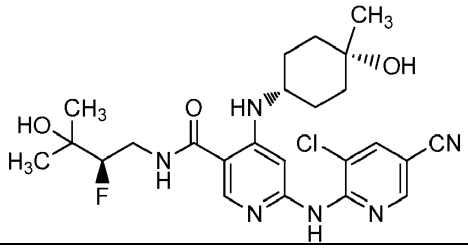
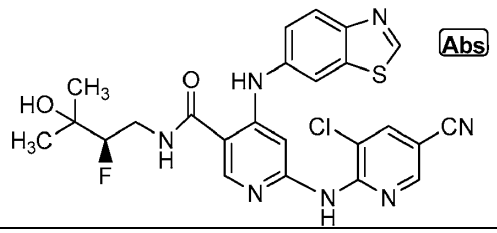
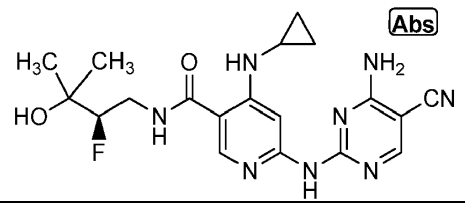
115		6,86	A	461,4 $(M-H)^+$
116		1,77	G	482,2
117		6,54	E	430
118		1,49	G	480,3
119		2,05	G	511,3
120		1,36	G	423,2
121		8,68	A	498,2

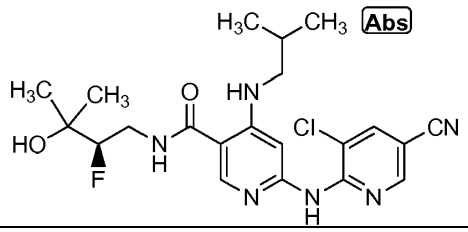
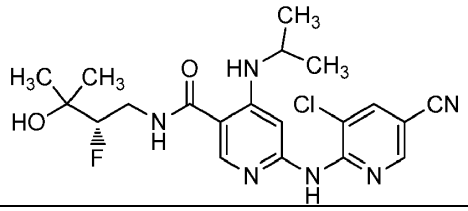
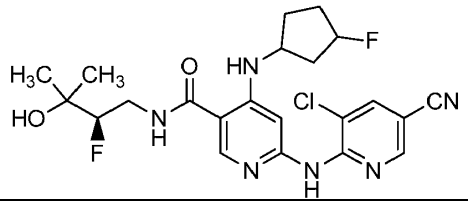
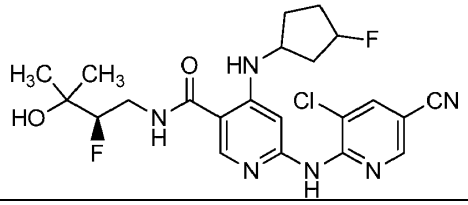
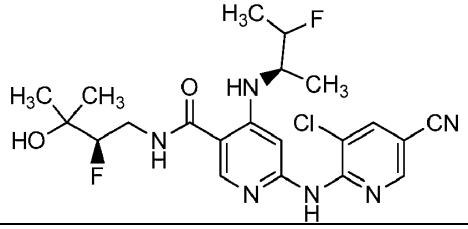
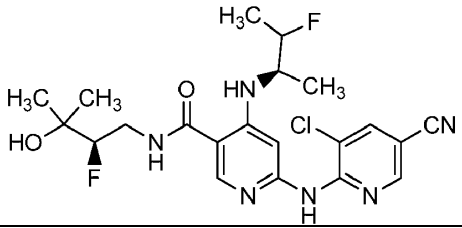
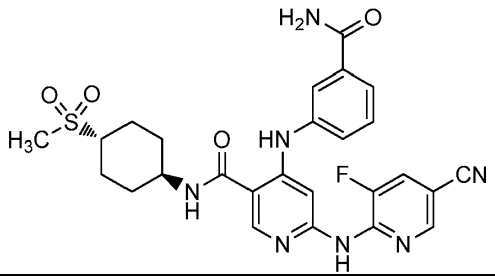
122		1,36	G	483,1
123		7,32	A	428
124		7,04	A	426
125		1,32	G	469,2
126		5,79	E	498,9
127		2,00	G	429,2
128		1,28	G	532,1

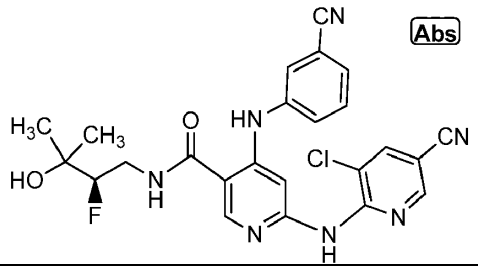
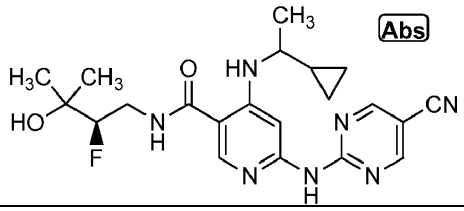
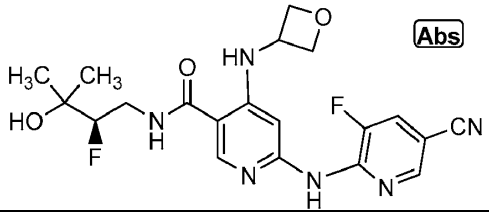
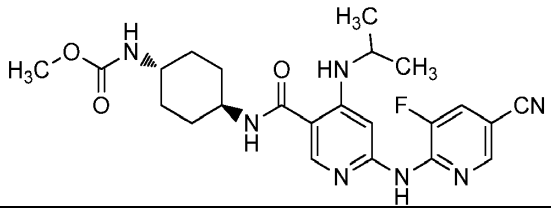
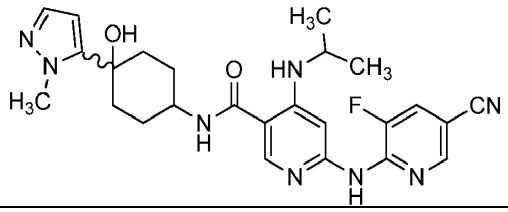
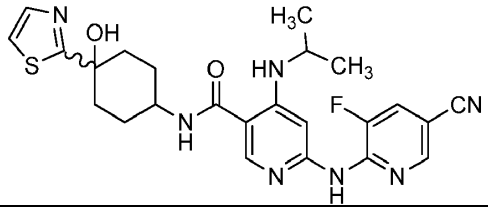
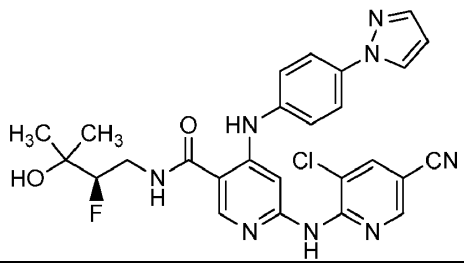
129		1,51	G	408,3
130		1,64	G	483,2
131		0,99	G	392,3
132		1,04	G	392,3
133		1,26	G	487,2
134		1,34	G	546,2
135		1,21	G	496,1

136		1,24	G	417,2
137		1,76	F	455,2
138		1,71	G	435,2
139		1,56	G	419,3
140		1,48	G	463,2
141		1,84	G	447,3

142		1,15	G	496,2
143		1,3	G	512,3
144		7,66	E	481
145		7,64	E	481
146		1,55	G	551,2
147		1,29	G	518,2

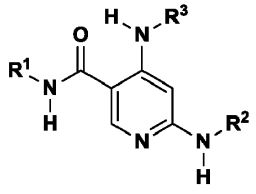
148		1,53	G	551,3
149		1,49	G	533,2
150		1,56	G	505,1
151		1,54	G	489,3
152		1,34	G	505,2
153	 Abs	1,66	G, 3 min grad	526,1
154	 Abs	1,24	G	415,2

155		1,85	G	449,1
156		7,41	A	435
157		8,90	A	479,2
158		7,70	A	479
159		6,54	E	467,2
160		6,50	E	467,2
161		1,17	G	552,2

162		1,66	G	494,2
163		6,99	A	428,2
164		1,1	G	433,2
165		1,66	G	470,2
166		1,63	G	493,2
167		1,66	G	496,1
168		1,77	G	535,4

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (II)



(II)

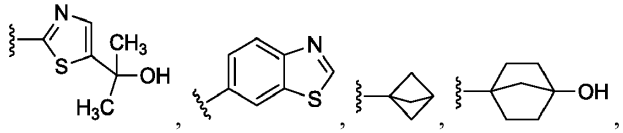
o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 es:

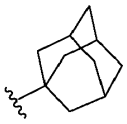
(a) hidroxialquilo C_{2-3} sustituido con cero a 4 R^{1a}, en donde R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl, -OH, $-CHF_2$, -CN, $-CF_3$, $-OCH_3$ y ciclopropilo;
(b) alquilo C_{1-3} sustituido con -O(alquilo C_{1-3}) y de cero a 4 R^{1a}, en donde R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl, -OH, $-CHF_2$, -CN, $-CF_3$ y ciclopropilo;
(c) alquilo C_{4-8} sustituido con cero a 7 R^{1a}, en donde R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl, -OH, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN $-OCH_3$, ciclopropilo y $-OP(O)(OH)_2$;
(d) $-(CH_2)_{2-4}NHC(O)$(alquilo C_{1-6}), $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)$(alquilo C_{1-6}), $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}NH$(alquilo C_{1-6}) o $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}N$(alquilo $C_{1-4})_2$;
(e) ciclohexilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, $-OCH_3$, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)NH(hidroxialquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-6}), -C(O)NH(fluorocicloalquilo C_{3-6}), -NHC(O)(alquilo C_{1-3}), -NHC(O)O(alquilo C_{1-3}), $-NHS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2$(alquilo C_{1-3}), -S(alquilo C_{1-3}), tiazolilo, metil pirazolilo y alquilo C_{1-3} sustituido con -OH y ciclopropilo;
(f) $-(CH_2)_2$(fenilo), en donde dicho fenilo está sustituido con $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-3}) o $-S(O)_2NH_2$; o
(g) piperidinilo sustituido con -C(O)(alquilo C_{1-3});

R^2 es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -OH, -CN, alquilo C_{1-3}, $-CH_2C(O)OCH_3$, -O(alquilo C_{1-3}), $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-3}), -NH(ciclopropilo), $-C(O)NH_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-3}), -NH(tetrahidropiranilo), hidroxipirrolidinilo, =O, -O(piperidinilo) y piridinilo; y
R^3 es:

(a) alquilo C_{1-6} sustituido con cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$ y cicloalquilo C_{3-6};
(b) cicloalquilo C_{3-6} sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, hidroxialquilo C_{1-3}, $-CH_3$, $-CF_2H$, $-NH_2$ y $-C(O)OCH_2CH_3$;
(c) oxetanilo, tetrahidropiranilo o fluoro tetrahidropiranilo;
(d) fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -CN, -O(alquilo C_{1-3}), hidroxialquilo C_{1-3}, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), pirazolilo, imidazolilo y metil tetrazolilo;
o
(e)



o



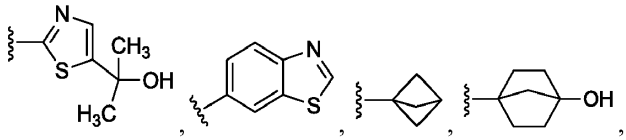
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es:

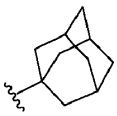
(a) alquilo C_{1-3} sustituido con -O(alquilo C_{1-3}) y de cero a 4 R^{1a}, en donde R^{1a} se selecciona independientemente entre F, -OH y $-CF_3$;
(b) alquilo C_{4-8} sustituido con cero a 5 R^{1a}, en donde R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl, -OH, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN $-OCH_3$, ciclopropilo y $-OP(O)(OH)_2$;
(c) $-(CH_2)_{2-4}NHC(O)$(alquilo C_{1-3}), $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)$(alquilo C_{1-3}), $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)NH$(alquilo C_{1-3}) o $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)N$(alquilo C_{1-3})$_2$;
(d) ciclohexilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, $-OCH_3$, alquilo C_{1-3}, $-OCH_3$, hidroxialquilo C_{1-3}, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-5}), -C(O)NH(fluoro ciclopropilo), -NHC(O)(alquilo C_{1-3}), -NHC(O)O(alquilo C_{1-3}), $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2$(alquilo C_{1-2}), -S(alquilo C_{1-2}), tiazolilo, metil pirazolilo y alquilo C_{1-3} sustituido con -OH y ciclopropilo;
(e) $-(CH_2)_2$(fenilo), en donde dicho fenilo está sustituido con $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$ o $-S(O)_2NH_2$; o
(f) piperidinilo sustituido con -C(O)(alquilo C_{1-3});

R^2 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -OH, -CN, alquilo C_{1-3}, $-CH_2C(O)OCH_3$, -O(alquilo C_{1-3}), $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-3}), -NH(ciclopropilo), $-C(O)NH_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-3}), -NH(tetrahidropiranilo), hidroxipirrolidinilo, -O(piperidinilo) y piridinilo; o piridazinilo sustituido con =O; y
R^3 es:

(a) alquilo C_{1-5} sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$ y ciclopropilo;
(b) cicloalquilo C_{3-6} sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, hidroxialquilo C_{1-3}, $-CH_3$, $-CF_2H$, $-NH_2$ y $-C(O)OCH_2CH_3$;
(c) oxetanilo, tetrahidropiranilo o fluoro tetrahidropiranilo;
(d) fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -CN, $-OCH_3$, hidroxialquilo C_{1-2}, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, pirazolilo, imidazolilo y metil tetrazolilo; o
(e)

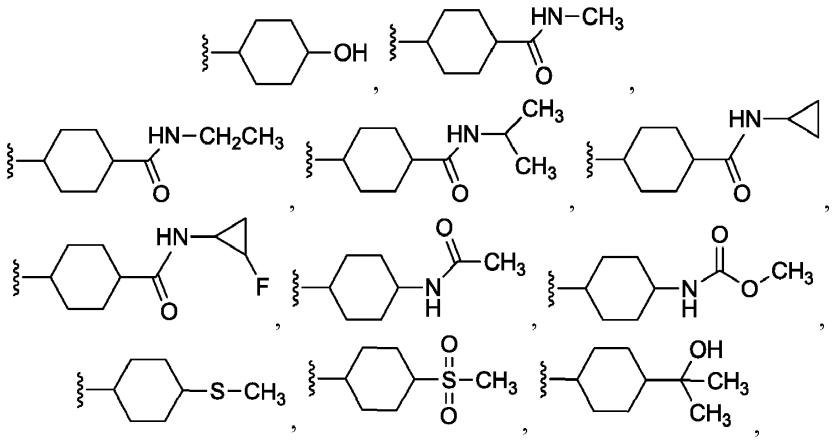


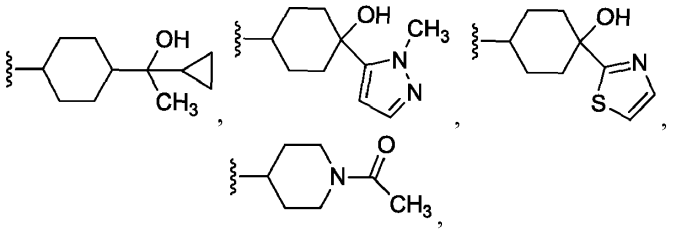
o



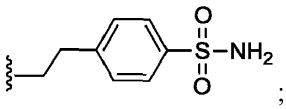
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es: $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OCH_3$, $-CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$, $-CH_2CHFCH_2OCH_3$, $-(CH_2)_3OCH_3$, $-(CH_2)_3OC(CH_3)_3$, $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)CH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$,



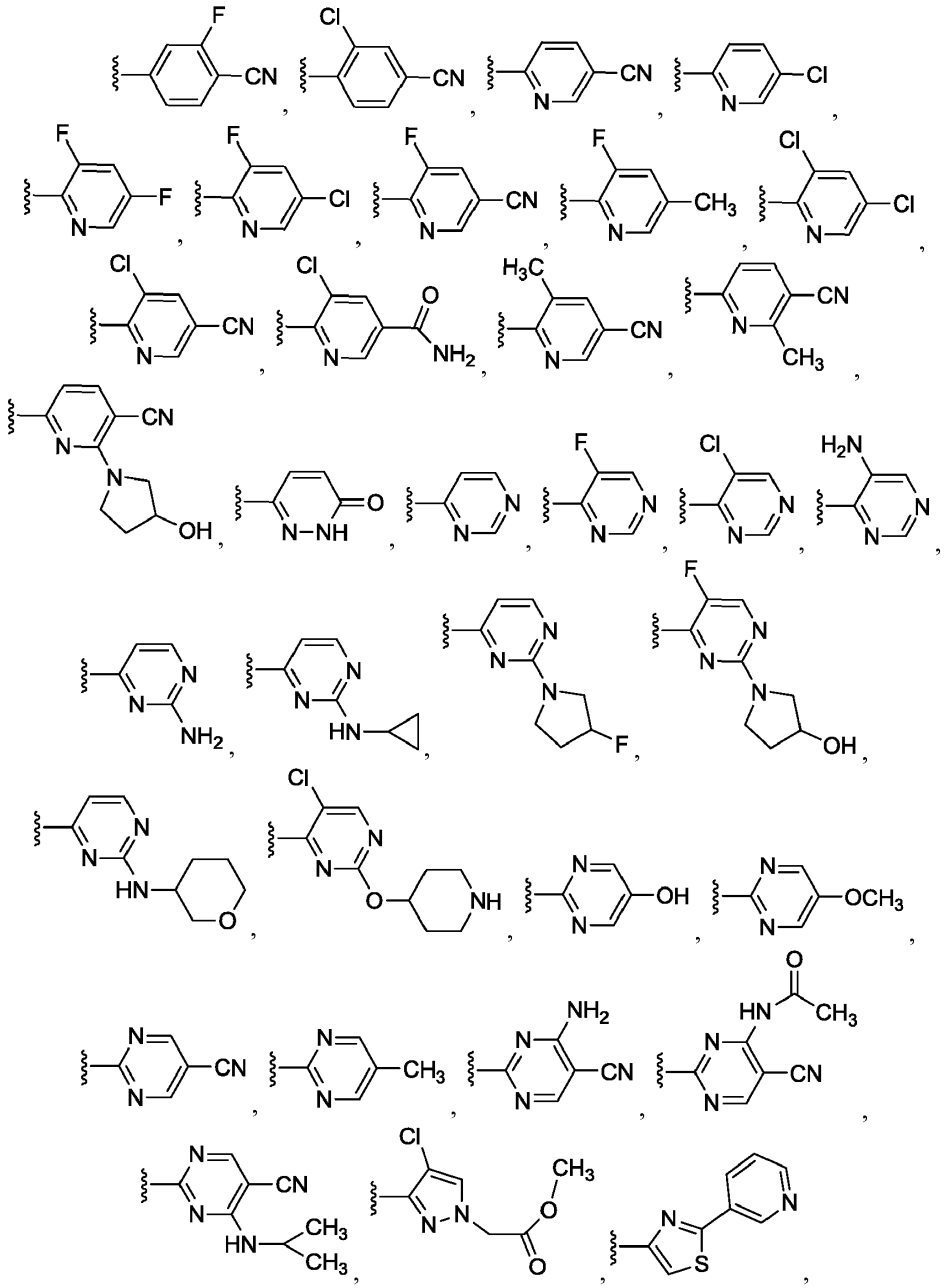


o

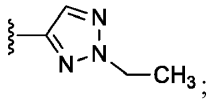


;

R^2 es

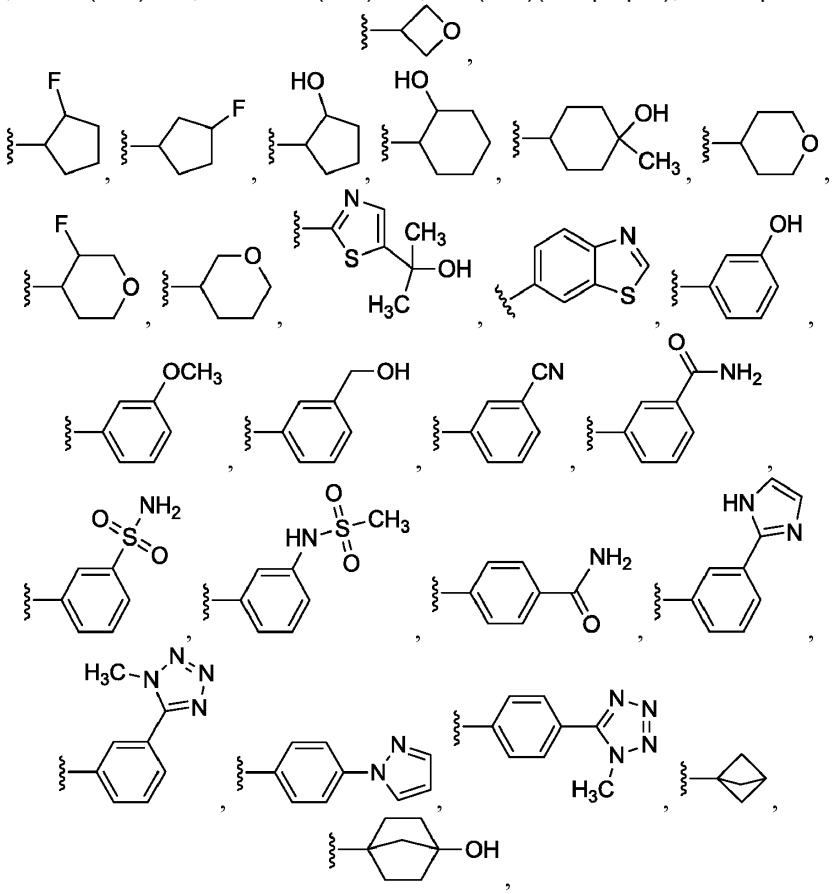


o

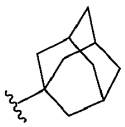


y

R^3 es alquilo C_{2-5}, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH(CH_3)CHFCH_3$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)$(ciclopropilo), cicloalquilo C_{3-4},



o



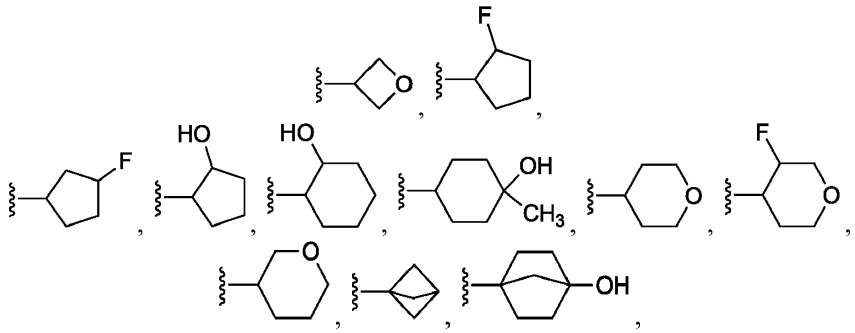
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es:

(a) alquilo C_{1-3} sustituido con -O(alquilo C_{1-3}) y de cero a 4 R^{1a}, en donde R^{1a} se selecciona independientemente entre F, -OH y $-CF_3$;
(b) alquilo C_{4-8} sustituido con cero a 5 R^{1a} en donde R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl, -OH, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN $-OCH_3$, ciclopropilo y $-OP(O)(OH)_2$; o
(c) $-(CH_2)_{2-4}NHC(O)$(alquilo C_{1-3}), $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)$(alquilo C_{1-3}), $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)NH$(alquilo C_{1-3}) o $-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)N$(alquilo C_{1-3})$_2$.

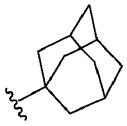
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es ciclohexilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, $-OCH_3$, alquilo C_{1-3}, $-OCH_3$, hidroxialquilo C_{1-3}, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-5}), -C(O)NH(fluoro ciclopropilo), -NHC(O)(alquilo C_{1-3}), -NHC(O)O(alquilo C_{1-3}), $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2$(alquilo C_{1-2}), -S(alquilo C_{1-2}), tiazolilo, metil pirazolilo y alquilo C_{1-3} sustituido con -OH y ciclopropilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es alquilo C_{2-5}, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH(CH_3)CHFCH_3$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$ o $-CH(CH_3)$(ciclopropilo).

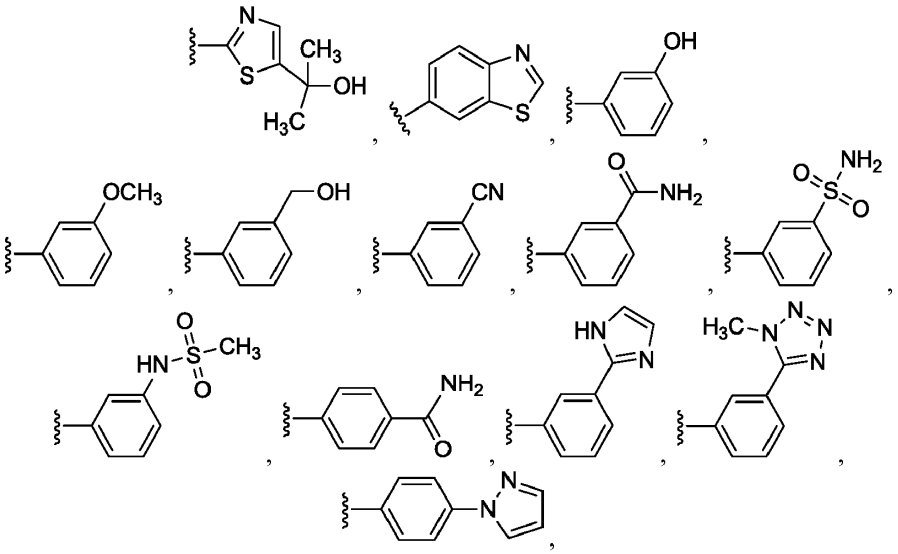
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es cicloalquilo C_{3-4},



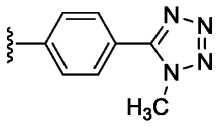
o



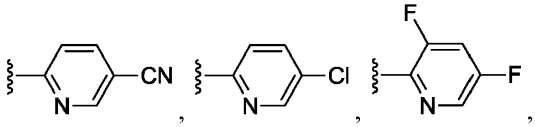
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es

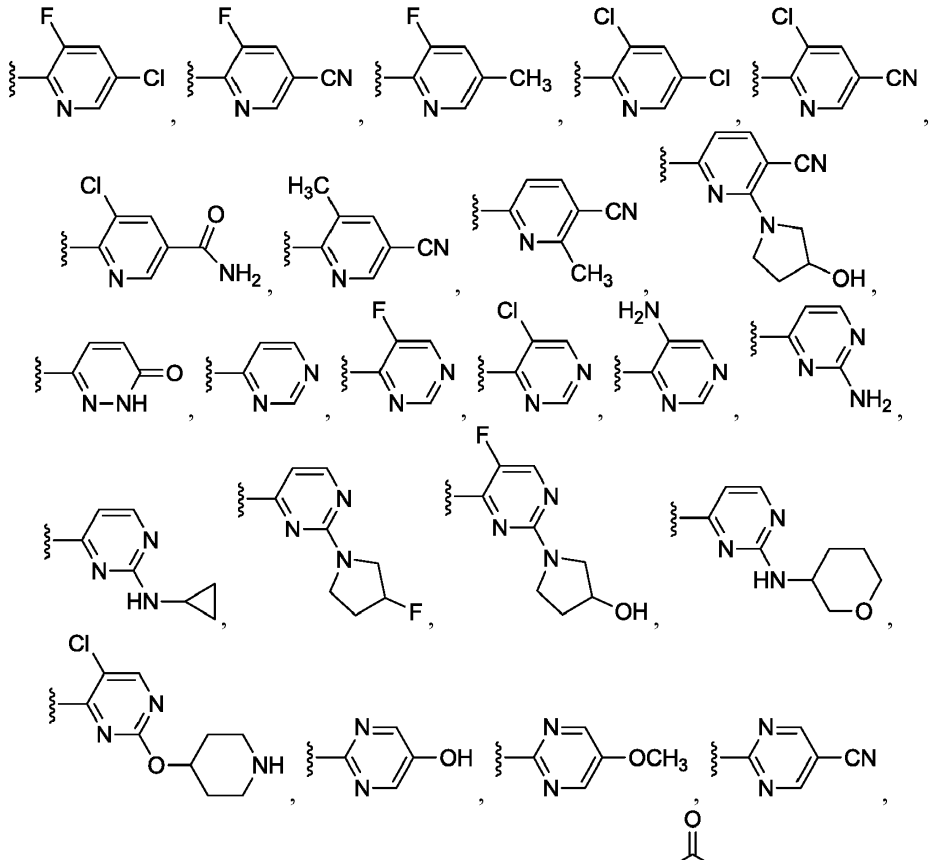


o

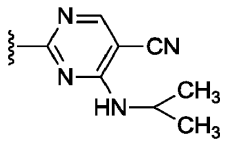


9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es





o



10. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en terapia.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune, en donde dicha enfermedad se selecciona entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; síndromes periódicos asociados a criopirina, síndrome periódico asociado al receptor TNF, fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de aparición sistémica, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.