

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 812**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2013 PCT/US2013/068829**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO2014074657**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2013 E 13792231 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2922840**

54 Título: **Compuestos piridilo sustituidos con heterociclo bicíclico útiles como moduladores de quinasa**

30 Prioridad:

08.11.2012 US 201261723851 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.06.2017

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, KESAVAN;
PITTS, WILLIAM, J.;
KUMAR, SREEKANTHA, RATNA;
GARDNER, DANIEL, S.;
MURUGESAN, NATESAN;
PAIDI, VENKATRAM, REDDY;
SANTELLA III, JOSEPH, B.;
SISTLA, RAMESH, K. y
WU, HONG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 616 812 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos piridilo sustituidos con heterociclo bicíclico útiles como moduladores de quinasa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de quinasa, incluyendo la modulación de IRAK-4. Se proporcionan en el presente documento compuestos piridilo sustituidos con heterociclo bicíclico, composiciones que comprenden tales compuestos y métodos de su uso. La invención pertenece además a composiciones que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de quinasa y para su uso en métodos para inhibir la actividad de quinastas, incluyendo IRAK-4 en un mamífero.

15 **Antecedentes de la invención**

Los miembros de la familia del receptor Toll/IL-1 son importantes reguladores de la inflamación y de la resistencia del hospedador. La familia del receptor 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)). El ligando que se une al receptor induce la dimerización y el reclutamiento de moléculas adaptadoras a un motivo citoplasmático conservado en el receptor denominado el dominio del receptor Toll/IL-1 (TIR). Con la excepción del TLR3, todos los TLR reclutan la molécula adaptadora MyD88. La familia del receptor IL-1 también contiene un motivo TIR citoplasmático y recluta MyD88 tras la unión al ligando (revisado en Sims, J.E. et al., *Nature Rev. Immunol.*, 10:89-102 (2010)).

Los miembros de la familia IRAK de serina/treonina quinastas se reclutan al receptor a través de interacciones con MyD88. La familia consiste en cuatro miembros. Varias líneas de evidencia indican que IRAK4 juega un papel crítico y no redundante iniciando la señalización a través de TLR dependientes de MyD88 y miembros de la familia IL-1R. Los datos estructurales confirman que IRAK4 interactúa directamente con MyD88 y posteriormente recluta bien IRAK1 o IRAK2 al complejo receptor para facilitar la señalización aguas abajo (Lin, S. et al., *Nature*, 465:885-890 (2010)). IRAK4 fosforila directamente IRAK1 para facilitar la señalización aguas abajo a ubiquitina E3 ligasa TRAF6, dando como resultado la activación de la serina/treonina quinasa TAK1 con la posterior activación de la ruta NF κ B y la cascada de MAPK (Iannery, S. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 80:1981-1991 (2010)). Se identificó un subconjunto de pacientes humanos que carecía de expresión de IRAK4 ((Picard, C. et al., *Science*, 299:2076-2079 (2003)). Las células de estos pacientes fallan al responder a los agonistas de TLR con la excepción de TLR3 así como a los miembros de la familia IL-1 incluyendo IL-1 β e IL-18 (Ku, C. et al., *J. Exp. Med.*, 204:2407-2422 (2007)). La delección de IRAK4 en ratones da como resultado un bloqueo grave en las respuestas dependientes de IL-1, IL-18 y todos los TLR con la excepción de TLR3 (Suzuki, N. et al., *Nature*, 416:750-754 (2002)). Por el contrario, la delección de IRAK1 (Thomas, J.A. et al., *J. Immunol.*, 163:978-984 (1999); Swantek, J.L. et al., *J. Immunol.*, 164:4301-4306 (2000) o bien IRAK2 (Wan, Y. et al., *J. Biol. Chem.*, 284:10367-10375 (2009)) da como resultado la pérdida parcial de señalización. Adicionalmente, IRAK4 es el único miembro de la familia IRAK cuya actividad quinasa se ha demostrado requerirse para la iniciación de la señalización. El reemplazamiento de IRAK4 tipo silvestre en el genoma de ratón con un mutante quinasa inactivo (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); and Fraczek, J. et al., *J. Biol. Chem.*, 283:31697-31705 (2008)).

En comparación con los animales tipo silvestre, los ratones IRAK4 KDKI muestran una gravedad de la enfermedad fuertemente reducida en modelos de ratón 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 la señalización dependiente de MyD88. Los TLR dependientes de MyD88 han mostrado contribuir a la patogénesis de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, sepsis, lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias del intestino incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, uveítis autoinmune, asma, alergia, diabetes 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); 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 ha identificado que las mutaciones MyD88 oncogénicamente activas en linfomas de linfocitos B grandes difusos son sensibles a la inhibición por IRAK4 ((Ngo, V.N. et al., *Nature*, 470:115-121 (2011)). La secuenciación de genoma completo también identificó mutaciones en MyD88 asociadas a leucemia linfática crónica sugiriendo que los inhibidores de IRAK4 pueden tener utilidad también tratando leucemias (Puente, X.S. et al., *Nature*, 475:101-105 (2011)).

Además de bloquear la señalización de TLR, los inhibidores de IRAK4 también bloquearán la señalización por los miembros de la familia IL-1. La neutralización de IL-1 ha demostrado ser eficiente en múltiples enfermedades incluyendo gota; artritis gotosa; diabetes tipo 2; enfermedades autoinflamatorias incluyendo Síndromes Periódicos

Asociados a Criopirina (CAPS), Síndrome Periódico Asociado al Receptor TNF (TRAPS), Fiebre Mediterránea Familiar (FMF), enfermedad de Still de aparición en adultos; artritis idiopática sistémica de aparición juvenil; ictus; Enfermedad de Injerto frente a Hospedador (GVHD); mieloma múltiple latente. 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 enfermedad de Alzheimer, el bloqueo del receptor IL-1 mejoró defectos cognitivos, atenuó la patología tau y redujo las formas oligoméricas de β amiloide (Kitazawa, M. et al., J. Immunol., 187:6539-6549 (2011)). La IL-1 también ha demostrado ser un enlace crítico para la inmunidad adaptativa, dirigiendo la diferenciación del subconjunto de linfocitos T efectores TH17 (Chung, Y. et al., Immunity, 30:576-587 (2009)). Por lo tanto, se predice que los inhibidores de IRAK4 tendrán eficacia en las enfermedades asociadas a TH17 incluyendo esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, uveítis autoinmune y artritis reumatoide (Wilke, C.M. et al., Trends Immunol., 32:603-661 (2011)).

En vista de las condiciones que pueden beneficiarse por el tratamiento que implica la modulación de proteína quinasas, es inmediatamente evidente que nuevos compuestos capaces de modular proteína quinasas tales como IRAK-4 y métodos para usar estos compuestos podrían proporcionar sustanciales beneficios terapéuticos a una amplia diversidad de pacientes.

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos piridilo sustituidos heterocíclicos que se ha encontrados que son inhibidores eficaces de las proteínas quinasas incluyendo IRAK-4.

Sumario de la invención

Se proporcionan en el presente documento moduladores de la actividad quinasa que pueden describirse generalmente como compuestos piridilo sustituidos heterocíclicos encontrados.

La invención se dirige 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 farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

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

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

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

Una realización preferida es un compuesto para usar en un método para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes en las que el tratamiento de enfermedades inflamatorias se prefiere incluso más. Particularmente, las enfermedades inflamatorias y autoinmunes incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Crohn, colitis ulcerante, asma, enfermedad de injerto frente a hospedador, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico; psoriasis; CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still de aparición adulta, artritis idiopática de aparición juvenil, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.

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

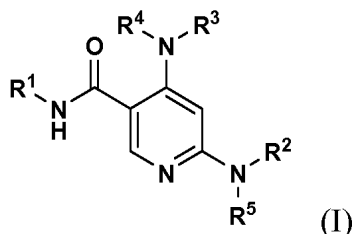
La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para usar en terapia.

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

Estas y otras características de la invención se expondrán en la forma expandida conforme la divulgación continúa.

Descripción detallada de las realizaciones de la invención

- 5 Se proporciona en el presente documento al menos una entidad química seleccionada de los compuestos de Fórmula (I):



- 10 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-7 R^{1a}, haloalquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆ sustituido con 0-7 R^{1a}, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-7 R^{1a}, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-7 R^{1a}, -(CH₂)_r-arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-7 R^{1a}, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-7 R^{1a};

R^{1a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, =O F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;

R² es un heterociclo de 8-11 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-4 R^{2a};

R^{2a} en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, =O halo, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a y -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p sustituido con 0-2 R^a;

R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a}, haloalquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a}, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a} o arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a};

R^{3a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R^f;

R¹¹ en cada aparición es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^f, CF₃, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-1 R^f, -(CH)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d, o

-(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^d; o

un R¹¹ junto con un segundo R¹¹ y el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos pueden combinarse para formar un anillo azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino o 4-(alquil C₁₋₆)piperazino;

R^a en cada aparición es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f, alternativamente dos R^a en un átomo de carbono adyacente o en el mismo de un acetal cíclico de fórmula -O-(CH₂)_n-O-, u -O-CF₂-O-, en la que n se selecciona de 1 o 2;

R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d;

R^c es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^f o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f; o

R^d en cada aparición es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂,

-OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

R^e se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

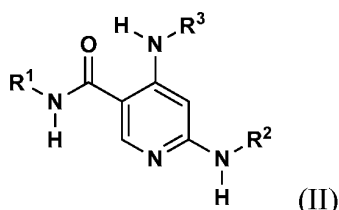
R^f en cada aparición es independientemente hidrógeno, halo, NH₂, OH, cicloalquilo C₃₋₆, CF₃ u -O(alquilo C₁₋₆);
p es 0, 1 o 2; y
r es 0, 1, 2, 3 o 4.

5 En otra realización se proporcionan compuestos de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R² es benzotiazfenilo, pirazolopirimidinilo, benzotiazolilo, pirazolopiridinilo, benzisotiazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, benzooxazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, piridopirazinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridazinilo, piridopirazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, falazinilo, quinolinilo, indolilo, tiazolopiridinilo,
10 benzodioxolilo, benzotienilo, isoquinolinilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, pirrolpiridilo, furopiridilo o isoindolilo.

En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que tanto R⁴ como R⁵ son hidrógeno.

15

En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), en el que



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

R¹ es alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₁₀, -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S o -(CH₂)_r-fenilo, cada grupo sustituido con 0-4 R^{1a};

25

R^{1a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-4 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-4 R^a (hidrógeno o -C(O)NHCH₃), o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p sustituido con 0-4 R^a;

30

R² es benzotiazfenilo, pirazolopirimidinilo, benzotiazolilo, pirazolopiridinilo, benzisotiazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, benzooxazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, piridopirazinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridazinilo, piridopirazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, falazinilo, quinolinilo, indolilo, tiazolopiridinilo, benzodioxolilo, benzotienilo, isoquinolinilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, pirrolpiridilo, furopiridilo o isoindolilo, cada grupo sustituido con 0-4 grupos seleccionados de R^{2a};

35

R^{2a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p sustituido con 0-1 R^a;

40

R³ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, fenilo o un heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{3a};

45

R^{3a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;

50

R¹¹ en cada aparición es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^f, CF₃, un cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-1 R^f, -(CH)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^d;

55

R^a en cada aparición es independientemente hidrógeno, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p;

dos R^a, junto con los átomos de carbono a los que se unen, se combinan para formar un acetal cíclico de fórmula -O-(CH₂)_n-O-, u -O-CF₂-O-, en la que n es 1 o 2;

R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d;

R^c es alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

5 R^d es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

R^e es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

R^f es hidrógeno, halo, NH₂, OH u -O(alquilo C₁₋₆);

r es 0, 1, 2, 3 o 4; y

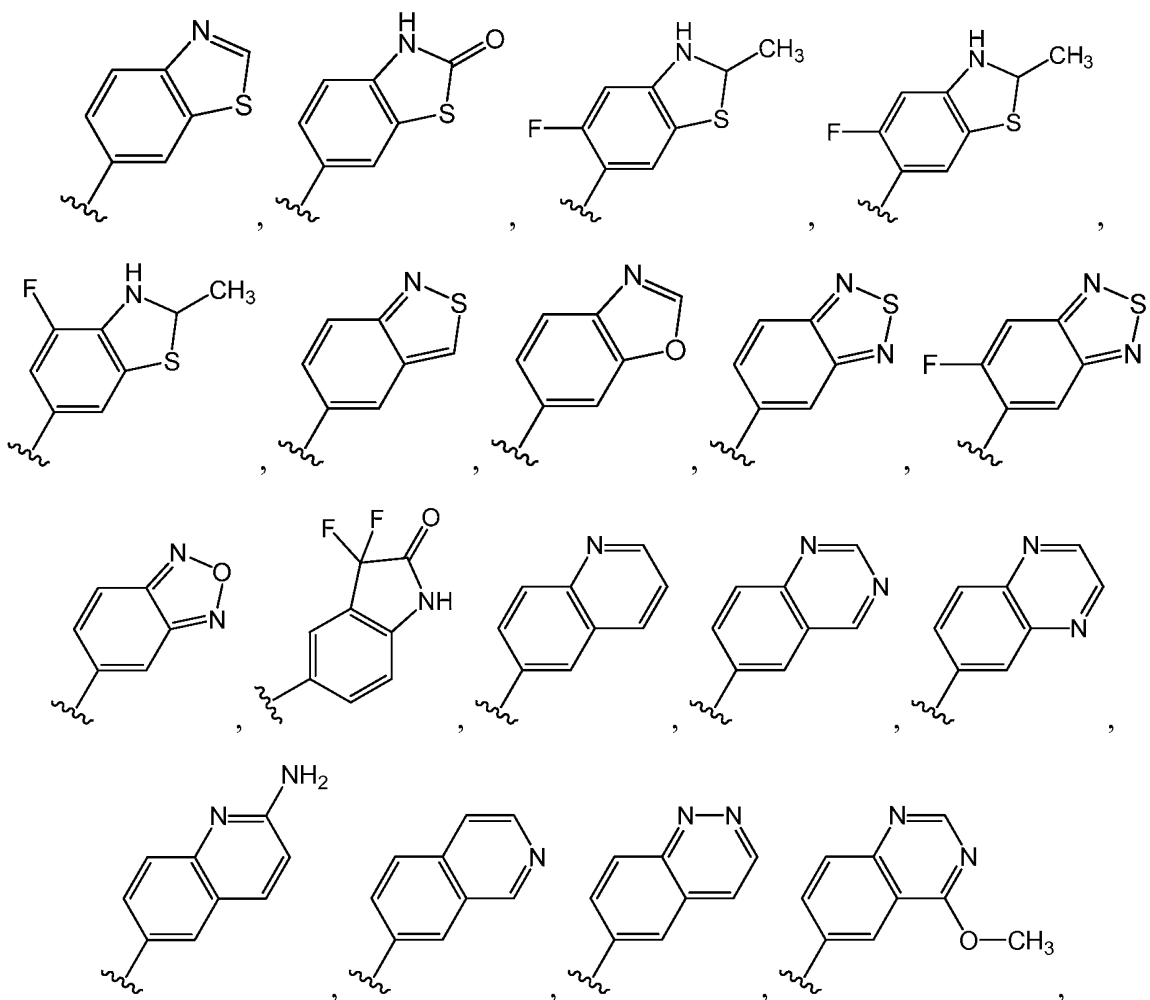
p es 0, 1 o 2.

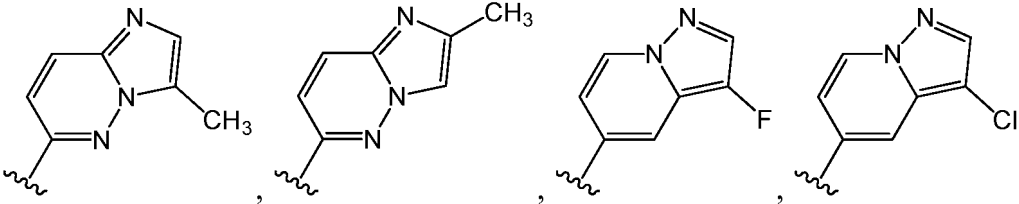
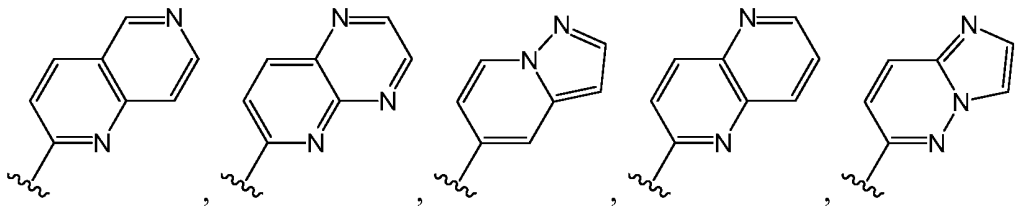
10 En otra realización, se proporciona un compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² se selecciona de benzotiazfenilo, pirazolopirimidinilo, benzotiazolilo, pirazolopiridinilo, benzooxazolilo, triazolopiridinilo, piridopirazinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, quinazolínilo, piridopirazinilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridazinilo, piridopirazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, indolilo, tiazolopiridinilo, isoquinolinilo y cinolinilo, cada grupo sustituido con 0-4 R^{2a}.

Todavía en otra realización, se proporciona un compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² se selecciona de benzotiazfenilo y pirazolopirimidinilo, cada grupo sustituido con 0-4 R^{2a}.

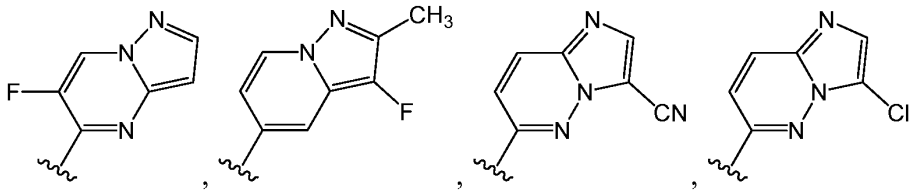
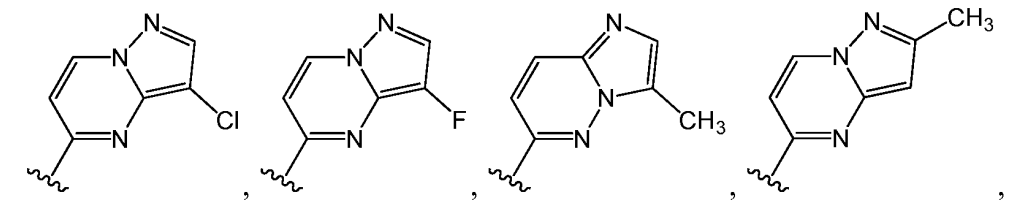
20 En una realización preferida R^{2a} se selecciona independientemente de =O, F, Cl, CN, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a y piridilo (especialmente en el que R^b es etilo o metilo, R¹¹ es hidrógeno y r es 0).

25 En una realización más preferida se proporcionan compuestos de fórmula (I), o n estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que R² se selecciona de:

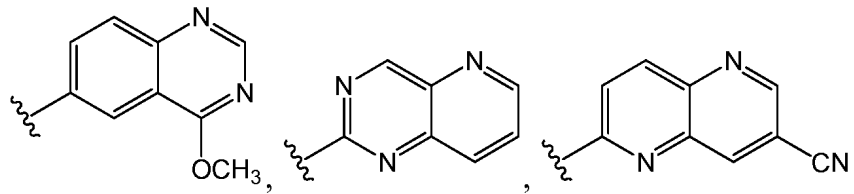
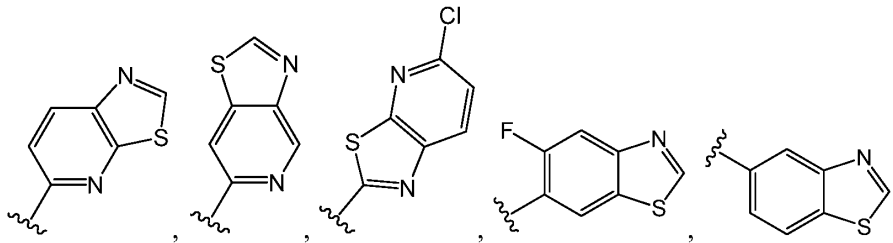




5

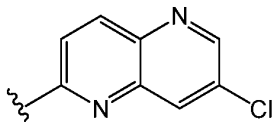


10



y

15



Todavía en otra realización más preferida se proporcionan compuestos de fórmula (I), o n estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que:

- 20 R¹ es alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_icicloalquilo C₃₋₁₀, -(CH₂)_r-heterociclo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, S y O, o -(CH₂)_r-fenilo, cada grupo sustituido por 0-5 R^{1a}; y R^{1a} en cada aparición es independientemente F, CF₃, CN, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c o NR^bC(O)NR¹¹R¹¹; o alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo (especialmente ciclopropilo o ciclobutilo), fenilo o un heterociclo de 5-7

miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de N y O (especialmente pirrolidinilo o morfolinilo), cada grupo sustituido con 0-4 R^a;

R^a es independientemente hidrógeno, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, alquilo C₁₋₄ o un heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de N y O (especialmente triazolilo);

5 R^b es hidrógeno o metilo;

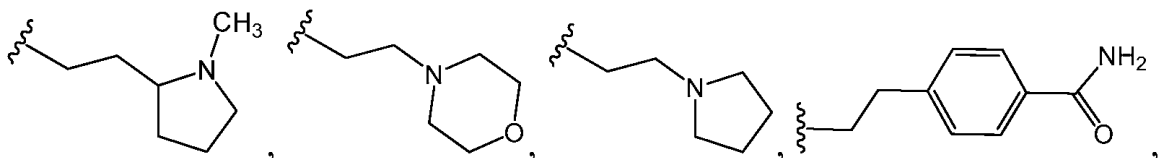
R^c independientemente, en cada aparición es alquilo C₁₋₄, OH o halo; o cicloalquilo C₅₋₁₀ (especialmente ciclopentilo o ciclohexilo), fenilo o un heterociclo de 5-7 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N y O (especialmente triazolilo, piranilo o morfolinilo);

10 R¹¹ en cada aparición es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y r es 0-4.

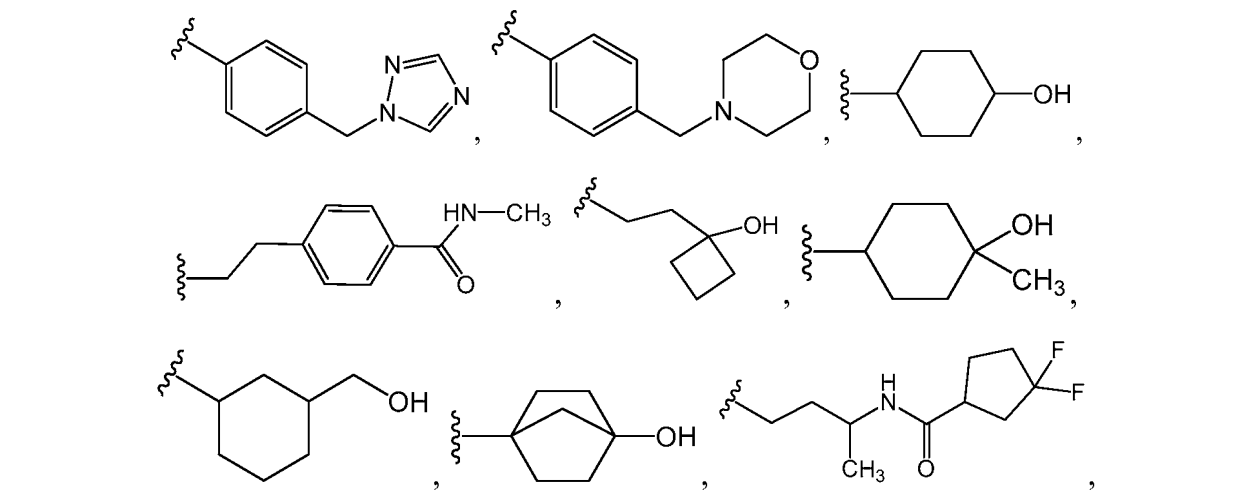
En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es alquilo C₁₋₆ o ciclohexilo, cada uno sustituido con 0-4 R^{1a}.

15 En una realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ se selecciona de: metilo, etilo, CH₂CHFCH₂OH, -CH₂CHFCH(CH₃)OH, -CH₂CHFCH(ciclopropil)OH, -CH₂CHFCH(isopropil)OH, -CH₂CN, -CH₂CH₂NHC(O)CH₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(OH)(CF₃)CH₃, -CH₂CHFC(ciclopropil)(OH)(CF₃), -CH₂CF₂C(CH₃)₂(OH), -CH₂CHFC(CH₃)₂(OH), -CH₂CH₂CH(CH₃)NHC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)NHC(O)CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH(CH₃)NHC(O)NHCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)NHC(O)OC(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂NHC(O)CH₃, -CH₂CH₂CH₂NHC(O)(CH₂)₄C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂N(CH₃)₂,

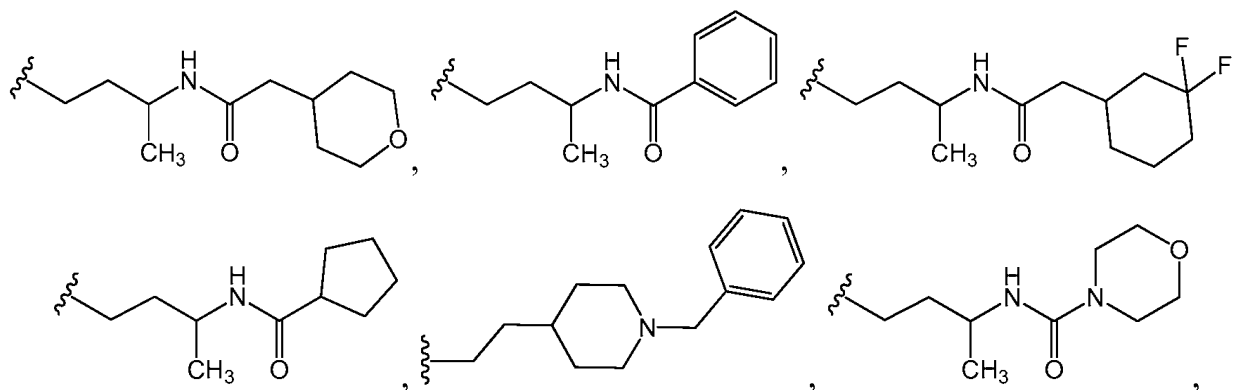
25

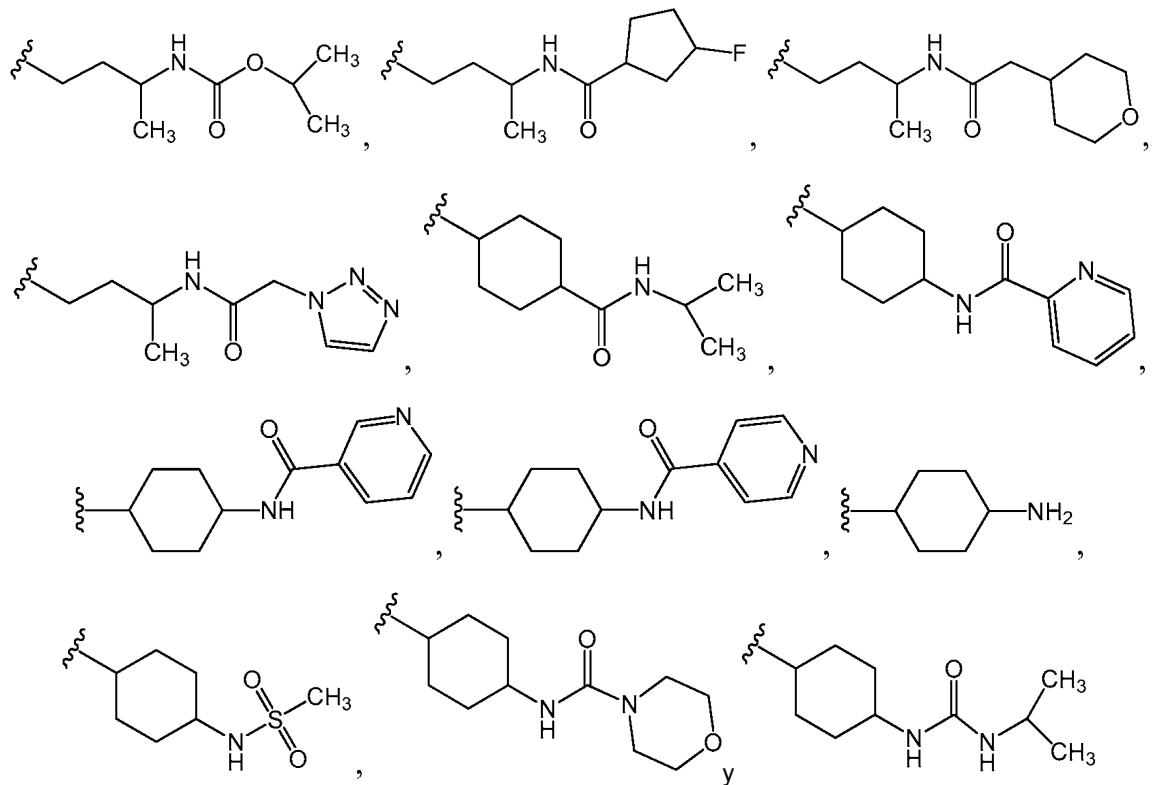


30



35





5

En una realización más preferida se proporcionan compuestos de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que

R^3 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , fenilo o un heterociclo de 5-7 miembros que contiene 1-3 átomos seleccionados de N, O y S (tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo u oxetanilo), cada grupo opcionalmente sustituido con 0-3 R^{3a} ;

R^{3a} es, independientemente, hidrógeno, F, Cl, CF_3 , CHF_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ o $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$; o

R^{3a} es alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -fenilo, cicloalquilo C_{3-10} o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprenden átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, cada grupo sustituido con 0-3 R^a ;

R^a es hidrógeno, OH, Cl, F 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 0-4.

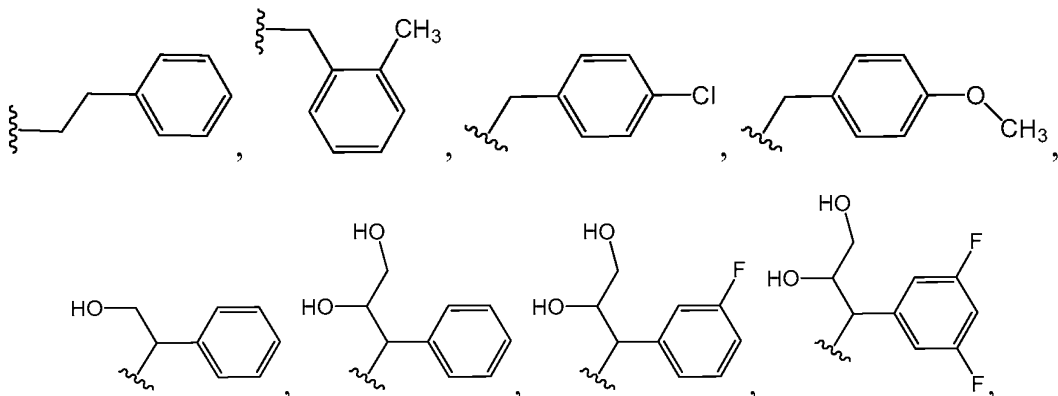
20

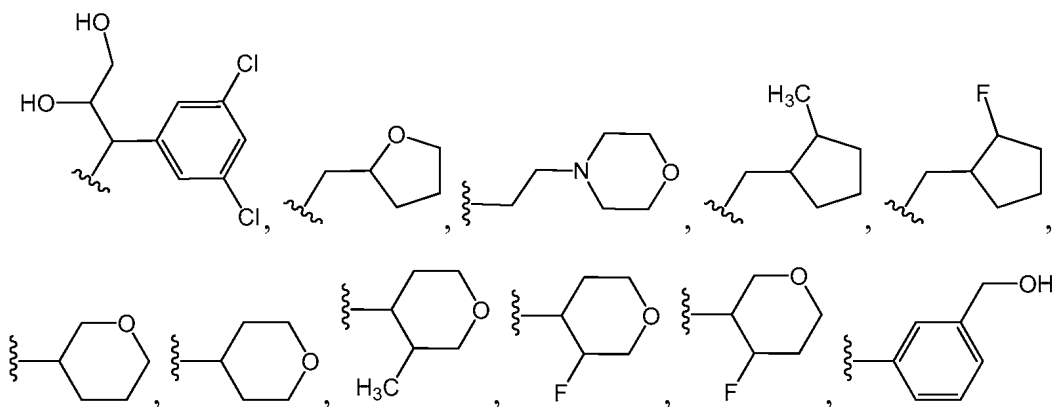
En una realización más preferida se proporcionan compuestos de Fórmula (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R^3 es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo o piraniilo, cada grupo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos independientemente seleccionados de F y CF_3 .

25

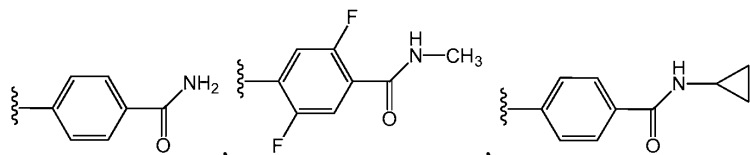
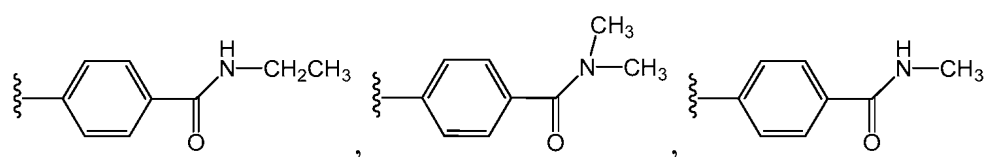
En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), en la que R^3 se selecciona de los siguientes grupos: $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2$ (ciclopropilo), $-CH_2$ (ciclopropilo), $-CH$ (ciclopropilo)₂, $-CH_2CH_2$ (ciclopropilo), ciclopropilo, ciclobutilo,

30

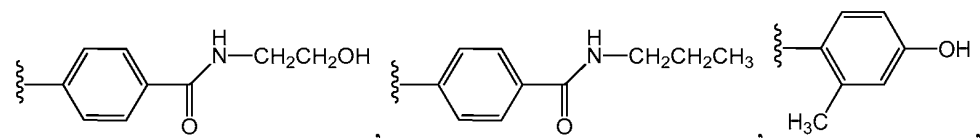
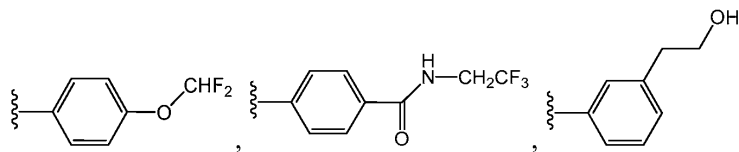




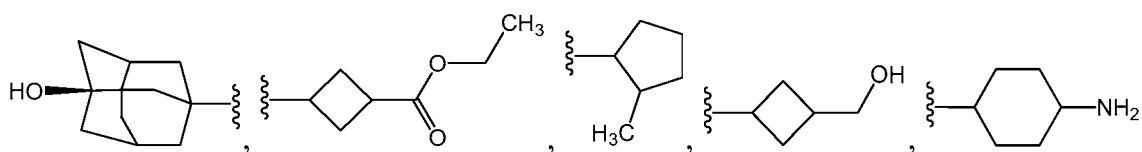
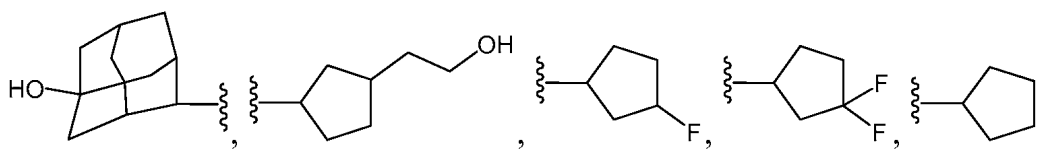
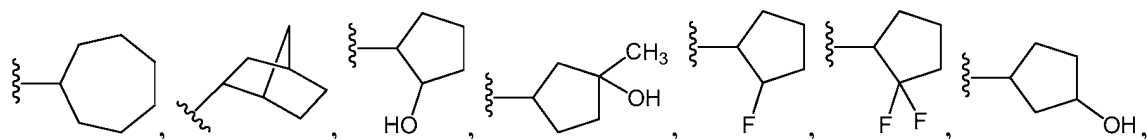
5



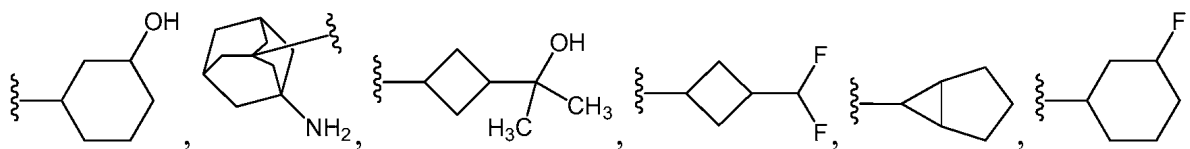
10

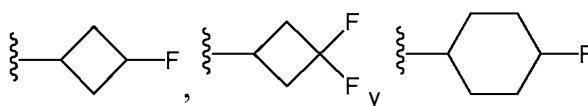


15



20





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

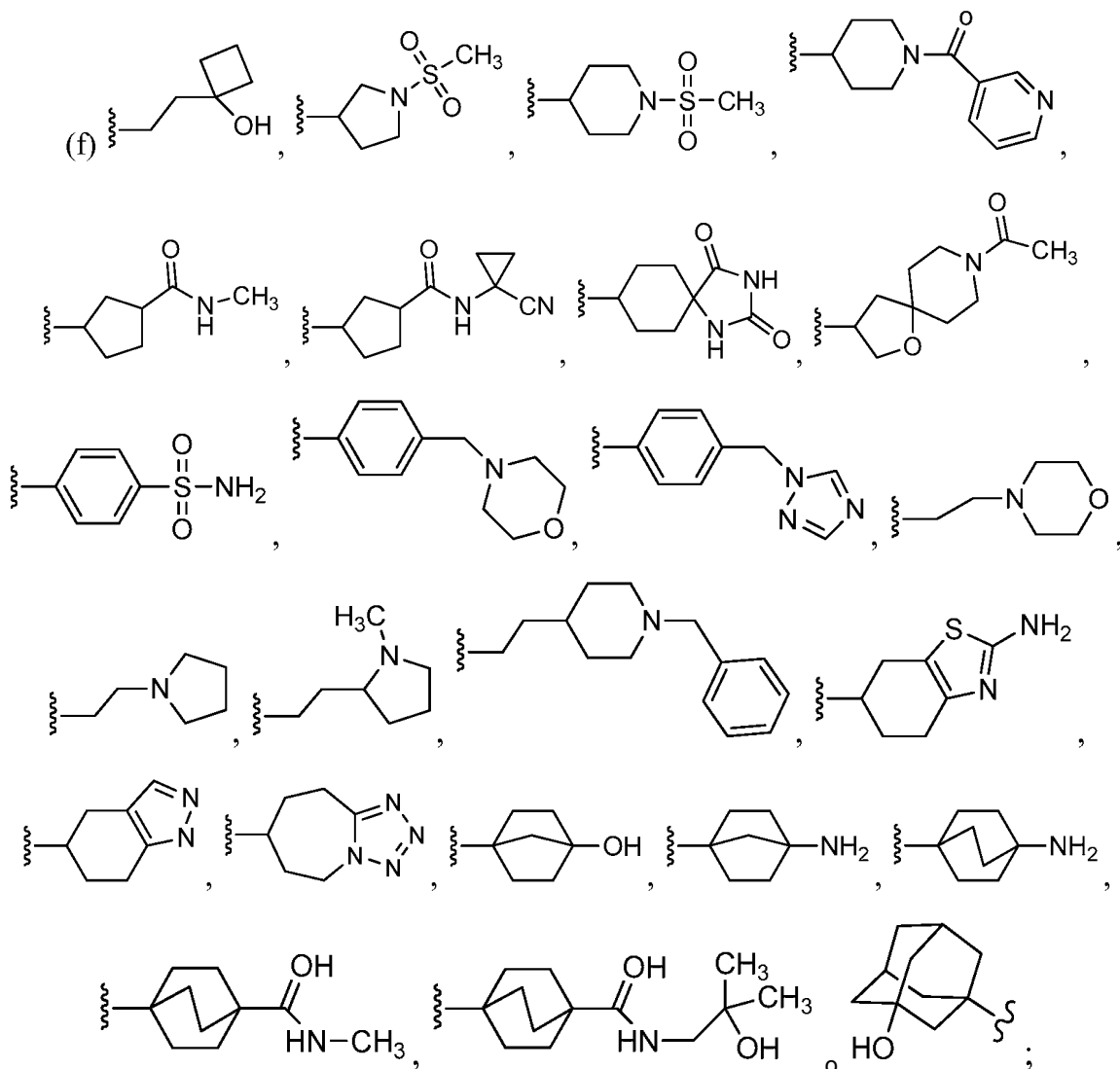
5

R¹ es:

- (a) hidroxialquilo C₂₋₃ sustituido con cero a 4 R^{1a} en el que R^{1a} se selecciona independientemente de F, Cl, -OH, -CHF₂, -CN, -CF₃, -OCH₃ y ciclopropilo;
- 10 (b) alquilo C₄₋₈ sustituido con cero a 7 R^{1a} en el que R^{1a} se selecciona independientemente de F, Cl, -OH, -CHF₂, -CF₃, -CN, -OCH₃ y ciclopropilo;
- (c) -(CH₂)₂₋₄NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)O(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁N(alquilo C₁₋₄)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁(cicloalquilo C₃₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁(fluorocicloalquilo C₃₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(hidroxialquilo C₁₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)N(alquil C₁₋₃)(fenilo) o -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁R en el que R es fenilo, morfolinilo, pirrolidinilo, triazolilo o tetrahidropiranilo;
- 15 (d) ciclohexilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de -OH, -OCH₃, =O, -NH₂, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -NHS(O)₂CH₃, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH(hidroxialquilo C₁₋₆), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)NH(cianocicloalquilo C₃₋₆), -NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)(piridinilo), -NHC(O)(morfolinilo), -NHC(O)(hidroxi biciclo[2.2.1]heptanilo), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄) y metil pirazolilo;
- 20 (e) -(CH₂)₂(fenilo) en el que dicho fenilo está sustituido con -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃) o -S(O)₂NH₂; o

25

30



R² es benzooxazolilo, pirazolopiridinilo, pirrolopiridinilo, benzotiazolilo, tiazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,5-naftiridinilo, piridopirazinilo, o piridopirimidinilo, cada uno sustituido con cero a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, -CH₃, -CN, -NH₂, -OCH₃, =O y -C(O)NH₂;

R³ es:

(a) alquilo C₂₋₆ o fluoroalquilo C₂₋₆;

(b) alquilo C₁₋₃ sustituido con 1 a 2 ciclopropilos;

(c) alquilo C₁₋₃ sustituido con fenilo, tetrahydrofuranilo o morfolinilo;

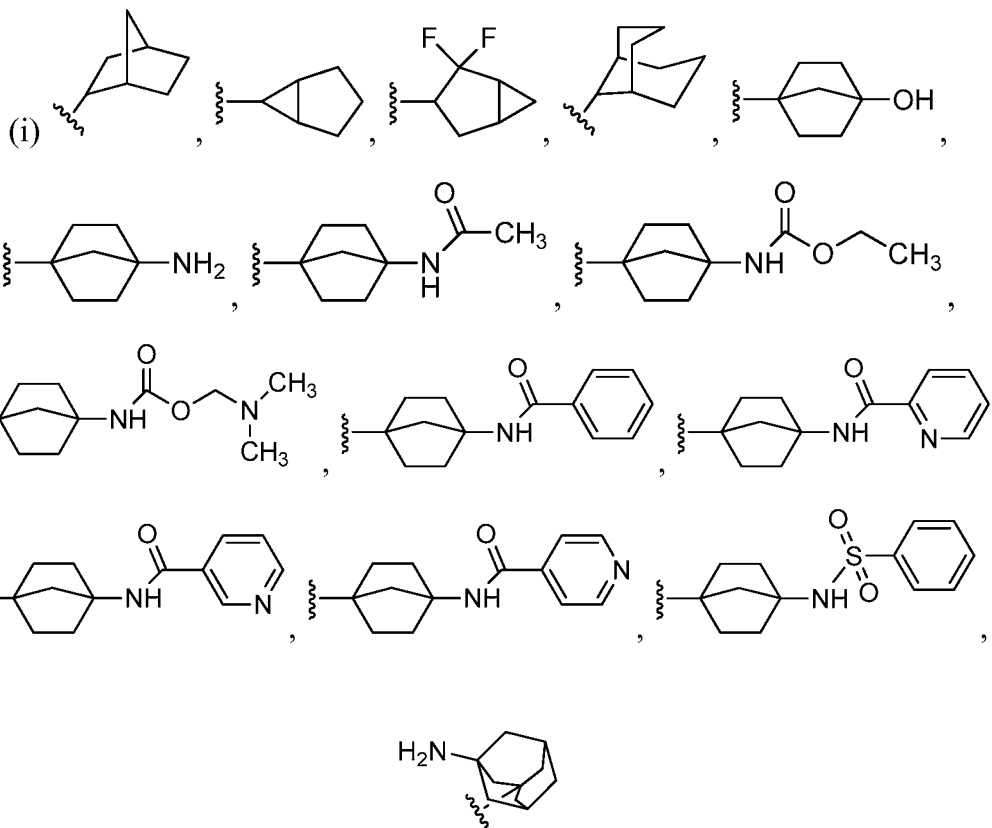
(d) hidroxialquilo C₂₋₆ sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados de F, fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo y diclorofenilo;

(e) -(CH₂)₀₋₂(cicloalquilo C₃₋₇) sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de F, -OH, hidroxialquilo C₁₋₃, -CF₂H, -NH₂ y -C(O)OCH₂CH₃;

(f) tetrahidropirranilo o tetrahidropirranilo sustituido con cero a 1 sustituyente seleccionado de F y -CH₃;

(g) -(CH₂)₀₋₂fenilo en el que dicho fenilo está sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de F, Cl, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo, -OH, -O(alquilo C₁₋₃), -OCF₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH(fluoroalquilo C₁₋₃), -C(O)NH(hidroxialquilo C₁₋₃), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₅), -S(O)₂CH₃ y pirazolilo;

(h) tiazolilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de hidroxialquilo C₁₋₃; o



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

R¹ es:

(a) hidroxipropilo sustituido con cero a 3 R^{1a} en el que R^{1a} se selecciona independientemente de F, -CF₃ y ciclopropilo;

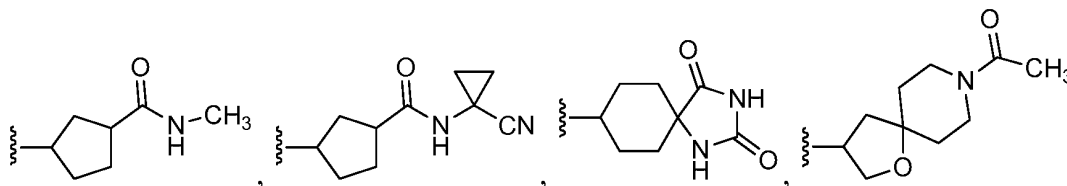
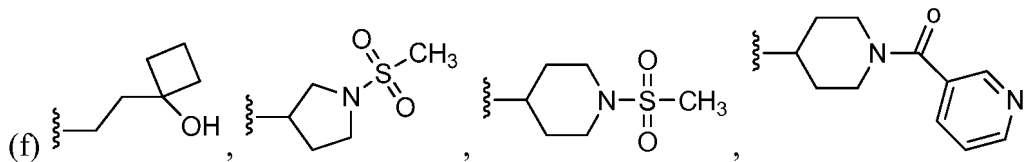
(b) alquilo C₄₋₈ sustituido con cero a 5 R^{1a} en el que R^{1a} se selecciona independientemente de F, Cl, -OH, -CHF₂, -CF₃, -CN, -OCH₃ y ciclopropilo;

(c) -(CH₂)₂₋₄NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)O(alquilo C₁₋₃), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁NH(alquilo C₁₋₃), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁N(alquilo C₁₋₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁(cicloalquilo C₃₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁(fluorocicloalquilo C₃₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(hidroxialquilo C₁₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)N(CH₃)(fenilo) o -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁R en el que R es fenilo, morfolinilo, pirrolidinilo, triazolilo o tetrahidropirranilo;

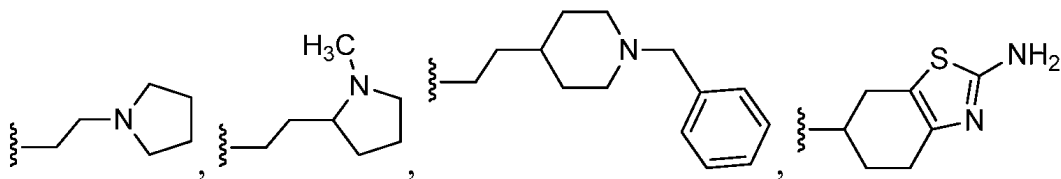
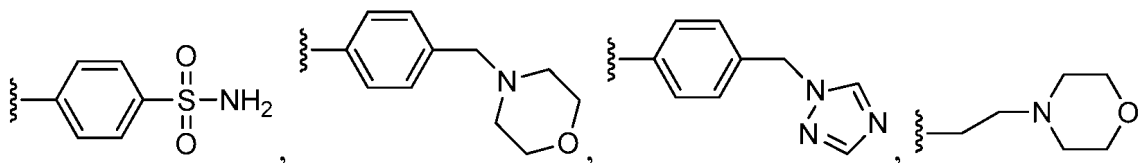
(d) ciclohexilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de -OH, -OCH₃, =O, -NH₂, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, -NHS(O)₂CH₃, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₂), -C(O)NH(hidroxialquilo C₁₋₄), -

C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)NH(cianocicloalquilo C₃₋₄), -NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)(piridinilo), -NHC(O)(morfolinilo), -NHC(O)(hidroxi biciclo[2.2.1]heptanilo), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄) y metil pirazolilo; (e) -(CH₂)₂(fenilo) en el que dicho fenilo está sustituido con -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃) o -S(O)₂NH₂; o -CH₂(fenilo) o

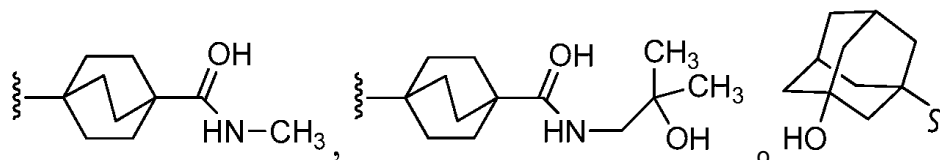
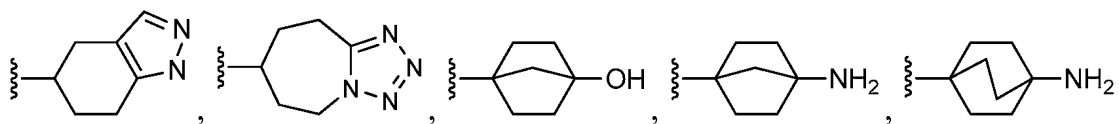
5



10



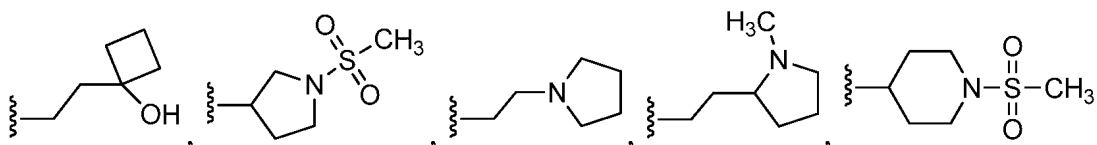
15



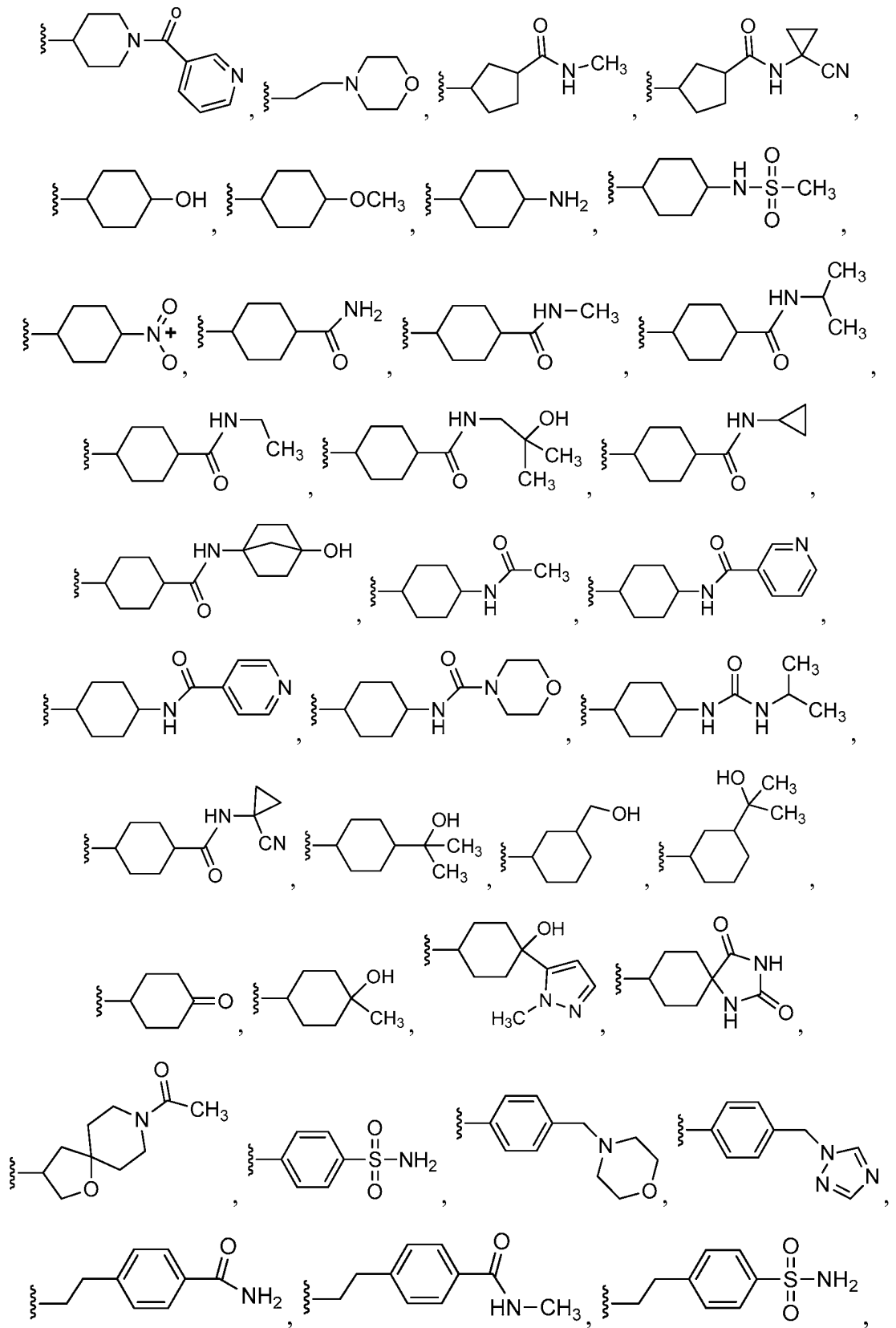
En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

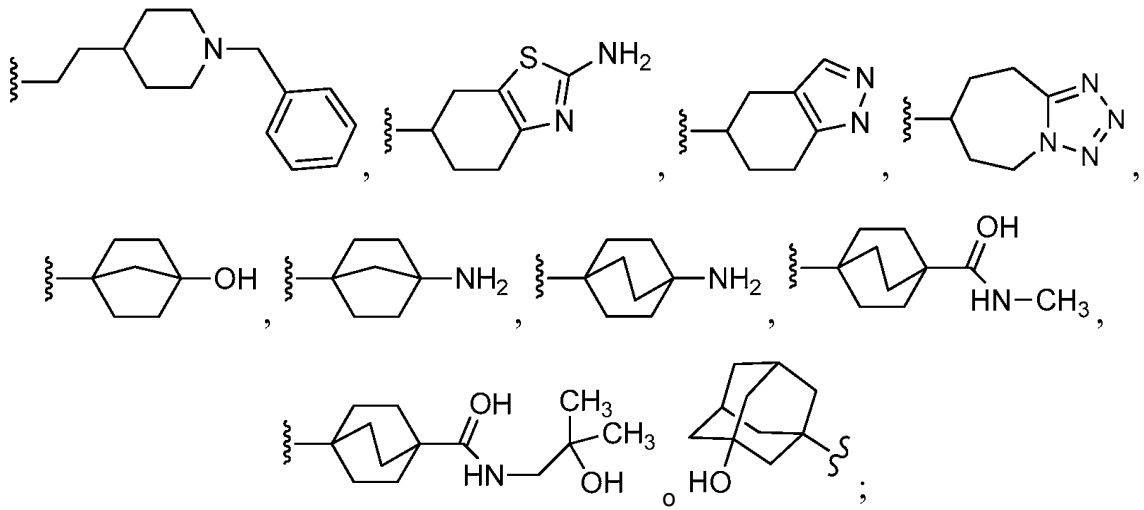
20

R¹ es -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHFCH₂OH, -CH₂CHFCH(CH(CH₃)₂)OH, -CH₂CHFCH(ciclopropil)OH, -CH₂CHFCH(CH₃)OH, -CH₂CHFCH(ciclopropil)(CF₃)OH, -CH₂CHFCH(CH₃)₂OH, -CH₂CHFCH(CH₃)(CH₂CH₃)OH, -CH₂CHFCH(CH₂CH₃)₂OH, -CH₂CHFCH(CH₃)(CF₃)OH, -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH, -
 25 (CH₂)₂NHC(O)CH₃, -(CH₂)₃NHC(O)CH₃, -(CH₂)₄NHC(O)CH₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)OCH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)OC(CH₃)₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂N(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)NHCH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(ciclopropilo), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(3-fluorocyclopentyl), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(3,3-difluorocyclopentyl), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(morfolinilo), (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(fenilo), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(pirrolidinilo), -
 30 (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂(tetrahidropiranilo), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂(2,2-difluorociclohexilo), (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂(triazolilo), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₃C(CH₃)₂OH, (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₄C(CH₃)₂OH, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)N(CH₃)(fenilo),

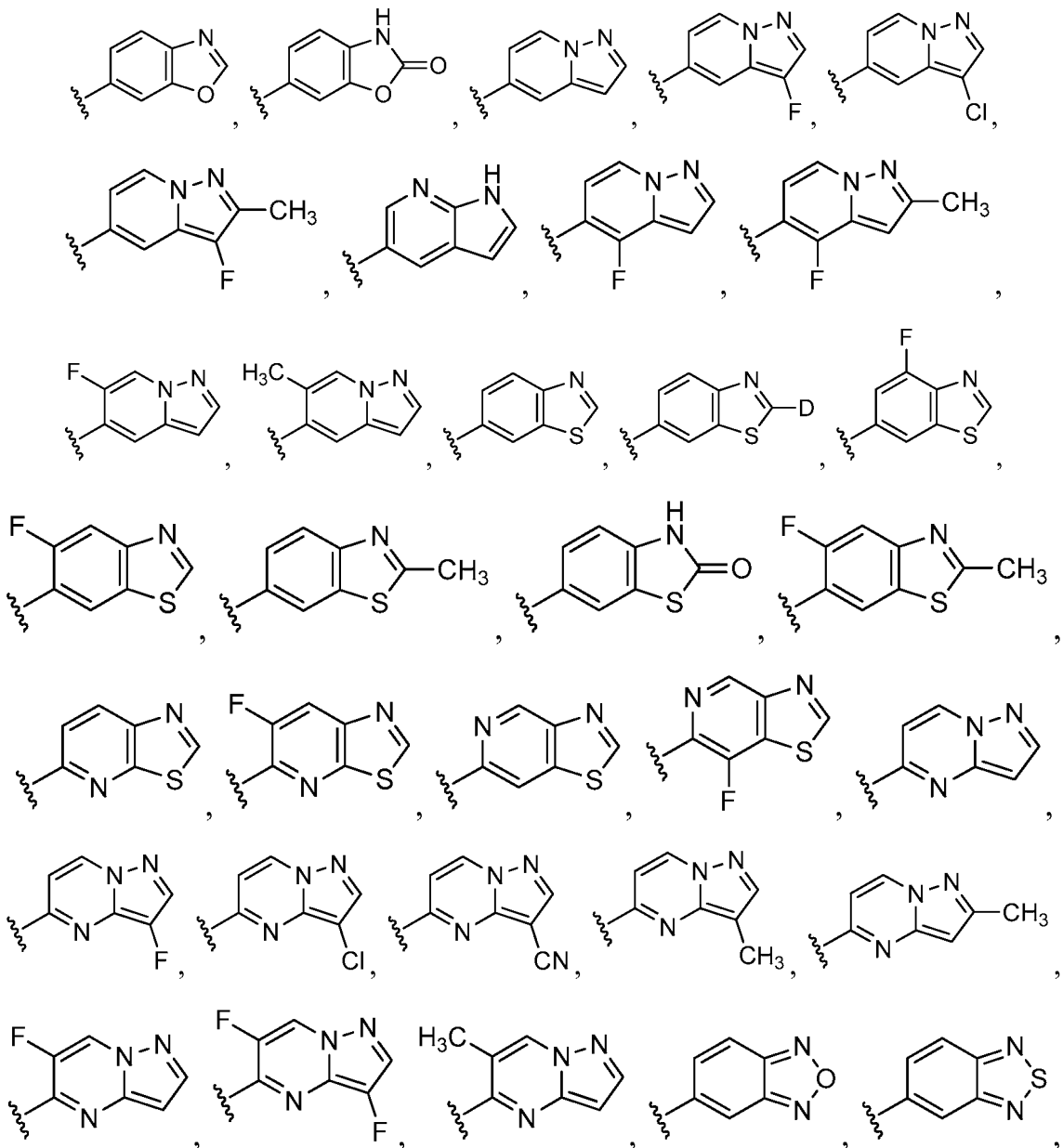


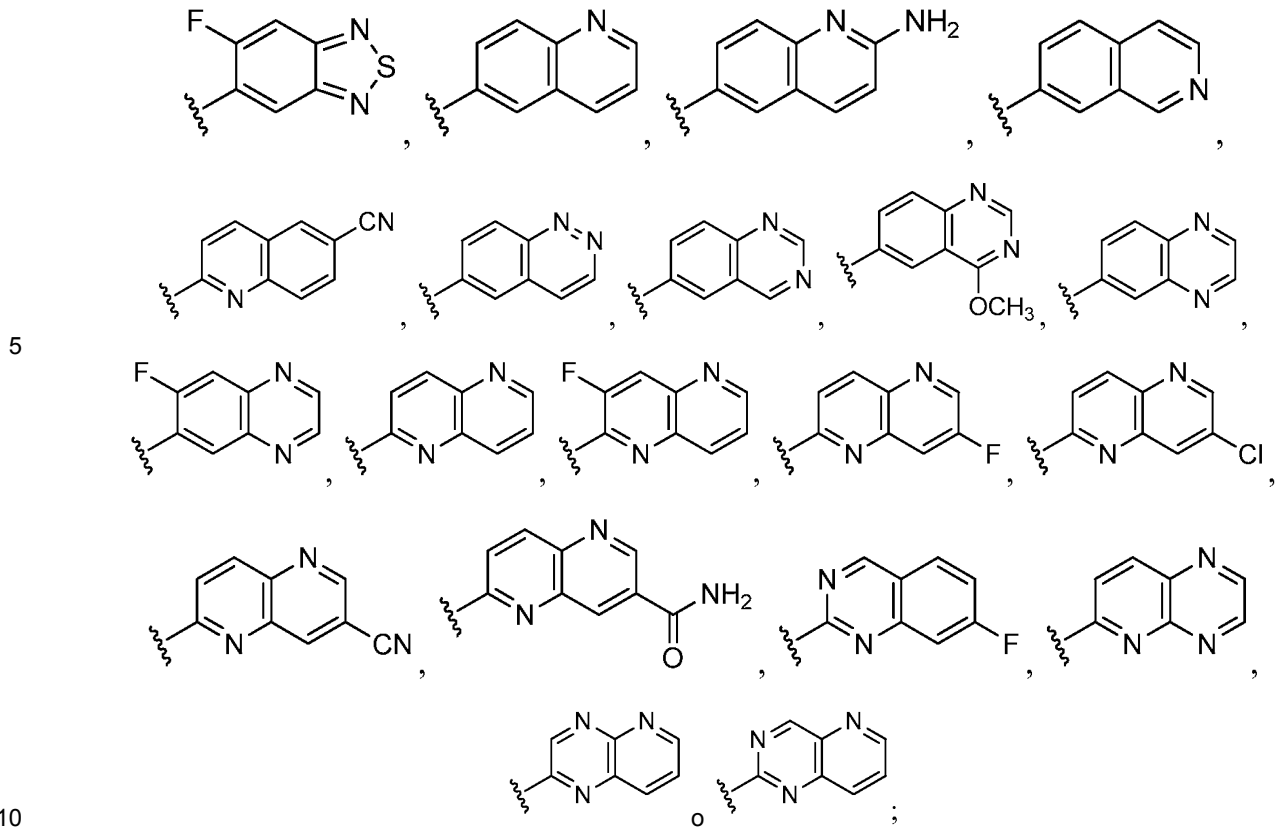
ES 2 616 812 T3



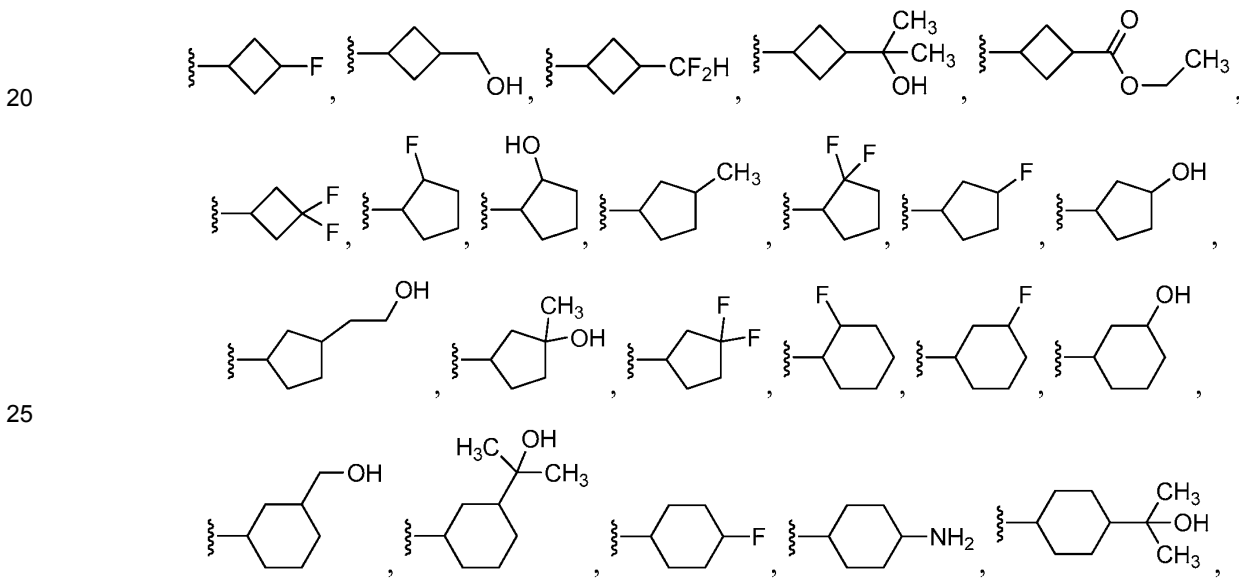


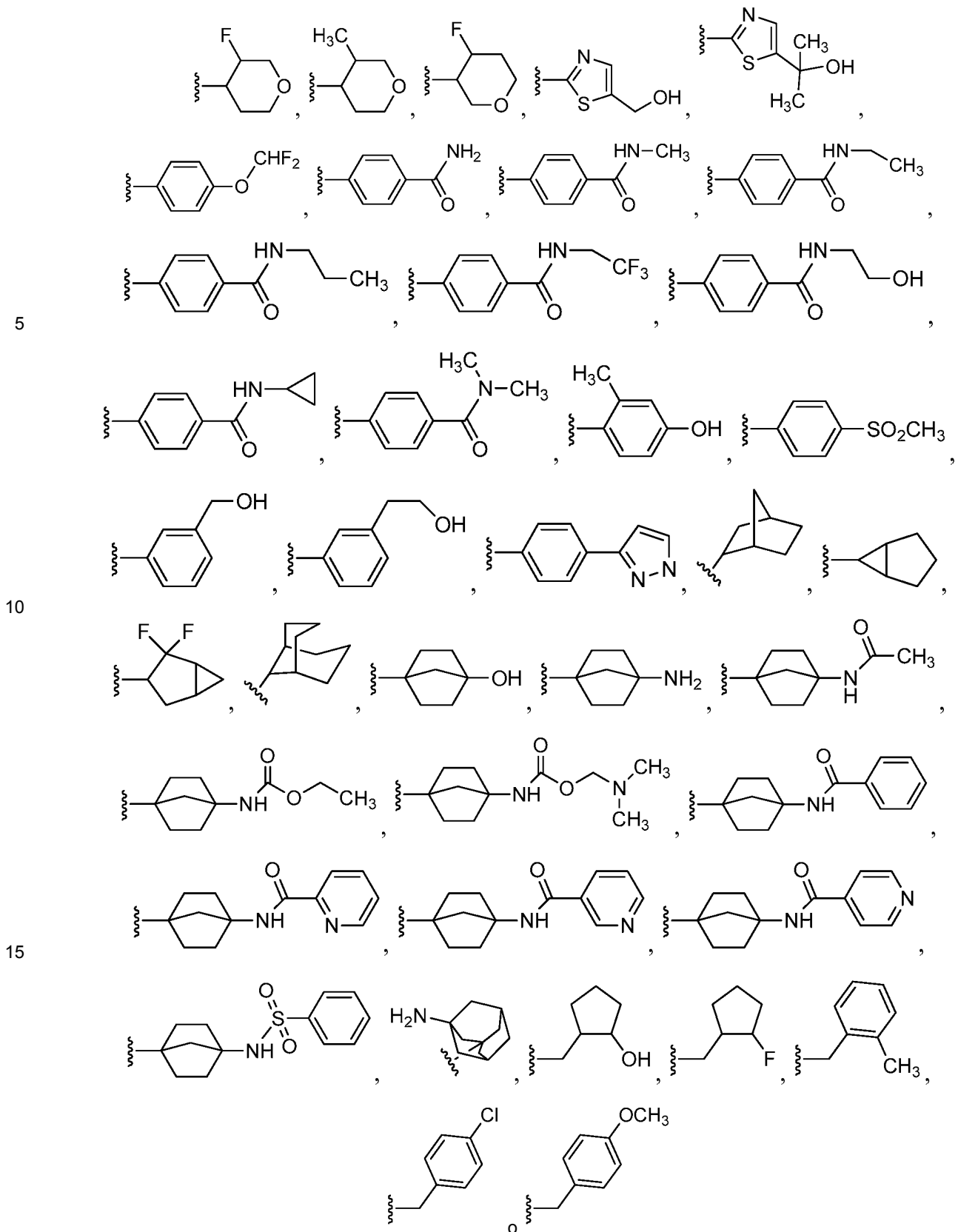
R² es:





y
 R^3 es alquilo C₂₋₅, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHFCH₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH(CH₃)CF₃, CH₂CF(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₂F, -CH(CH₃)(ciclopropilo), -CH(ciclopropilo)₂, -CH₂(ciclopropilo), -CH₂(tetrahidrofurano), -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -(CH₂)₂(ciclopropilo), cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH(fenil)CH₂OH, -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH, -CH(fenil)CH(OH)CH₂OH, -CH(3,5-fluorofenil)CH(OH)CH₂OH, -CH(3,5-difluorofenil)CH(OH)CH₂OH, -CH(2,5-difluorofenil)CH(OH)CH₂OH, -CH(3,5-diclorofenil)CH(OH)CH₂OH, -(CH₂)₂(morfolinilo), -(CH₂)₂(fenilo),



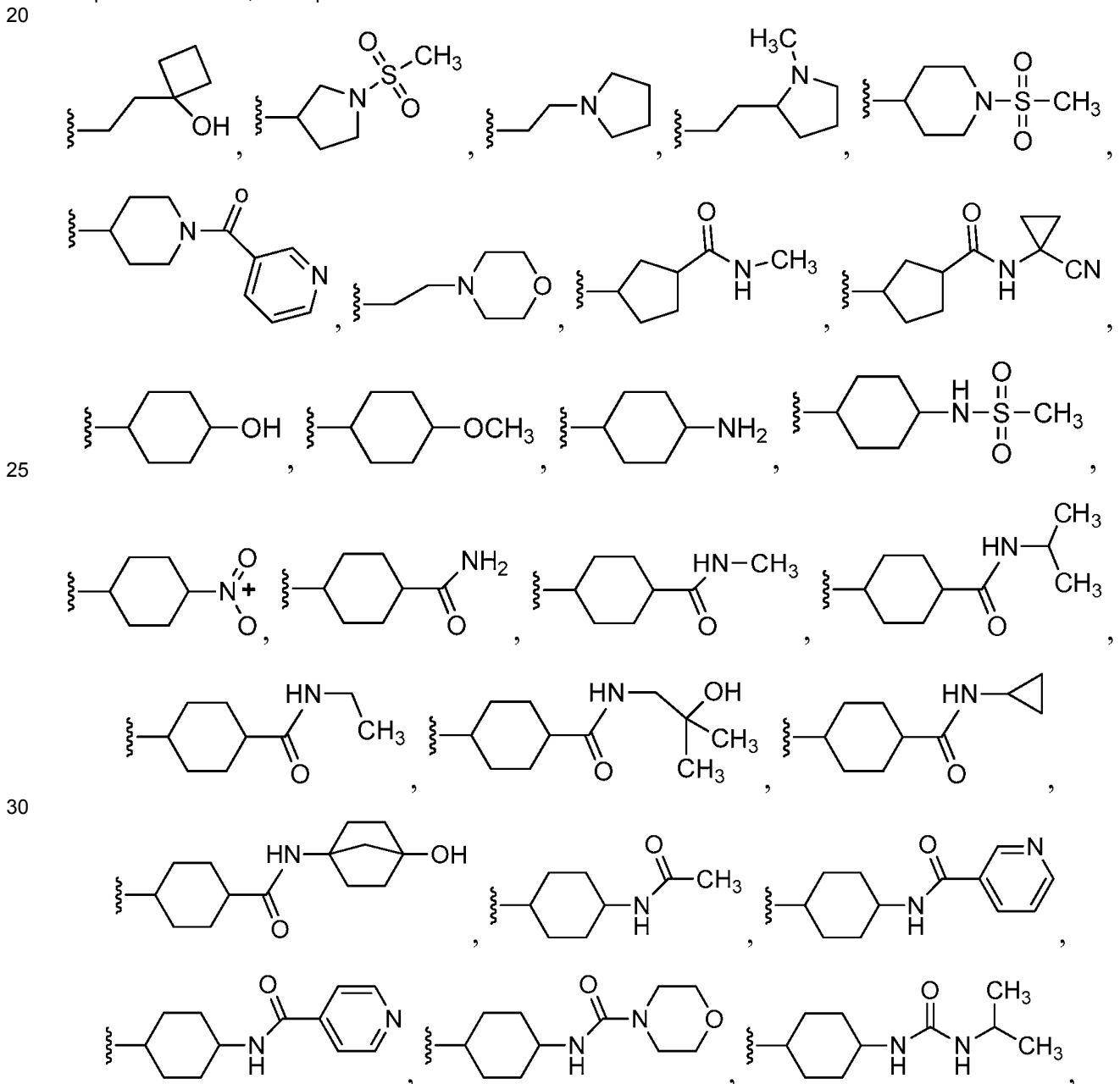


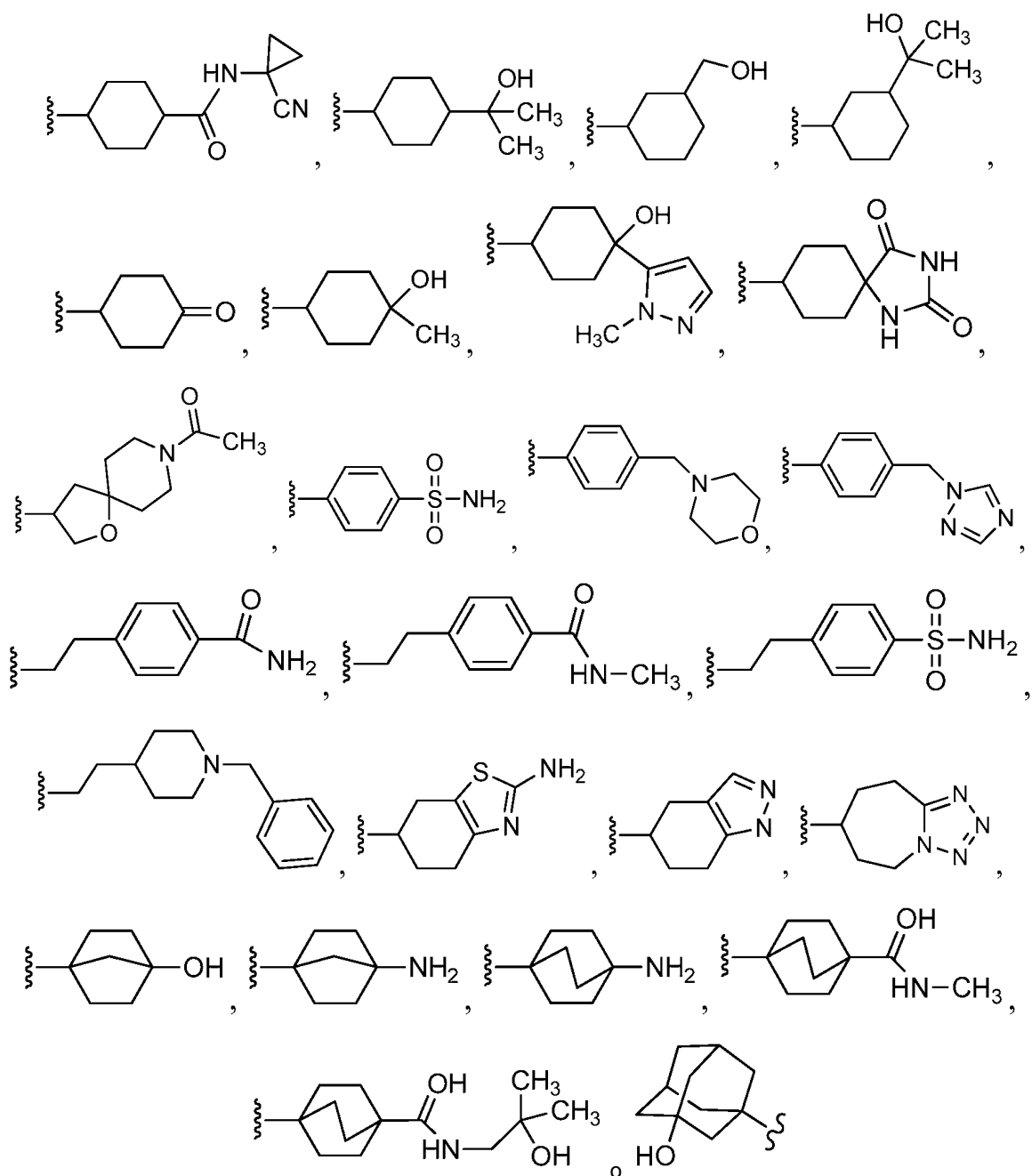
En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHFCH₂OH, -CH₂CHFCH(CH(CH₃)₂)OH, -CH₂CHFCH(ciclopropilo)OH, -CH₂CHFCH(CH₃)OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CHFCH(ciclopropilo)(CF₃)OH, -CH₂CHFC(CH₃)(CH₂CH₃)OH, -CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH, CH₂CHFC(CH₃)(CF₃)OH, -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH, -(CH₂)₂NHC(O)CH₃, -(CH₂)₃NHC(O)CH₃, -(CH₂)₄NHC(O)CH₃, -

- 5 (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)OCH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)OC(CH₃)₃, -
 (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂N(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)NHCH(CH₃)₂, (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(ciclopropilo), -
 (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(3-fluorociclopentilo), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(3,3-difluorociclopentilo), -
 (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(morfolinilo), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(fenilo), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(pirrolidinilo), -
 (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂(tetrahidropirano), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂(2,2-difluorociclohexilo), -
 (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂(triazolilo), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₃C(CH₃)₂OH, -
 (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₄C(CH₃)₂OH, o -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)N(CH₃)(fenilo). Se incluyen en esta realización
 compuestos de fórmula (II) en la que R³ es:

- 10 (a) alquilo C₂₋₆ o fluoroalquilo C₂₋₆;
 (b) alquilo C₁₋₃ sustituido con 1 a 2 ciclopropilos;
 (c) alquilo C₁₋₃ sustituido con fenilo, tetrahidrofuranilo o morfolinilo;
 (d) hidroxialquilo C₂₋₆ sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados de F, fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo y
 15 (e) -(CH₂)₀₋₂(cicloalquilo C₃₋₆) sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de F, -OH, hidroxialquilo C₁₋₃, -
 CH₃, -CF₂H, -NH₂ y -C(O)OCH₂CH₃.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente
 20 aceptable del mismo, en el que R¹ es:

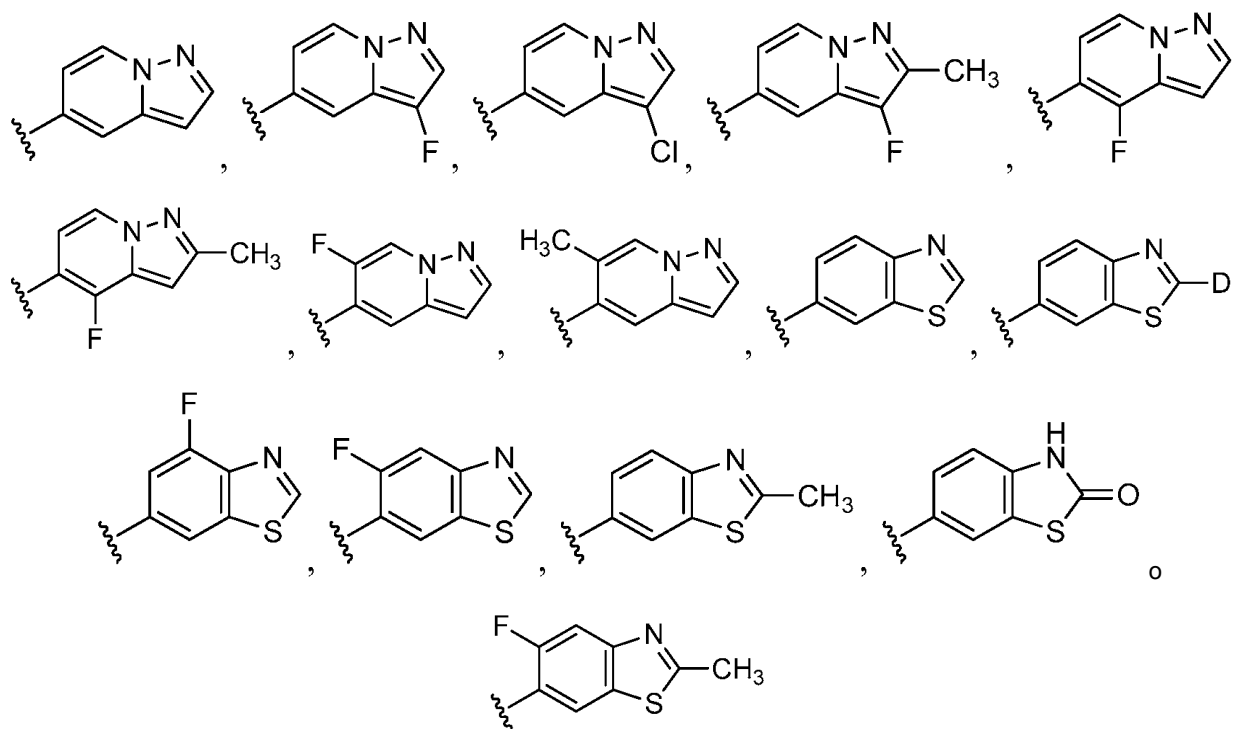




Se incluyen en esta realización compuestos de fórmula (II) en la que R³ es:

- (a) alquilo C₂₋₆ o fluoroalquilo C₂₋₆;
- (b) alquilo C₁₋₃ sustituido con 1 a 2 ciclopropilos;
- (c) alquilo C₁₋₃ sustituido con fenilo, tetrahidrofuranilo o morfolinilo;
- (d) hidroxialquilo C₂₋₆ sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados de F, fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo y diclorofenilo; o
- (e) -(CH₂)₀₋₂(cicloalquilo C₃₋₆) sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de F, -OH, hidroxialquilo C₁₋₃, -CH₃, -CF₂H, -NH₂ y -C(O)OCH₂CH₃.

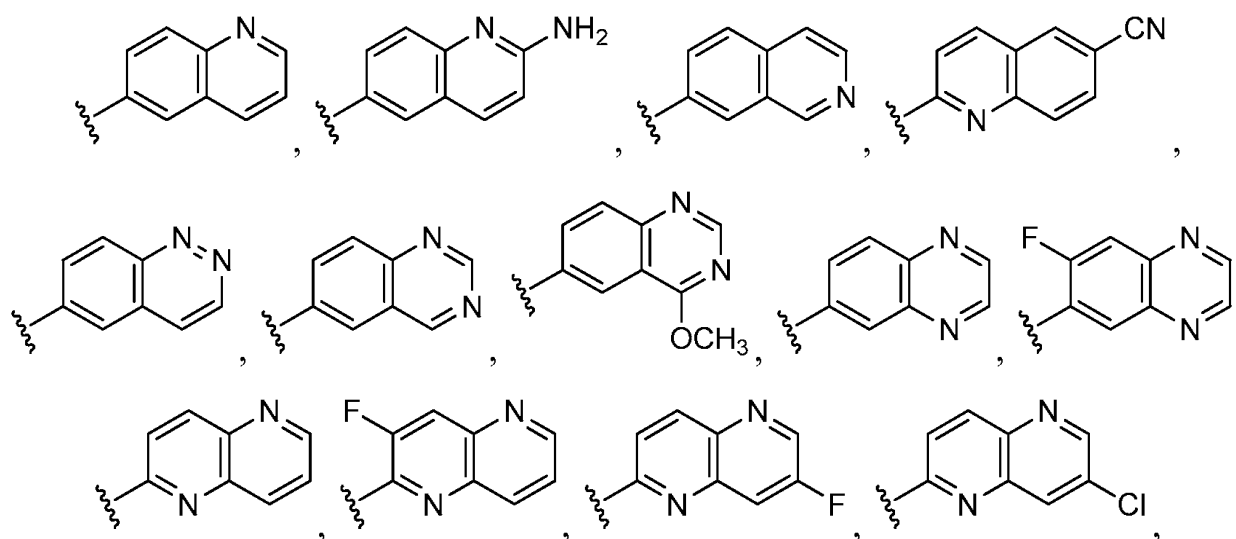
En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es:

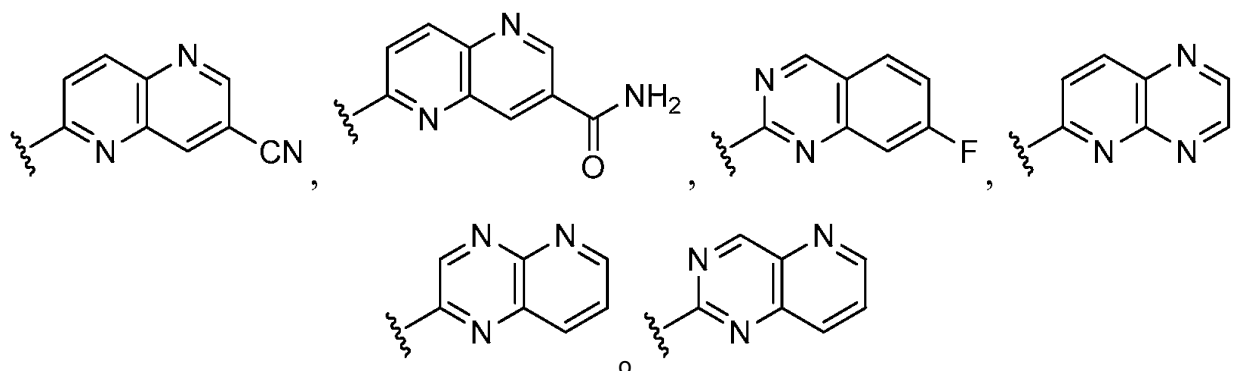


Se incluyen en esta realización compuestos de fórmula (II) en la que R³ es:

- 10
- (a) alquilo C₂₋₆ o fluoroalquilo C₂₋₆;
- (b) alquilo C₁₋₃ sustituido con 1 a 2 ciclopropilos;
- (c) alquilo C₁₋₃ sustituido con fenilo, tetrahidrofurano o morfolino;
- 15 (d) hidroxialquilo C₂₋₆ sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados de F, fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo y diclorofenilo; o
- (e) -(CH₂)₀₋₂(cicloalquilo C₃₋₆) sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de F, -OH, hidroxialquilo C₁₋₃, -CH₃, -CF₂H, -NH₂ y -C(O)OCH₂CH₃.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es:





5 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es:

- (a) alquilo C₂₋₆ o fluoroalquilo C₂₋₆;
 (b) alquilo C₁₋₃ sustituido con 1 a 2 ciclopropilos;
 10 (c) alquilo C₁₋₃ sustituido con fenilo, tetrahydrofuranilo o morfolinilo;
 (d) hidroxialquilo C₂₋₆ sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados de F, fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo y diclorofenilo; o
 (e) -(CH₂)₀₋₂(cicloalquilo C₃₋₆) sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de F, -OH, hidroxialquilo C₁₋₃, -CH₃, -CF₂H, -NH₂ y -C(O)OCH₂CH₃.

15 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II) o un estereoisómero una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que dicho compuesto se selecciona de los Ejemplos 5-20, 22-59, 61-142, 149-259, 261-374 y 379-527.

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

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

30 La invención se refiere además a métodos para tratar enfermedades asociadas a la modulación de quinasas, incluyendo la modulación de IRAK-4, que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

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

40 Se desvela en el presente documento un método para tratar trastornos proliferativos, metabólicos, alérgicos, autoinmunes e inflamatorios (o el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un hospedador en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

45 También se desvela en el presente documento un método para tratar una enfermedad (o el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), en el que la enfermedad es enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, asma, enfermedad de injerto frente a hospedador, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still de aparición en adultos, artritis idiopática sistémica de aparición juvenil, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.

55 También se desvela en el presente documento un método para tratar una enfermedad inflamatoria o autoinmune (o el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de

estas enfermedades) que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

5 También se desvela en el presente documento un método para tratar una enfermedad inflamatoria o autoinmune (o el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades) en el que la enfermedad se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, asma, enfermedad de injerto frente a hospedador, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still de aparición en adultos, artritis idiopática sistémica de aparición juvenil, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.

15 Además, se desvela un método para tratar una afección (o el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas afecciones) que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), en el que la afección se selecciona de leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles, linfoma de linfocitos B, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis psoriásica, vasculitis múltiples, púrpura trombocitopénico idiopático (PTI), miastenia gravis, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplante, diabetes tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria del intestino, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedades de aglutinina fría y caliente, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénico trombótico (SUH/PTT), sarcoidosis, síndrome de Sjören, neuropatías periféricas, pénfigo vulgar y asma.

25 También se desvela un método para tratar una artritis reumatoide (o el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide), que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

30 También se desvela un método para tratar una enfermedad mediada por TLR/IL-1 (o el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

40 También se desvela un método para tratar una enfermedad mediada por TLR/IL-1 (o el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal 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 quinasa seleccionada de IRAK-4.

45 También se desvela un método para tratar enfermedades, que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otros agentes terapéuticos.

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

En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan de compuestos ejemplificados o combinaciones de compuestos ejemplificados u otras realizaciones en el presente documento.

55 En otra realización están los compuestos que tienen un $IC_{50} < 1000$ nM en el ensayo de IRAK-4 descrito a continuación.

60 La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos y/o realizaciones de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales más preferidas. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones preferidas es su propia realización preferida independiente. Adicionalmente, cualquier elemento de una realización se entiende para combinarse con cualquier y todos los elementos distintos de cualquier realización para describir una realización adicional.

65

Descripción detallada de la invención

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

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. Salvo que se indique de otra manera, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención se incluyen en la presente invención. También pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares en los compuestos, y todos tales 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 pueden aislarse 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 síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Se entienden todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, salvo que la estereoquímica o la forma isomérica específicas se indiquen específicamente.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R³) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. De esta manera, por ejemplo, si se muestra que un grupo ha de sustituirse con 0-2 R³, entonces dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta dos grupos R³ y R³ en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R³. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

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

En los 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 oxidante (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar compuestos distintos de la presente invención. De esta manera, todos los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados se consideran cubrir 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 sustituyente a la estructura central o de esqueleto.

Un guion “-” que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ se une a través del átomo de carbono.

La frase “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” abarca tanto “alquilo” como “alquilo sustituido” como se define a continuación. Se entenderá por aquellos expertos en la materia, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que tales grupos no se destinan a introducir cualquier sustitución o patrón de sustitución que sea estéricamente impráctico, sintéticamente no factible y/o inherentemente inestable.

Como se usa en el presente documento, la frase “al menos una entidad química” es intercambiable con la frase “un compuesto”.

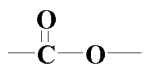
Como se usa en el presente documento, el término “alquilo” o “alquileno” se entiende que incluye tanto grupos hidrocarburo alifáticos saturados ramificados como de cadena recta que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, “alquilo C₁₋₁₀” (o alquileno), se entiende que incluye grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Adicionalmente, por ejemplo, “alquilo C₁₋₆” denota alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar no sustituidos o sustituidos de tal manera que uno o más de sus hidrógenos se reemplazan por otro grupo químico. Los grupos alquilos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, 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” se entiende que incluye cadenas de hidrocarburo de configuración bien recta o bien ramificada y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, “alquenilo C₂₋₆” (o alquenileno), se entiende que incluye grupos alquenilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-proenilo, 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” se entiende que incluye cadenas de hidrocarburo de configuración bien recta o bien ramificada y que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, “alquinilo C₂₋₆” (o alquinileno), se entiende que incluye grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

Un experto en la materia entenderá que, cuando se usa la designación CO₂ en el presente documento, esto se entiende que se refiere al grupo



Quando el término “alquilo” se usa junto con otro grupo, tal como en “arilalquilo”, esta conjunción define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquilo sustituido. Por ejemplo, “aralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido como se define anteriormente donde al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. De esta manera, el término aril(alquilo C₀₋₄) incluye un alquilo inferior sustituido que tiene al menos un arilo sustituyente y además incluye un arilo unido directamente a otro grupo, es decir, aril(alquilo C₀). El término “heteroarilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido como se define anteriormente donde al menos uno de los sustituyentes es un heteroarilo.

Quando se hace referencia a un grupo alquenilo, alquinilo, alquilenilo, alquenileno o alquinileno sustituidos, estos grupos se sustituyen con uno a tres sustituyentes como se define anteriormente para grupos alquilo sustituidos.

El término “alcoxi” se refiere a un átomo de oxígeno sustituido con alquilo o alquilo sustituido, como se define en el presente documento. Por ejemplo, el término “alcoxi” incluye el grupo -O-alquilo C₁₋₆ tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentiloxi y similares. “Alcoxi inferior” se refiere a grupos alcoxi que tienen uno a cuatro carbonos.

Ha de entenderse que las selecciones para todos los grupos, incluyendo por ejemplo, alcoxi, tioalcoxi y aminoalquilo, se harán por un experto en la materia para proporcionar compuestos estables.

El término “sustituido”, como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera 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 restos aromáticos. Salvo que se especifique de otra manera, los sustituyentes se denominan en su estructura central. Por ejemplo, ha de entenderse que cuando se lista (cicloalquil)alquilo como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura central está en la porción alquilo. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

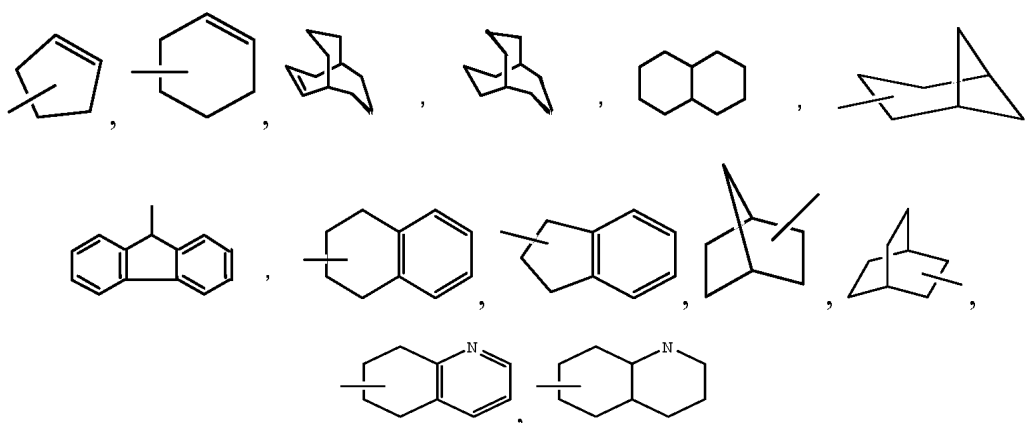
Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones resultan en compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o una estructura estable se entiende que implica un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento 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 actualmente recitados no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H o S(O)H.

El término “cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo mono-, bi- o poli-cíclicos. Cicloalquilo C₃₋₇ se entiende que incluye grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares. Como se usa en el presente documento, “carbociclo” o “resto carbocíclico” se entiende que significa cualquier anillo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros o tricíclico estable, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se muestra anteriormente, los anillos unidos por puentes también se incluyen en la definición de

carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, salvo que se especifique de otra manera, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo. Cuando el término "carbociclo" se usa, se entiende que incluye "arilo". Un anillo puenteado se da cuando uno o más átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo bicíclico. Cuando un anillo se puentea, los sustituyentes recitados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 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.

En consecuencia, en los compuestos de fórmula (I), el término "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bicyclooctilo, etc., así como los siguientes sistemas de anillo:



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

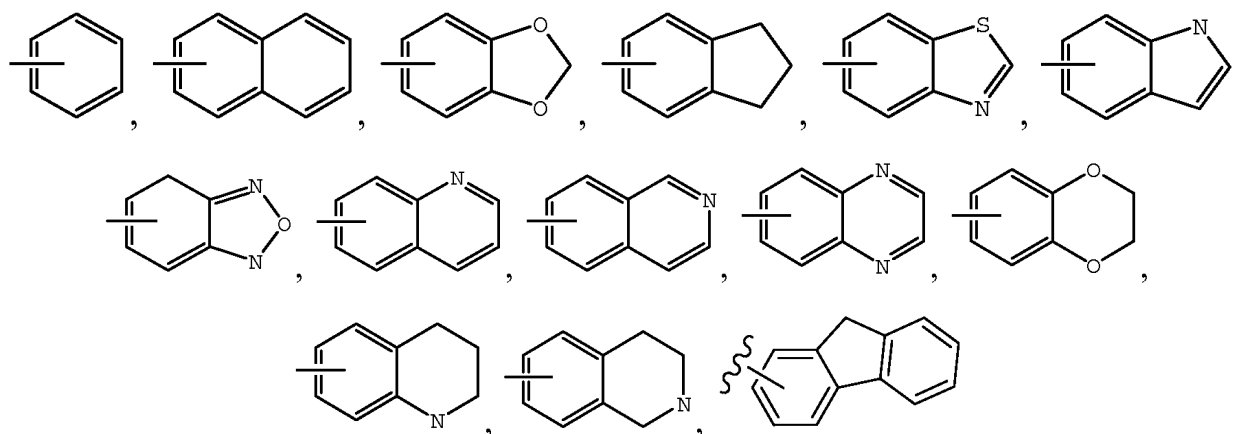


El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, fluoro y yodo.

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 OCF₃.

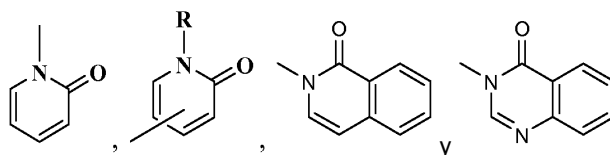
De esta manera, los ejemplos de grupos arilo incluyen:



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

Los términos “heterocicloalquilo”, “heterociclo”, “heterocíclico” o “heterociclilo” pueden usarse intercambiamente y se refieren a grupos sustituidos o no sustituidos monocíclicos de 3 a 7 miembros, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), teniendo dicho anillo que contiene heteroátomo preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Cada anillo de un grupo tal puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo es cuatro o menos, y además con la condición de que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden oxidarse opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono. El término “heterociclo” incluye grupos “heteroarilo”. Si la valencia lo permite, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con =O (oxo).

Los grupos heterociclilo monocíclico a modo de ejemplo incluyen azetidino, pirrolidino, oxetano, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 1-piridonilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo y similares. Los grupos heterociclo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen quinulidino. Los grupos heterociclilo adicionales incluyen



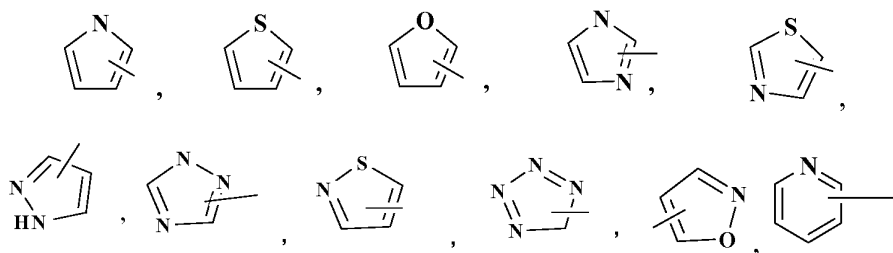
El término “heteroarilo” se refiere a grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros aromáticos sustituidos o no sustituidos, que tienen al menos un heteroátomo (N, O o S) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de carbono con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo es cuatro o menos y cada anillo tiene al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados 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. Como la valencia lo permite, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido de forma adicional con =O (oxo).

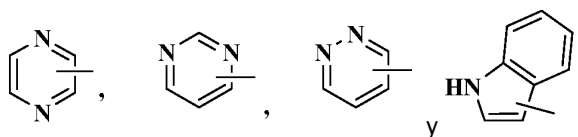
Los grupos heteroarilo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

Los grupos heteroarilo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihydroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo y similares.

Los grupos heteroarilo tricíclicos a modo de ejemplo incluyen carbazolilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

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





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

- 5 Salvo que se indique de otra manera, cuando se hace referencia a un anillo específicamente denominado (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 se entiende que incluye anillos que tienen 0 a 3, preferentemente 0 a 2, sustituyentes seleccionados de aquellos recitados anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según sea apropiado.

10 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. De esta manera, el término incluye anillos cicloalquilo y arilo. Los carbociclos monocíclicos tienen 3 a 6 átomos de anillo, incluso más normalmente 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5],
15 [5,6] o [6,6], o 9 a 10 átomos de 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, 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 de aquellos recitados anteriormente para grupos cicloalquilo
20 y arilo.

El término "heteroátomo" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

25 Cuando el término "insaturado" se usa 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 los sustituyentes de los mismos pueden elegirse por un experto en la materia para proporcionar restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles para fabricar compuestos farmacéuticamente
30 aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una forma libre (sin ionización) o pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. Salvo que se indique de otra manera, la referencia a un compuesto de la invención se entiende que incluye la referencia a la forma libre y a las sales del mismo. La frase
35 "sal o sales" denota sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, la frase "sal o sales" puede incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula (I), contiene tanto un resto básico, tal como una amina o una piridina o un anillo de imidazol, y 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 metálicas y de aminas aceptables en las que el catión no contribuye
40 significativamente a la toxicidad o a 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 de esta manera, se contemplan dentro del alcance de la invención. Las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de 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
45 liofilización.

Las sales de adición ácida a modo de ejemplo incluyen acetatos (tales como aquellos formados con ácido acético o ácido tricloroacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbato, aspartatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos,
50 digluconatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxi-etansulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metansulfonatos (formados con ácido metansulfónico), 2-naftalensulfonatos, nicotinato, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como aquellos formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como aquellos mencionados en el presente documento), tartratos,
55 tiocianatos, toluensulfonatos tales como tosيلات, undecanoatos y similares.

Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, de litio y de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y de magnesio; sales de bario, cinc y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como trialkilaminas tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibencil-etileno-diamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, diciclohexilamina o aminas farmacéuticamente aceptables

similares y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno 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 de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. Las sales preferidas incluyen sales de monoclóhidrato, hidrógenosulfato, metansulfonato, fosfato o nitrato.

La frase "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 juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, 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 convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos no tóxicos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, tales sales convencionales no tóxicas incluyen aquellas derivadas de ácidos orgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glucólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pámico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfánico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etan disolfónico, oxálico e isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo se prefieren. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), la divulgación del cual se incorpora en el presente documento por referencia.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan, bien 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 la rotación limitada alrededor de uno o más enlaces (atropisómeros). La definición de los compuestos de acuerdo con la invención abarca todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Abarca particularmente las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas pueden resolverse por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccional, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse de los racematos a partir de los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

La presente invención se destina a incluir todos los isótopos de átomos que se dan 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 marcados isotópicamente de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la materia o por procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado de otra manera empleado. Por ejemplo, metilo ($-\text{CH}_3$) también incluye grupos metilo deuterados tales como $-\text{CD}_3$.

Los profármacos y los solvatos de los compuestos de la invención también se describen. El término "profármaco" denota un compuesto que, tras la administración a un sujeto, se somete a conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de fórmula (I), y/o una sal y/o solvato del mismo. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el compuesto bioactivo (es decir, el compuesto para la 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 hidrolizándose en el cuerpo para producir compuestos de fórmula (I) en sí mismos. Tales profármacos se administran preferentemente por vía oral ya que la hidrólisis en muchos casos ocurre principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral puede usarse donde el éster en sí mismo es activo, o en aquellos casos donde la hidrólisis ocurre en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula (I) incluyen alquil C_{1-6} bencilo, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoil C_{1-6} oxi-alcilo C_{1-6} , por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcoxi C_{1-6} carboniloxi-alcilo C_{1-6} , por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilogliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien

conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de la penicilina y la cefalosporina. Tales ésteres pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

5 Diversas formas de profármacos se conocen bien en la técnica. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véase:

- 10 a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., Methods in 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, pp. 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.

15 Los compuestos de fórmula (I) y las 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 redistribuyen consecuentemente. Ha de entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en la que puedan existir, se incluyen dentro de la invención. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden tener isómeros *trans* y *cis*.

20 Ha de entenderse además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

UTILIDAD

25 Los compuestos de la invención modulan la actividad quinasa, incluyendo la modulación de IRAK-4. Otros tipos de actividad quinasa que pueden modularse por los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, la familia Pelle/IRAK y los mutantes de la misma.

30 En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad tratando afecciones asociadas a la modulación de la actividad quinasa, y particularmente la inhibición selectiva de la actividad IRAK-4 o la inhibición de IRAK y otras quinasas de la familia Pelle. Tales afecciones incluyen las enfermedades asociadas al receptor de la familia TLR/IL-1 en las que los niveles de citocinas se modulan como una consecuencia de la señalización intracelular. Además, los compuestos de fórmula (I) tienen selectividad ventajosa por la actividad de IRAK-4, preferentemente de al menos 20 veces a por encima de 1.000 veces más selectivas.

35 Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye: (a) prevenir o retrasar la aparición del estado de la enfermedad en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero se predispone al estado de la enfermedad pero todavía no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir el estado de la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) lograr una reducción completa o parcial de los síntomas o el estado de la enfermedad y/o aliviar, mejorar, disminuir o curar la enfermedad o el trastorno y/o sus síntomas.

45 En vista de su actividad como inhibidores selectivos de IRAK-4, los compuestos de Fórmula (I) son útiles tratando enfermedades asociadas al receptor de la familia TLR/IL-1, pero no se limita a, enfermedades inflamatorias tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, asma, enfermedad de injerto frente a hospedador, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still de aparición en adultos, artritis idiopática sistémica de aparición juvenil, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa; enfermedades metabólicas incluyendo diabetes tipo 2, aterosclerosis, infarto de miocardio; trastornos óseos destructivos tales como enfermedad de resorción ósea, osteoartritis, osteoporosis, trastornos óseos relacionados con mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales como leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como sepsis, choque séptico y Shigelosis; trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa
 50 provocada por lesión traumática, enfermedades oncológicas y víricas tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple e infección por VIH y retinitis CMV, SIDA, respectivamente.

60 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 distrés respiratorio agudo, 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 ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto frente a hospedador, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, tuberculosis,
 65 aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis rubella, sinovitis aguda, enfermedad de células β -pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración

masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos de aloinjerto, fiebre y mialgias debido a infección, caquexia secundaria a la infección, formación de queloide, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerativa, piresia, gripe, 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, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa provocada por lesión traumática; trastornos angiogénicos incluyendo 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 de CMV, SIDA, ARC o malignidad, y herpes; ictus, isquemia de miocardio, isquemia en ictus por ataque al corazón, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardiaca y renal, trombosis, hipertrofia cardiaca, agregación de plaquetas inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas a prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 y pémfigo vulgar. Los métodos preferidos de tratamiento son aquellos en los que la afección se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y pémfigo vulgar. Los métodos alternativamente preferidos de tratamiento son aquellos en los que la afección se selecciona de lesión por isquemia de reperfusión, incluyendo lesiones por reperfusiones de isquemia cerebral que surgen de ictus y lesión por reperfusión de isquemia cardiaca que surge de infarto de miocardio. Otro método preferido de tratamiento es uno en el que la afección es mieloma múltiple.

Además, los inhibidores de quinasa de la presente invención inhiben la expresión de proteínas inducibles pro-inflamatorias tales como la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 (PGHS-2), también denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2), IL-1, IL-6, IL-18, quimiocinas. En consecuencia, las afecciones adicionales asociadas a IRAK-4 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 pueden usarse para tratar infecciones víricas veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, pero no limitado a virus de anemia infecciosa equina; o infecciones retrovíricas, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia bovina y el virus de la inmunodeficiencia canina.

Cuando las frases “afección asociada a IRAK-4” o “enfermedad o trastorno asociado a IRAK-4” se usan en el presente documento, cada uno se destina a abarcar todas las afecciones identificadas anteriormente como si se repiten en longitud, así como cualquier otra afección que está afectada por la actividad de IRAK-4 quinasa.

La presente invención proporciona de esta manera compuestos para su uso en métodos para tratar tales afecciones, que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo. “Cantidad terapéuticamente eficaz” se destina a incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir IRAK-4 y/o tratar enfermedades.

Los métodos para tratar afecciones asociadas a IRAK-4 quinasa pueden comprender administrar compuestos de Fórmula (I) solos o en combinación entre sí y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles tratando tales afecciones. En consecuencia, “cantidad terapéuticamente eficaz” también se destina a incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada que es eficaz para inhibir IRAK-4 y/o tratar enfermedades asociadas a IRAK-4.

Ejemplos de tales otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfofina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocina (AISC), interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la traslocación 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 (tacrolimo, PROGRAF®), anti-maláricos tales como hidroxicloquina; fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor soluble de TNF y rapamicina (sirolimo o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.

Los fármacos terapéuticos distintos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en la *Physicians' Desk Reference* (PDR) o como se determina de otra manera por un experto en la materia. En los métodos de la presente invención, tales otros agente o agentes terapéuticos pueden administrarse antes de, simultáneamente con o siguiendo la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas a IRAK-4 quinasa, incluyendo enfermedades mediadas por el receptor de la familia TLR e IL-1 como se describe anteriormente.

Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe anteriormente y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes convencionales sólidos o líquidos, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

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

5 Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para el transporte de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente activos se formulan de acuerdo con un número de factores bien dentro del alcance de aquellos expertos en la materia. Estos incluyen sin limitación el tipo y la naturaleza del agente activo a formularse; el sujeto al que ha de administrarse la composición que contiene el agente; la vía destinada de administración de la composición; y, la indicación terapéutica marcada como diana. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto medios líquidos acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semi-sólidas. Tales vehículos pueden incluir un número de diferentes ingredientes y aditivos además del agente activo, tales como ingredientes adicionales incluyéndose en la formulación por diversas razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por aquellos expertos en la materia. 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 el presente documento por referencia en su totalidad.

20 Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratarse, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o cantidad de fármaco a transportarse. La administración tópica se prefiere generalmente para enfermedades relacionadas con la piel, y el tratamiento sistémico se prefiere para afecciones cancerosas o pre-cancerosas, aunque se contemplan modos distintos de transporte. Por ejemplo, los compuestos pueden transportarse oralmente, tales como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas incluyendo jarabes; tópicamente, tales como en forma de soluciones, suspensiones, geles o ungüentos; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como por inyección intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo como soluciones o suspensiones estériles inyectables ac. o no ac.); nasalmente tal como por pulverización de inhalación; tópicamente, tal como en forma de una crema o ungüento; rectalmente tal como en forma de supositorios; o liposomalmente. Pueden administrarse formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación extendida. La liberación inmediata o la liberación extendida puede lograrse con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de liberación extendida, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

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

40 Las composiciones a modo de ejemplo para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato sódico como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes saborizantes tales como aquellos conocidos en la materia; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato magnésico y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como aquellos conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden transportarse oralmente por administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, comprimidos o secados por congelación. Las composiciones a modo de ejemplo pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También pueden incluirse en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión mucosa tales como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa sódica (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). También pueden añadirse lubricantes, deslizadores, sabores, agentes colorantes y estabilizantes para la facilidad de fabricación y uso.

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

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

65 Las composiciones a modo de ejemplo para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes adecuados no irritantes, tales como mantequilla de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas habituales pero se licúan y/o 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 materia, 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 de compuesto activo por día, que puede administrarse en una dosis única o en forma de dosis divididas individuales, tales como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variarse y dependerá de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamíferos tales como humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. De esta manera, cuando se usa en el presente documento el término "paciente", este término se destina a incluir todos los sujetos, más preferentemente especies de mamíferos que están afectados por la mediación de niveles de enzima IRAK-4.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayo de inhibición de IRAK-4

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue 30 μ l preparado a partir de adiciones de 15 μ l de enzima y sustratos (péptido fluoresceinado y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se inició por la combinación de IRAK-4 con sustratos y compuestos de ensayo. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min y se terminó añadiendo 45 μ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) por separación electroforética del sustrato fluorescente y el producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con reacciones control sin enzima para el 100 % de inhibición y reacciones de solo vehículo para el 0 % de inhibición. Las concentraciones finales de reactivos en los ensayos son ATP, 500 μ M; péptido FL-IPTSPITTTYFFFKKK 1,5 μ M; IRAK4, 0,6 nM; y DMSO, 1,6 %.

Ensayo de IL-6 inducido por PBMC TLR2

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC por sus siglas en inglés) de sangre humana que contenía el anticoagulante EDTA (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 por calor al 10 %) con compuestos durante 30 minutos a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5 %. Siguiendo el pretratamiento con compuestos, las células se estimularon durante 5 horas con 10 μ g/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. Los sobrenadantes se sembraron y se analizaron para los niveles de CI₅₀ o CE₅₀. Las determinaciones de CE₅₀ se indican con un asterisco.

La tabla a continuación lista los valores de CI₅₀ de IRAK4 y los valores de CI₅₀ o CE₅₀ de las células para los siguientes ejemplos de la presente invención medidos en el Ensayo de Inhibición de IRAK4 y el ensayo de IL-6 inducido por PBMC TLR2. Los compuestos de la presente invención, como se ejemplifica por los siguientes Ejemplos, mostraron valores de inhibición de CI₅₀ de IRAK de menos de 0,06 μ M.

Datos de inhibición de IRAK4

N.º de Ej.	CI ₅₀ de IRAK4 (μ M)	CI ₅₀ de células (o *CE ₅₀) (μ M)	N.º de Ej.	CI ₅₀ de IRAK4 (μ M)	CI ₅₀ de células (o *CE ₅₀) (μ M)
1	0,0044	0,612	265	0,0033	0,217
2	0,0132	0,925	266	0,0049	0,548
3	0,0171	0,180	267	0,0074	0,468
4	0,0182	0,639	268	0,0061	0,376
5	0,0096	0,484	269	0,0050	0,445
6	0,0028	0,231	270	0,0094	0,265
7	0,0099	0,732	271	0,0043	0,128
8	0,0041	0,290	272	0,0048	0,175
9	0,0100	0,289	273	0,0024	0,764
10	0,0051	0,115	274	0,0028	0,712
11	0,0078	0,726	275	0,0031	0,335
12	0,0056	0,311	276	0,0071	0,256
13	0,0030	0,107	277	0,0036	0,180
14	0,0043	0,461	278	0,0108	0,618

ES 2 616 812 T3

15	0,0052	0,541	279	0,0040	0,292
16	0,0052	0,595	280	0,0027	0,127
17	0,0047	0,221	281	0,0012	0,354
18	0,0069	0,269	282	0,0114	0,458
19	0,0043	0,177	283	0,0096	0,417
20	0,0049	0,562	284	0,0077	0,189
21	0,0092	0,521	285	0,0071	0,512
22	0,0038	0,456	286	0,0052	0,415
23	0,0028	0,165	287	0,0062	0,674
24	0,0040	0,468	288	0,0010	0,134
25	0,0035	0,060	289	0,0061	0,502
26	0,0073	0,121	290	0,0114	0,607
27	0,0030	0,086	291	0,0070	0,283
28	0,0078	0,195	292	0,0070	0,427
29	0,0092	0,128	293	0,0018	0,310
30	0,0071	0,228	294	0,0047	0,416
31	0,0052	0,249	295	0,0048	0,446
32	0,0150	0,511	296	0,0071	0,384
33	0,0037	0,064	297	0,0057	0,535
34	0,0033	0,152	298	0,0079	0,596
35	0,0026	0,482	299	0,0017	0,420
36	0,0082	0,893	300	0,0044	0,294
37	0,0039	0,297	301	0,0031	0,190
38	0,0052	0,426	302	0,0056	0,426
39	0,0053	0,503	303	0,0133	0,331
40	0,0108	0,503	304	0,0020	0,453
41	0,0035	0,318	305	0,0117	0,647
42	0,0027	0,228	306	0,0055	0,394
43	0,0060	0,353	307	0,0099	0,372
44	0,0030	0,699	308	0,0005	0,144
45	0,0075	0,887	309	0,0019	0,061
46	0,0033	0,183	310	0,0019	0,173
47	0,0071	0,571	311	0,0024	0,081
48	0,0031	0,511	312	0,0010	0,029
49	0,0034	0,444	313	0,0034	0,073
50	0,0068	0,571	314	0,0027	0,115
51	0,0037	0,334	315	0,0039	0,426
52	0,0027	0,116	316	0,0047	0,429
53	0,0054	0,230	317	0,0017	0,374
54	0,0036	0,258	318	0,0069	0,278
55	0,0059	0,349	319	0,0030	0,315
56	0,0076	0,330	320	0,0024	0,270
57	0,0052	0,314	321	0,0064	1,145
58	0,0070	0,545	322	0,0085	0,495
59	0,0060	0,099	323	0,0085	0,207
60	0,0233	0,032	324	0,0107	0,190
61	0,0070	0,257	325	0,0049	0,853
62	0,0038	0,288	326	0,0129	0,437
63	0,0086	0,632	327	0,0097	1,005
64	0,0052	0,440	328	0,0048	0,491
65	0,0039	0,170	329	0,0032	0,113
66	0,0023	0,058	330	0,0022	0,076
67	0,0068	0,248	331	0,0024	0,163
68	0,0047	0,231	332	0,0031	0,791
69	0,0034	0,365	333	0,0041	0,152
70	0,0087	0,530	334	0,0045	0,321
71	0,0138	0,415	335	0,0041	0,135
72	0,0061	0,305	336	0,0039	0,466
73	0,0027	0,327	337	0,0058	0,799
74	0,0084	0,815	338	0,0171	0,493
75	0,0189	0,710	339	0,0117	0,460
76	0,0057	0,156	340	0,0096	0,419
77	0,0180	0,377	341	0,0049	0,097

ES 2 616 812 T3

78	0,0086	0,282	342	0,0033	0,071
79	0,0056	0,048	343	0,0030	0,114
80	0,0059	0,271	344	0,0018	0,038
81	0,0045	0,100	345	0,0059	0,246
82	0,0080	0,366	346	0,0025	0,076
83	0,0115	0,133	347	0,0032	0,327
84	0,0027	0,501	348	0,0067	0,562
85	0,0051	0,195	349	0,0086	0,475
86	0,0114	0,281	350	0,0027	0,148
87	0,0053	0,271	351	0,0059	0,227
88	0,0090	0,457	352	0,0038	0,245
89	0,0026	0,032	353	0,0029	0,112
90	0,0051	0,183	354	0,0044	0,402
91	0,0037	0,064	355	0,0022	0,236
92	0,0048	0,177	356	0,0030	0,281
93	0,0160	0,619	357	0,0072	0,399
94	0,0130	0,339	358	0,0024	0,048
95	0,0019	0,058	359	0,0046	0,188
96	0,0043	0,170	360	0,0028	0,073
97	0,0164	0,302	361	0,0069	0,176
98	0,0072	0,165	362	0,0029	0,044
99	0,0064	0,258	363	0,0025	0,087
100	0,0217	0,830	364	0,0036	0,092
101	0,0548	0,570	365	0,0058	0,097
102	0,0029	0,312	366	0,0093	0,734
103	0,0134	0,411	367	0,0048	0,569
104	0,0025	0,350	368	0,0053	0,445
105	0,0019	0,321	369	0,0081	0,859
106	0,0580	0,570	370	0,0041	0,571
107	0,0039	0,174	371	0,0060	0,604
108	0,0023	0,507	372	0,0037	0,383
109	0,0058	0,454	373	0,0051	0,431
110	0,0126	0,728	374	0,0031	0,271
111	0,0014	0,183	375	0,0053	0,394
112	0,0024	0,203	376	0,0110	0,312
113	0,0041	0,803	377	0,0099	0,372
114	0,0042	0,491	378	0,0048	0,139
115	0,0037	0,510	379	0,0063	0,748
116	0,0030	0,296	380	0,0074	0,468
117	0,0056	0,363	381	0,0061	0,376
118	0,0010	0,109	382	0,0063	0,491
119	0,0217	0,587	383	0,0063	0,194
120	0,0059	0,459	384	0,0035	0,180
121	0,0020	0,345	385	0,0043	0,135
122	0,0042	0,207	386	0,0201	0,516
123	0,0036	0,271	387	0,0043	0,293
124	0,0039	0,420	388	0,0066	0,234
125	0,0134	0,779	389	0,0104	0,574
126	0,0015	0,102	390	0,0030	0,165
127	0,0041	0,472	391	0,0025	0,119
128	0,0104	0,391	392	0,0080	0,297
129	0,0026	0,143	393	0,0070	0,392
130	0,0026	0,231	394	0,0102	0,311
131	0,0057	0,138	395	0,0044	0,333
132	0,0073	0,350	396	0,0027	0,351
133	0,0020	0,230	397	0,0049	0,197
134	0,0088	0,447	398	0,0035	0,301
135	0,0369	-	399	0,0031	0,203
136	0,0020	0,054	400	0,0075	0,119
137	0,0036	0,528	401	0,0126	0,328
138	0,0019	0,302	402	0,0090	0,357
139	0,0031	0,310	403	0,0210	1,482
140	0,0023	0,219	404	0,0078	1,014

ES 2 616 812 T3

141	0,0022	0,279	405	0,0058	0,788
142	0,0158	0,360	406	0,0118	1,320
143	0,0047	0,295	407	0,0027	0,260
144	0,0074	0,199	408	0,0019	0,209
145	0,0189	0,260	409	0,0030	0,207
146	0,0539	0,550	410	0,0032	0,340
147	0,0174	0,507	411	0,0024	0,092
148	0,0245	0,456	412	0,0026	0,109
149	0,0038	0,386	413	0,0063	0,226
150	0,0059	0,395	414	0,0134	0,256
151	0,0042	0,191	415	0,0063	0,502
152	0,0075	0,596	416	0,0018	0,255
153	0,0061	0,510	417	0,0109	0,072
154	0,0068	0,535	418	0,0012	0,030
155	0,0078	0,770	419	0,0051	0,184
156	0,0099	0,502	420	0,0036	0,184
157	0,0042	0,836	421	0,0033	0,131
158	0,0063	0,492	422	0,0113	0,753
159	0,0032	0,146	423	0,0065	0,461
160	0,0048	0,109	424	0,0060	0,597
161	0,0179	0,577	425	0,0131	0,560
162	0,0036	0,048	426	0,0063	0,171
163	0,0069	0,230	427	0,0015	0,042
164	0,0349	0,388	428	0,0020	0,052
165	0,0090	0,386	429	0,0021	0,128
166	0,0084	0,266	430	0,0016	0,102
167	0,0098	0,526	431	0,0041	0,220
168	0,0134	0,565	432	0,0038	0,503
169	0,0028	0,480	433	0,0065	0,504
170	0,0059	0,477	434	0,0065	0,052
171	0,0043	0,571	435	0,0021	0,079
172	0,0067	0,300	436	0,0049	0,346
173	0,0093	0,696	437	0,0049	0,214
174	0,0038	0,150	438	0,0116	0,168
175	0,0051	0,402	439	0,0031	0,064
176	0,0103	0,489	440	0,0105	0,330
177	0,0017	0,191	441	0,0018	0,028
178	0,0138	0,405	442	0,0056	0,106
179	0,0162	0,532	443	0,0045	0,125
180	0,0037	0,415	444	0,0023	0,055
181	0,0076	0,453	445	0,0038	0,106
182	0,0033	0,508	446	0,0106	0,094
183	0,0039	0,436	447	0,0020	1,248
184	0,0019	0,215	448	0,0165	0,047
185	0,0044	0,620	449	0,0014	0,208
186	0,0024	0,361	450	0,0017	0,217
187	0,0027	0,324	451	0,0050	0,258
188	0,0025	0,508	452	0,0025	0,239
189	0,0034	0,300	453	0,0026	0,836
190	0,0033	0,250	454	0,0028	0,038
191	0,0034	0,451	455	0,0008	0,573
192	0,0061	0,264	456	0,0016	0,336
193	0,0031	0,345	457	0,0034	1,554
194	0,0025	0,208	458	0,0019	0,363
195	0,0020	0,162	459	0,0034	0,141
196	0,0035	0,325	460	0,0033	0,553
197	0,0022	0,181	461	0,0020	0,147
198	0,0026	0,307	462	0,0017	0,115
199	0,0084	0,551	463	0,0031	0,204
200	0,0022	0,094	464	0,0096	0,843
201	0,0045	0,499	465	0,0061	0,388
202	0,0024	0,156	466	0,0027	0,212
203	0,0034	0,307	467	0,0020	0,428

ES 2 616 812 T3

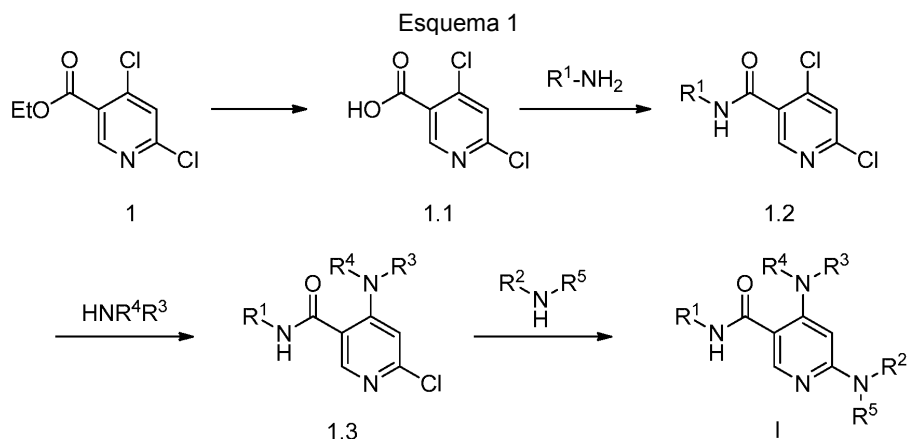
204	0,0026	0,252	468	0,0041	0,246
205	0,0018	0,169	469	0,0031	0,476
206	0,0021	0,139	470	0,0036	0,635
207	0,0017	0,158	471	0,0024	1,202
208	0,0037	0,647	472	0,0038	1,361
209	0,0053	0,875	473	0,0015	0,401
210	0,0152	0,551	474	0,0028	0,204
211	0,0149	0,279	475	0,0026	0,564
212	0,0069	0,712	476	0,0059	1,039
213	0,0031	0,403	477	0,0100	0,717
214	0,0067	0,371	478	0,0022	0,050
215	0,0061	0,566	479	0,0043	0,473
216	0,0035	0,604	480	0,0084	0,877*
217	0,0050	0,560	481	0,0036	0,223
218	0,0070	0,471	482	0,0103	0,251*
219	0,0048	0,447	483	0,0034	0,463
220	0,0034	0,328	484	0,0087	1,349
221	0,0105	0,462	485	0,0078	0,539*
222	0,0099	0,692	486	0,0068	0,469*
223	0,0042	0,238	487	0,0081	0,632*
224	0,0096	0,280	488	0,0026	0,192*
225	0,0033	0,535	489	0,0082	0,374*
226	0,0034	0,274	490	0,0042	0,277*
227	0,0027	0,138	491	0,0050	0,281*
228	0,0024	0,392	492	0,0121	0,454*
229	0,0034	0,488	493	0,0043	0,365*
230	0,0051	0,274	494	0,0085	0,209*
231	0,0034	0,088	495	0,0119	0,447*
232	0,0357	0,697	496	0,0064	0,091*
233	0,0074	0,469	497	0,0152	0,299*
234	0,0044	0,233	498	0,0066	0,423*
234	0,0032	0,101	499	0,0040	0,072*
235	0,0017	0,263	500	0,0054	0,228*
236	0,0047	0,346	501	0,0045	0,209*
237	0,0031	0,222	502	0,0048	0,144*
238	0,0132	0,595	503	0,0015	0,077*
239	0,0097	0,379	504	0,0047	0,496
241	0,0041	0,516	505	0,0042	0,243
242	0,0019	0,179	506	0,0065	0,320
243	0,0055	0,567	507	0,0120	0,523
244	0,0019	0,156	508	0,0102	10,000
245	0,0028	0,390	509	0,0095	1,204
246	0,0055	0,262	510	0,0015	0,028*
247	0,0027	0,170	511	0,0042	0,611
248	0,0031	0,176	512	0,0174	0,602
249	0,0029	0,554	513	0,0094	1,570
250	0,0063	0,748	514	0,0018	0,026*
251	0,0032	0,369	515	0,0034	0,450
252	0,0042	0,173	516	0,0031	1,201
253	0,0052	0,308	517	0,0060	1,293
254	0,0025	0,131	518	0,0038	1,835
255	0,0024	0,086	519	0,0022	0,634
256	0,0088	0,587	520	0,0025	1,064
257	0,0031	0,321	521	0,0085	2,327
258	0,0049	0,432	522	0,0093	0,795
259	0,0018	0,132	523	0,0054	0,365*
261	0,0036	0,126	524	0,0037	0,075*
262	0,0029	0,141	525	0,0015	0,131*
263	0,0042	0,190	526	0,0066	0,423*
264	0,0046	0,384	527	0,0077	0,32*

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en un número de formas bien conocidas por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos a continuación, junto con los métodos sintéticos conocidos en la materia de la química orgánica sintética, o variaciones en ellos como se aprecia por aquellos expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos a continuación. Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan de esta manera en su totalidad en el presente documento por referencia.

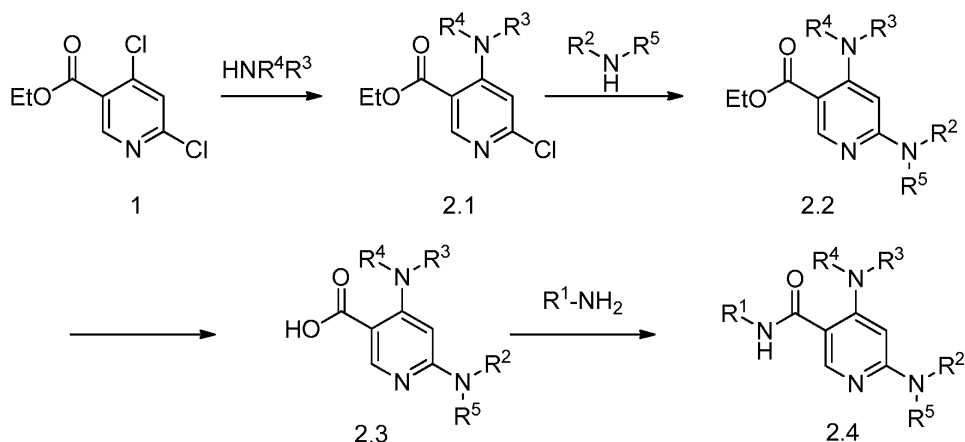
Las reacciones y las técnicas descritas en esta sección se realizan en disolventes apropiados a los reactivos y los materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se efectúan. También, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, ha de entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de tratamiento, se eligen para estar en las condiciones convencionales para esa reacción, que debe reconocerse fácilmente por un experto en la materia. Se entiende por un experto en la materia de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. Tales restricciones a los sustituyentes que sean compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la materia y entonces deben usarse métodos alternativos. Esto a veces requiere 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 principal en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presente en los compuestos descritos en la presente invención. Un informe autorizado que describe las muchas alternativas al médico entrenado es Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons (1999)).

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse de acuerdo con el método indicado en el Esquema 1. La hidrólisis del éster (1) al ácido 1.1 seguido de una reacción con una amina usando condiciones convencionales de formación de enlace amida puede proporcionar la dicloroamida 1.2. El desplazamiento selectivo del cloruro C4 haciendo reaccionar 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 compuestos de fórmula general I.



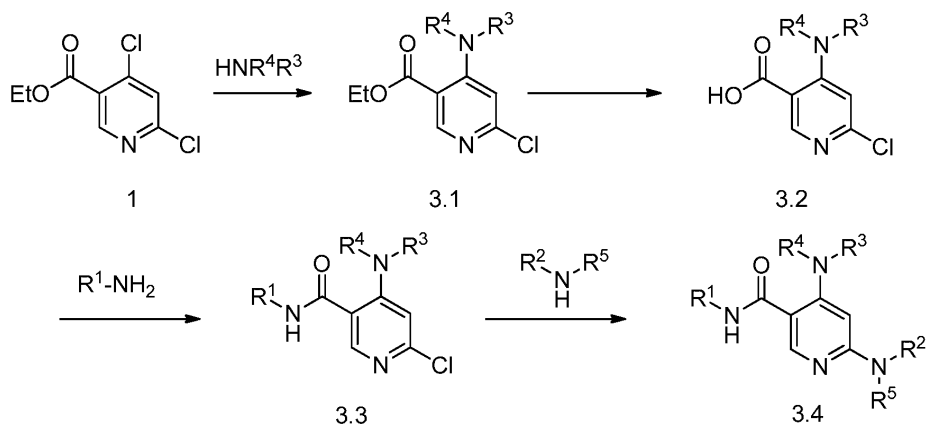
Alternativamente, el orden de las reacciones puede modificarse para cambiar la síntesis global para permitir variaciones en diferentes posiciones de la molécula en diferentes fases de la preparación. Por ejemplo, en el Esquema 2, el cloruro 1 puede hacerse reaccionar con una amina primero para formar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

Esquema 2



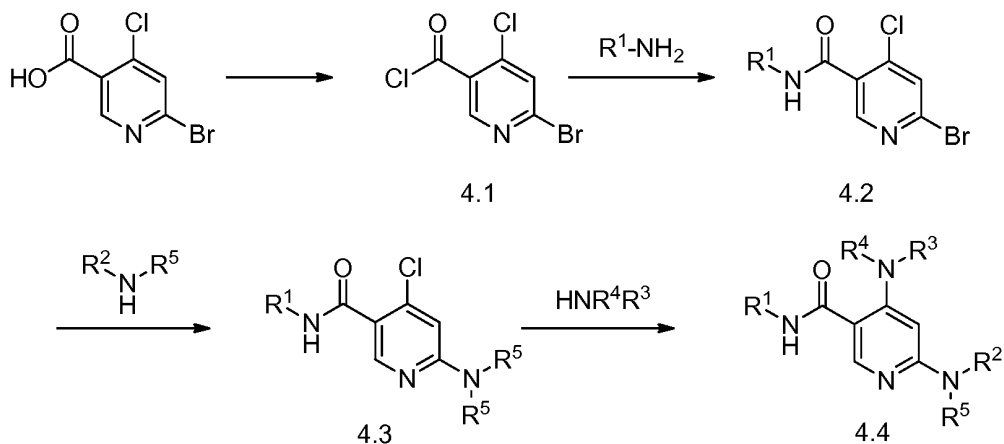
- 5 Una variación adicional en el orden de sustitución se muestra en el Esquema 3. Primero, hacer reaccionar el dicloruro con una amina puede proporcionar el compuesto 3.1. La hidrólisis del éster con una base, tal como NaOH o KOH, puede proporcionar el ácido 3.2. Este ácido puede hacerse reaccionar con una amina usando condiciones de reacción convencionales de formación de enlace amida, 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.
- 10 3.4.

Esquema 3



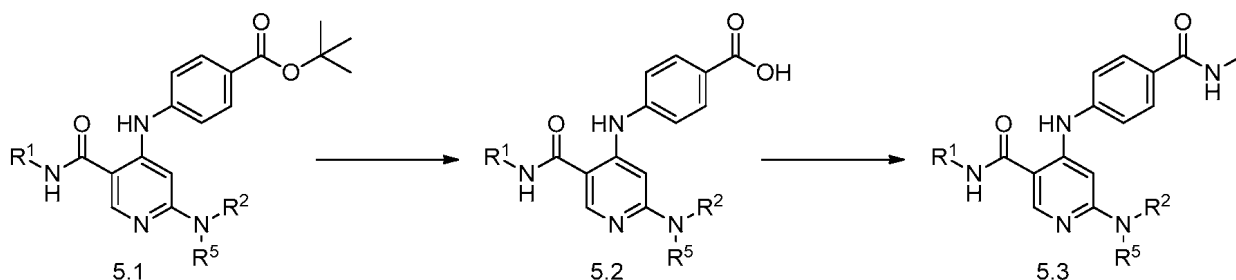
- 15 Otra variación implica la síntesis de un núcleo piridina diferencialmente halogenado para permitir la variación del sustituyente HNR^3R^4 en la última fase de la síntesis. El ácido 6-bromo-4-cloronicotínico puede hacerse reaccionar con un reactivo halogenante, tal como cloruro de oxalilo, para producir el cloruro ácido 4.1. Este puede reaccionarse además 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 metálico, 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 una temperatura elevada para producir el compuesto 4.4.
- 20
- 25

Esquema 4



5 Nótese también, y será obvio para aquellos expertos en la materia, que son posibles las manipulaciones sintéticas de los grupos incorporados R¹, R², R³, R⁴ y R⁵. Un ejemplo ilustrativo se muestra en el Esquema 5. El éster de butilo 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 aquellos expertos en la materia que funcionalidades distintas de un carboxilato pueden estar presentes para la posterior funcionalización. Por ejemplo, los grupos nitro pueden convertirse fácilmente en aminas y posteriormente funcionalizarse, y los halógenos pueden convertirse fácilmente en aril aminas o nitrilos.

Esquema 5

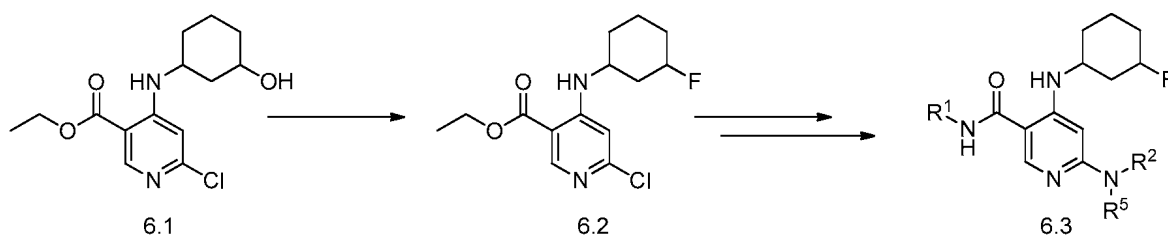


15

Otra variación en la química en el Esquema 5 se indica en el Esquema 6. Los grupos alquilo pueden funcionalizarse, como en el alcohol 6.1, después transformarse posteriormente a través de manipulaciones químicas convencionales en compuestos tales como el análogo fluoro 6.2. La conversión posterior del éster en el ácido después 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 materia que estas transformaciones no se limitan al ejemplo mostrado y pueden aplicarse a diversos sustratos químicos para proporcionar los compuestos deseados.

25

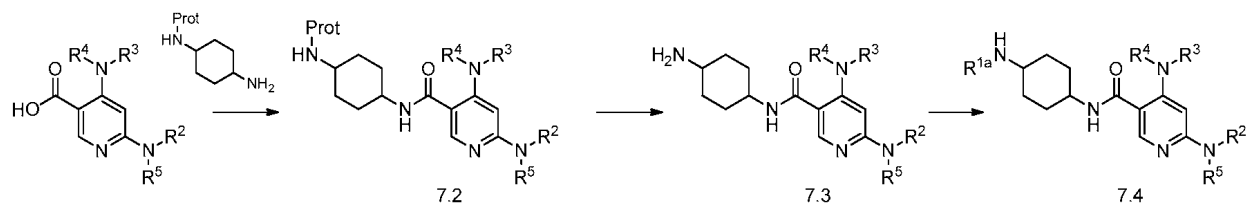
Esquema 6



30

Adicionalmente, las variaciones al grupo R¹ pueden realizarse a través de funcionalización después de incorporarlo en el armazón de piridina. Por ejemplo, en el Esquema 7, una amina apropiadamente protegida se acopla al ácido de piridina a través de condiciones convencionales de formación de enlace amida 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 ácidos, cloruros de sulfonilo, isocianatos, aldehídos, etc.) para formar compuestos de fórmula general 7.4.

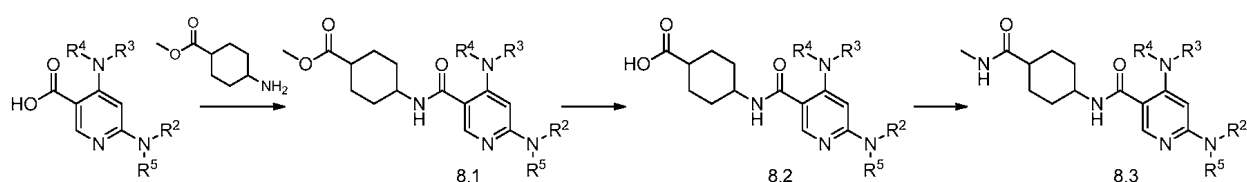
Esquema 7



5 Similarmente, un aminoéster sustituido puede acoplarse al núcleo de ácido de piridina para proporcionar el éster 8.1 que puede saponificarse al ácido 8.2. La posterior reacción con aminas en condiciones de reacción de formación de enlace amida puede formar los compuestos 8.3.

10

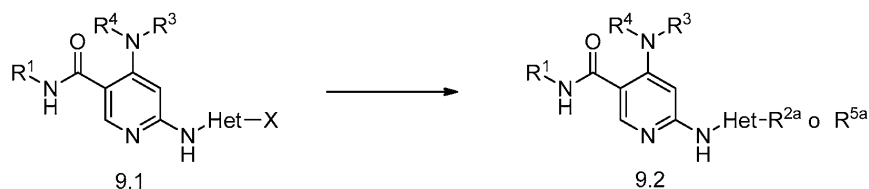
Esquema 8



La sustitución en R² o bien R⁵ puede lograrse a través de los métodos indicados en el Esquema 9. La preparación de un precursor apropiadamente funcionalizado, 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 compuestos de fórmula 9.2.

15

Esquema 9



20

EJEMPLOS

La preparación de los compuestos de Fórmula (I), y los intermedios usados en la preparación de los compuestos de Fórmula (I), pueden prepararse usando procedimientos mostrados en los siguientes Ejemplos y procedimientos relacionados. Los métodos y las condiciones usados en estos Ejemplos, y los compuestos reales preparados en estos Ejemplos, no se entienden ser limitantes, sino que se entienden para demostrar cómo pueden prepararse los compuestos de Fórmula (I). Los materiales de partida y los reactivos usados en estos Ejemplos, cuando no se preparan por un procedimiento descrito en el presente documento, están generalmente disponibles en el mercado o bien se informan en la bibliografía química, o bien pueden prepararse usando procedimientos descritos en la bibliografía química.

30

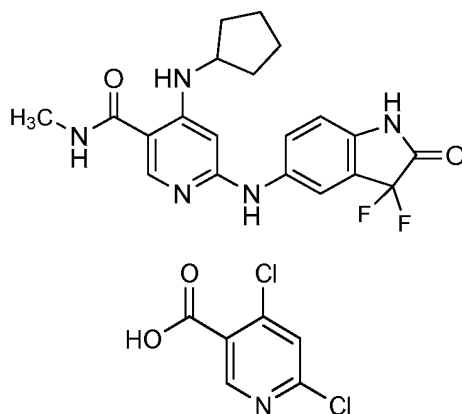
En los Ejemplos dados, la frase "secado y concentrado" se refiere generalmente al secado de una solución en un disolvente orgánico bien sobre sulfato sódico o bien sulfato magnésico, seguido de filtración y retirada del disolvente del filtrado (generalmente a presión reducida y a una temperatura adecuada para la estabilidad del material a prepararse). La cromatografía en columna se realizó con cartuchos de gel de sílice pre-ensados usando un aparato de cromatografía de presión media Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o la mezcla disolvente indicados. La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) preparativa se realizó usando una columna de fase inversa (Waters SunFire C₁₈, Waters XBridge C₁₈, PHENOMENEX® Axia C₁₈, YMC S5 ODS o similares) de un tamaño apropiado para la cantidad de material a separarse, generalmente eluyendo con un gradiente de concentración en aumento de metanol o acetonitrilo en agua, también conteniendo un 0,05 % o un 0,1 % de ácido trifluoroacético o acetato amónico 10 mM, a una velocidad de elución adecuada para el tamaño de la columna y la separación a lograrse. Los nombres químicos se determinaron usando ChemDraw Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Se usan las siguientes abreviaturas:

45

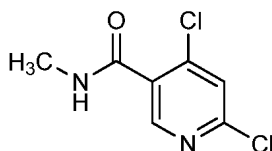
ACN = acetonitrilo
 salmuera = cloruro sódico saturado acuoso
 DAST = trifluoruro de (dietilamino)azufre

- DCM = diclorometano
 DEA = dietilamina
 DIEA = *N,N*-diisopropiletilamina
 DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina
 5 DMAP = 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina
 DMF = *N,N*-dimetilformamida
 DMSO = dimetil sulfóxido
 DPPF = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
 10 EDC = clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
 EtOAc = acetato de etilo
 h = hora u horas
 HATU = hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
 HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
 HOBT = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
 15 CLEM = Cromatografía líquida-espectrometría de masas
 MeOH = metanol
 MTBE = éter de metil *t*-butilo
 NaHCO₃ (ac) = bicarbonato sódico saturado acuoso
 n-BuLi = n-butillitio
 20 NH₄OAc = acetato amónico
 Pd₂(dba)₃ = tris-(dibencilidenacetona)dipaladio
 PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ = aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II)
 PyBrOP = hexafluorofosfato de bromotripirrolidinfosfonio
 ta = temperatura ambiente (en general aproximadamente 20-25 °C)
 25 TBAF = flúoruro de tetrabutilamonio
 TEA = trietilamina
 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
- 30 Condiciones de HPLC:
- A: XBridge Fenilo (150 x 4,6 mm), 3,5 μ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1,0 ml/min.
 35 B: SunFire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 μ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 30 min.
 C: Eclipse XDB C18 (150 x 4,6 mm) 5 μ; Disolvente A = NH₄OAc en agua 20 mM; Disolvente B = ACN; gradiente 0-100 % de B durante 20 min; Caudal = 1,0 ml/min.
 D: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min.
 40 E: SunFire C18 (150 x 4,6 mm), 3,5 μ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min.
 F: Ascentis Express C18 (4,6 x 50) mm, 2,7 μm; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de agua: NH₄OAc 10 mM; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de agua: NH₄OAc 10 mM, gradiente 0-100 % de B durante 4 min; Caudal = 4 ml/min, Temp. de la columna = 45 °C.
 45 G: BEH C18 (2,1 x 50) mm, 1,7 μm; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de agua: NH₄OAc 10 mM; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de agua: NH₄OAc 10 mM, gradiente 0-100 % de B durante 4 min; Caudal = 1,1 ml/min, Temp. de la columna = 45-50 °C.
 H: CHIRALCEL®-OJ-H (250 x 4,6 x 5,0 μ), CO₂-3,0 g (70 %), co-disolvente-30 % (0,5 % de DEA en metanol).
 50 I: Qiral-OD-H (250 x 4,6) mm 5 μ Fase móvil A: 0,2 DEA en n-hexano (85); Fase móvil B: Etanol (15); Caudal: 1,0 ml/min.
 J: XBridge Fenilo (4,6 x 150 mm) 3,5 μ Fase móvil A: NH₄HCO₃ 10 mM pH 9,5 ajustado usando NH₃ dil.; Fase móvil B: Metanol; Caudal: 1 ml/min
 K: SunFire C18 (4,6x150) mm, 3,5 μ Fase móvil A: 0,05 % de TFA en agua: acetonitrilo: 95:05; Fase móvil B: Acetonitrilo : 0,05 % de TFA en agua: 95:05 caudal: 1 ml/min tiempo; gradiente 0-100 % de B durante 18 min.
 55 L: XBridge (150 x 4,6mm) 3,5 μ SC/749 Tampón : 0,05 % de TFA en agua pH 2,5 Fase móvil A: Tampón : Acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: Acetonitrilo: Tampón (95:5); caudal: 1,0 ml/min % de B 100 tiempo (min) 15.
 M: SunFire C18(150 x 4,6mm) 3,5 μ, Tampón : 0,05 % de TFA en agua pH ajustado a 2,5 usando amoníaco dil. Disolvente A: Tampón : Acetonitrilo (95:5), Disolvente B: Acetonitrilo : Tampón (95:5),
 60 N: CHIRALPAK® -1A(250 x 4,6mm) 5 μ CO₂-3,0g(70 %), co-disolvente-30 % de Fase móvil A: 0,5 % de DEA en metanol.
 O: Aguas Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm: Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 0,05 % de TFA; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 0,05 % de TFA; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después mantenido 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.
- 65

Ejemplo 1

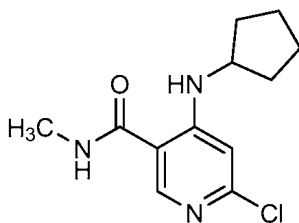


5 Etapa 1: Síntesis de ácido 4,6-dicloronicotínico: 4,6-Dicloronicotinato de etilo en etanol (20 ml) y agua (10 ml) se
 10 agitaron a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido de litio a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura
 ambiente durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida,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



15 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 añadió DMF (cantidad catalítica) a 0 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (14 ml, 3 equiv.)
 a la mezcla de reacción. 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 y se redisolvió en DCM (50 ml) y se enfrió a -20 °C. La metilamina se añadió en porciones a la mezcla de
 20 reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó con agua seguido de solución de
 NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato anhidro, se filtró y se concentró
 para obtener el compuesto deseado, 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamida. CL/EM: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50
 mm, 5 µm; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de
 H₂O: 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min (3 min de tiempo de ejecución); tiempo de retención:
 0,874 min; CLEM (ES-API), *m/z* 205 (M+H).

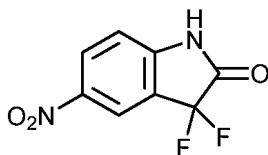
25



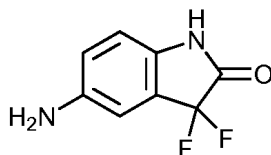
30 Etapa 3: Síntesis de 6-cloro-4-(ciclopentilamino)-N-metilnicotinamida: Una solución agitada de 4,6-dicloro-N-
 metilnicotinamida (0,2 g, 1 equiv.), ciclopentilamina (0,17 g, 1,1 equiv.) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,7 ml, 4 equiv.)
 en DMA (2 ml) se calentó a 120 °C en una condición cerrada durante 3 h. LA mezcla de reacción se concentró a
 sequedad para retirar el exceso de DMA de la masa de reacción. El material bruto obtenido se purificó por
 cromatografía en columna a través de gel de sílice y EtOAc: éter de pet para obtener le compuesto del título. CL/EM:
 Ascentis Express C18, 5 x 2,1mm, 2,7µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; Disolvente
 B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención:
 35 1,776 min; CLEM (ES-API), *m/z* 252,2 (M-H).

40 Etapa 4: Síntesis de 4-(ciclopentilamino)-6-(3,3-difluoro-2-oxoindolin-5-ilamino)-N-metilnicotinamida: 6-cloro-4-
 (ciclopentilamino)-N-metilnicotinamida (50 mg, 1 equiv.) y 5-amino-3,3-difluoroindolin-2-ona (40 mg, 1,2 equiv.) se
 tomaron en un tubo sellado y se calentaron a 150 °C durante 2 h en una condición cerrada. El material bruto se
 purificó por cromatografía en columna a través de sílice y MeOH: CHCl₃ como eluyente para obtener 4-
 (ciclopentilamino)-6-(3,3-difluoro-2-oxoindolin-5-ilamino)-N-metilnicotinamida. RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,67-
 1,82 (m, 6H), 2,02-2,10 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 3,83-3,89 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,46-7,49 (m,
 1H), 7,61 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1mm, 2,7µm; Disolvente A = 2 % de

ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,76 min; CLEM (ES-API), *m/z* 402,4 (M+H). HPLC: XBridge Fenilo (150 x 4,6mm), 3,5 μ ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min de tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 7,43 min.



Síntesis de 3,3-difluoro-5-nitroindolin-2-ona: Una solución de 5-nitroindolin-2,3-diona (i) (1 g, 1 equiv.) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C. A la mezcla de reacción se añadió DAST (1,7 ml, 2,5 equiv.) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ al 10 % y se extrajo en DCM (dos veces). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de pet para obtener el producto deseado. CL/EM: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μ m; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: NH₄COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min de tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,495 min; CLEM (ES-API), *m/z* 213 (M-H).

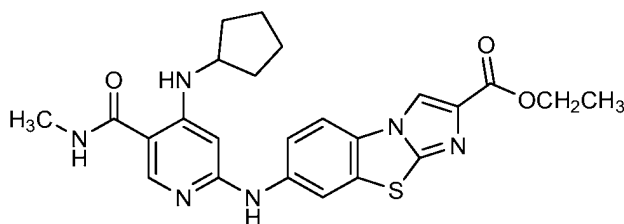


Síntesis de 5-amino-3,3-difluoroindolin-2-ona: Una solución de 3,3-difluoro-5-nitroindolin-2-ona (50 mg, 1 equiv.) en EtOAc: THF: DIPEA (16 ml:4 ml:1 ml) se desgasificó con N₂ durante 5 min. Se añadió Pd/C (10 % p/p) (50 mg) a la mezcla de reacción en un autoclave pequeño. Se aplicó presión de H₂ (289,58 kPa (42 psi)) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de pet para obtener el producto deseado. RMN ¹H 400 MHz, CD₃OD: δ 6,74 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H).

Ejemplo 2

El ejemplo 2 se preparó a través del método indicado para el Ejemplo 1, Etapa 4 usando 6-cloro-4-(ciclopentilamino)-N-metilnicotinamida y 6-amino benzotiazol. CLEM *m/z* 368,21 (M+H)⁺; RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,56 (s a, 2H), 8,36 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10-7,90 (m, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,85-3,67 (m, 1H), 2,82-2,66 (m, 3H), 2,01 (dq, *J* = 12,2, 6,2 Hz, 2H), 1,84-1,56 (m, 4H), 1,50 (dt, *J* = 12,1, 5,9 Hz, 2H).

Ejemplo 3

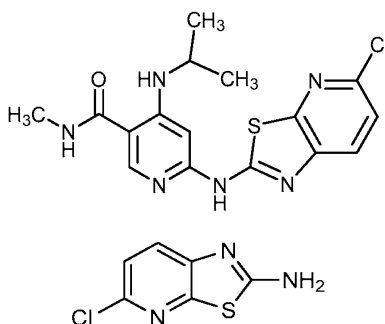


Etapa 1: Síntesis de 7-nitrobenzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxilato de etilo: Una solución de 6-nitrobenzo[d]tiazol-2-amina (3 g, 1 equiv.) en DMF (60 ml) se trató con bromopiruvato de etilo (3,3 g, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción

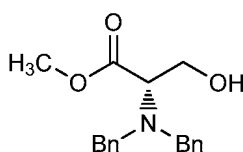
se calentó a 150 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua, y se hizo básica con amoníaco acuoso. El producto precipitó gradualmente, se filtró y se secó. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener 7-nitrobenzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxilato de etilo.

- 5 Etapa 2: Síntesis de 7-aminobenzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxilato de etilo: A una solución de 7-nitrobenzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxilato de etilo (2 g, 1 equiv.) en etanol: agua 2:1 (30 ml), se añadieron cloruro de amonio (3,6 g, 10 equiv.) y polvo de hierro (1,5 g, 4 equiv.) y se dejó a reflujo a 80 °C durante 2 h. Después de 2 h la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se concentró al producto bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de pet como eluyente para proporcionar 7-aminobenzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxilato de etilo. CL/EM: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: NH₄COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min de tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,273 min; CLEM (ES-API), *m/z* 2,62,2 (M+H).
- 10
- 15 Etapa 3: Síntesis de Ejemplo 3: El Ejemplo 3 se preparó usando los métodos indicados para el Ejemplo 1 usando 6-cloro-4-(ciclopentilamino)-N-metilnicotinamida y 7-aminobenzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxilato de etilo. RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,33 (t, *J* = 6,80 Hz, 3H), 1,49-1,71 (m, 6H), 1,95-2,00 (m, 2H), 2,75 (d, *J* = 4,40 Hz, 3H), 3,80-3,84 (m, 1H), 4,32 (q, *J* = 7,20 Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 8,16-8,23 (m, 3H), 8,65 (s a, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,16 (s a, 1H), 9,99 (s a, 1H), CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1mm, 2,7µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,826 min; CLEM (ES-API), *m/z* 479,2 (M+H), HPLC: XBridge Fenilo (150 x 4,6mm), 3,5µ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 ml/min; tiempo de retención: 7,85 min.
- 20
- 25

Ejemplo 4

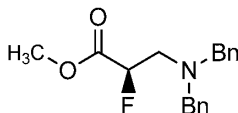


- 30
- Etapa 1: Síntesis de 5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-amina: A una solución agitada de 6-cloropiridin-3-amina (7,5 g, 1 equiv.) en ácido acético (35 ml) a 0 °C se añadió tiocianato potásico (46 g, 8,1 equiv.) seguido de adición gota a gota de Br₂ (5 ml, 1,6 equiv.) en ácido acético (15 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó después a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se inactivó con solución de amoníaco que generó un precipitado sólido. El precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-amina pura. RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆: δ 7,31 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,92 (s, 2H).
- 35
- 40 Etapa 2: Síntesis de 6-(5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)-4-(isopropilamino)-N-metilnicotinamida: el Ejemplo 4 se preparó usando los métodos indicados para el Ejemplo 1 usando 6-cloro-4-(ciclopentilamino)-N-metilnicotinamida y 5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-amina. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,31-1,32 (m, 6H), 2,89 (s, 3H), 3,70-3,77 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,88-7,90 (m, 1H), 8,38 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1mm, 2,7 µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = 98% ACN: 2% H₂O: 10mM NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 2,38 min; CLEM (ES-API), *m/z* 375,0 (M-H), HPLC: SunFire C18 (150 x 4,6mm), 3,5µ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 ml/min; tiempo de retención: 12,84 min.
- 45
- 50

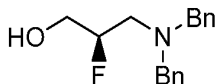


Síntesis de 2-(dibencilamino)-3-hidroxiopropanoato de metilo: A una solución de K₂CO₃ (34,8 g, 2 equiv.) en DMF (280 ml), se añadió clorhidrato de éster metílico de L-serina (1 equiv.), yoduro potásico (10,8 g, 0,5 equiv.) y bromuro

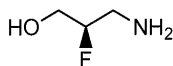
de bencilo (38 ml, 2,5 equiv.). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de DMF y después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice (EtOAc: éter de pet como eluyente) para proporcionar 2-(dibencilamino)-3-hidroxiopropanoato de metilo. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: 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).



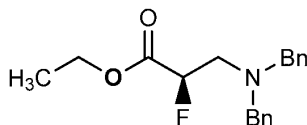
Síntesis de 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-metilo: A una solución fría en hielo de 2-(dibencilamino)-3-hidroxiopropanoato de metilo (15 g, 1 equiv.) en THF (95 ml), DAST (13,1 ml, 1,23 equiv.) se añadió gota a gota en atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. de NaHCO₃ al 10 % a 0 °C 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 bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de pet para producir 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-metilo. RMN ¹H: 400 MHz, CDCl₃: 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).



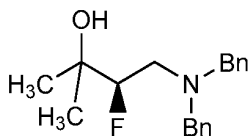
Síntesis de (S)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropan-1-ol: A una solución agitada de LiBH₄ (34,5 ml, 1,4 equiv.) en THF (300 ml), se añadió gota a gota 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-metilo (15 g, 1 equiv.), en THF (150 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio a 0 °C 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 bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de pet para producir (S)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropan-1-ol.



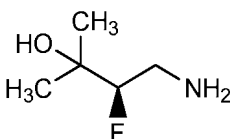
Síntesis de (R)-3-amino-2-fluoropropan-1-ol: A una solución desgasificada de (R)-3-dibencilamino-2-fluoropropan-1-ol (2 g, 1 equiv.) en etanol (50 ml), Pd/C al 10 % (0,2 equiv.) y Pd(OH)₂ (0,2 equiv.), se añadieron y la mezcla de reacción se hidrogenó en un autoclave a 60 °C a 10 Kg (965,26 kPa (140 psi)) de presión durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró para producir (R)-3-amino-2-fluoropropan-1-ol.



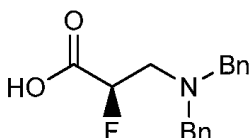
Síntesis de 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-etilo: Se preparó de acuerdo con el método como se describe para la síntesis de 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-metilo.



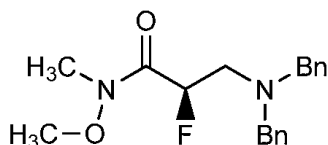
Síntesis de (R)-4-(dibencilamino)-3-fluoro-2-metilbutanol-2-ol: A una solución de 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-etilo (15 g, 1 equiv.) en THF (150 ml), bromuro de metil magnesio (3 M en éter de dietilo) (15 ml, 2,5 equiv.) se añadió gota a gota a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se dejó lentamente alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado a 0 °C 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 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-metilbutanol-2-ol. RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆: 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).



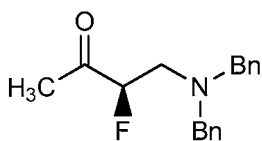
5 Síntesis de (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol: (R)-4-(dibencilamino)-3-fluoro-2-metilbutanol-2-ol se desprotegió usando los procedimientos indicados para la síntesis de (R)-3-amino-2-fluoropropan-1-ol.



10 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 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 blanco. El precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar ácido (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoico. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50mm, 1,8 μ ; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,64 min; CLEM (ES-API), m/z 288,8 (M+H).

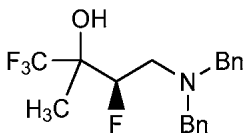


20 Síntesis de (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilpropanamida: A una solución de ácido (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoico (1,4 g, 1 equiv.) en DMF (5 ml), se añadieron N,O-dimetilhidroxilamina.Hcl (0,7 g, 1,5 equiv.), EDC.HCl (1,8 g, 2 equiv.) y DIPEA (4,5 ml, 5 equiv.) seguido de la 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 solución de salmuera seguido de agua. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice y EtOAc: éter de pet como eluyente para producir (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilpropanamida. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50mm, 1,8 μ ; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,71 min; CLEM (ES-API), m/z 331,8 (M+H).



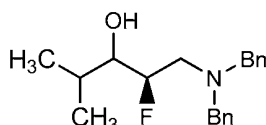
30 Síntesis de (R)-4-(dibencilamino)-3-fluorobutan-2-ona: Una solución de (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilpropanamida (0,9 g, 1 equiv.) en THF (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió bromuro de metil magnesio (3 equiv., 3 M en éter de dietilo) a la mezcla de reacción. Después de completarse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

40 Síntesis de (R)-1-(dibencilamino)-2-fluoro-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 iso-propilo o ciclopropilo, respectivamente.



45 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 añadió CF_3TMS (3 g, 5 equiv.) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió TBAF (1 M en THF, 21 ml, 5 equiv.) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó agitar 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 y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida a través de sílice y EtOAC: éter de pet como eluyente para producir el compuesto del título (R)-4-(dibencilamino)-1,1,1,3-tetrafluoro-2-metilbutan-2-ol como una mezcla de diastereómeros. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50mm, 1,8 μ ; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,77 min; CLEM (ES-API), m/z 356,8 (M+H).



Síntesis de (2R)-1-(dibencilamino)-2-fluoro-4-metilpentan-3-ol: A (R)-1-(dibencilamino)-2-fluoro-metilpentan-3-ona (0,9 g, 1 equiv.) en THF:MeOH (2:1) (10 ml) se añadió NaBH_4 (0,2 g, 2 equiv.) en porciones a 0 °C y se dejó agitar durante 1 h. La reacción se inactivó con 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 y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material obtenido se lavó con éter de dietilo y se secó al vacío para proporcionar (2R)-1-(dibencilamino)-2-fluoro-4-metilpentan-3-ol como una mezcla de diastereómeros. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50mm, 1,8 μ ; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,76 min; CLEM (ES-API), m/z 316,8 (M+H).

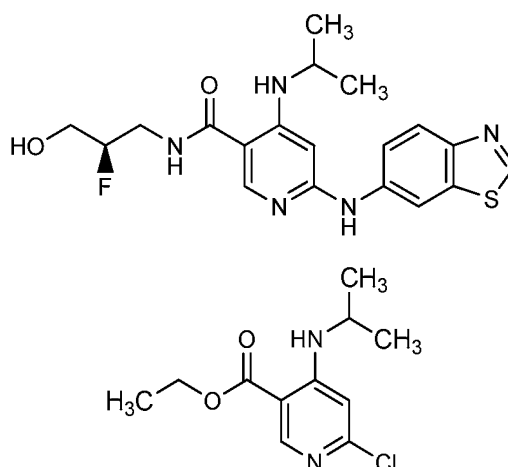
Síntesis de (2R)-1-ciclopropil-3-(dibencilamino)-2-fluoropropan-1-ol y (3R)-4-(dibencilamino)-3-fluorobutan-2-ol: Estos compuestos se prepararon usando los métodos descritos para la síntesis de (2R)-1-(dibencilamino)-2-fluoro-4-metilpentan-3-ol partiendo de (R)-1-ciclopropil-3-(dibencilamino)-2-fluoropropan-1-ona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

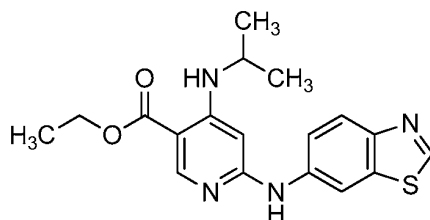
(3R)-4-amino-1,1,1,3-tetrafluoro-2-metilbutan-2-ol: CL/EM: método ELSD. Tiempo de retención: 1,804 min; CLEM (ES-API), m/z 175,6 (M-H).

40 Ejemplo 5

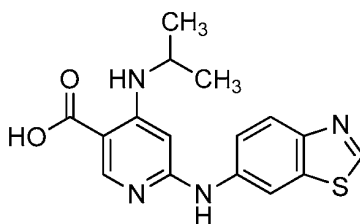


Etapa 1: Síntesis de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo: A una solución de 4,6-dicloronicotinato (1 g, 1 equiv.) en DMA (5 ml) se añadieron DIPEA (3,97 ml, 5 equiv.) y propan-2-amina (0,5 g, 2 equiv.). La mezcla se calentó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente en exceso. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se

recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto bruto. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice (EtOAc: éter de pet como eluyente) para producir 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50mm, 1,8μ; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,90 min; CLEM (ES-API), *m/z* 243,7 (M+H).



Etapa 2: Síntesis de 6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo: A una solución de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (5 g, 20,66 mmol) en dioxano (30 ml) y H₂O (5 ml) se añadió 6-amino benzotiazol (1 equiv.), xantfos (0,4 equiv.) y Na₂CO₃ (4 equiv.) seguido de Pd₂(dba)₃ (0,4 equiv.) a la mezcla de reacción y se calentó a 115 °C durante 12 h. La masa de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado obtenido se concentró para proporcionar material bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice (EtOAc: éter de pet como eluyente) para producir 6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (5 g, 68 % de rendimiento). CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50mm, 1,8μ; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,78 min; CLEM (ES-API), *m/z* 357,8 (M+H). RMN ¹H (400 MHz CD₃OD) δ 1,20-1,32 (m, 6H), 1,34-1,41 (m, 3H), 4,27-4,36 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 2,80, 11,60 Hz, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,08 (s, 1H).



Etapa 3: síntesis de ácido 6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotínico: A una solución de 6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (1 g, 1 equiv.) en etanol:agua (2:1) (10 ml) se añadió hidróxido de litio (5 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La capa acuosa se recogió y se acidificó a pH 3-4 usando ácido cítrico en hielo. El producto ácido precipitó y se filtró y se secó al vacío para proporcionar ácido 6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotínico. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50mm, 1,8μ; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,65 min; CLEM (ES-API), *m/z* 329,8 (M+H).

Etapa 4: Síntesis de (R)-6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida: A una solución agitada de ácido 6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotínico (0,2 g, 1 equiv.) y (R)-3-amino-2-fluoropropan-1-ol (1,2 equiv.) en DMF (5 ml), se añadieron secuencialmente DIPEA (4 equiv.) y HATU (1 equiv.) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de DMF. El residuo obtenido se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH: CHCl₃ como eluyente para proporcionar el Ejemplo 5. RMN ¹H 400 MHz, CD₃OD: δ 1,28 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 1,99 (s, 2H), 3,54-3,84 (m, 5H), 4,60-4,75 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1mm, 2,7μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,613 min; CLEM (ES-API), *m/z* 404,2 (M+H), HPLC: Eclipse XDB C18 (150 x 4,6mm) 5μ; Disolvente A = NH₄OAc 20 mM en agua; Disolvente B = ACN; gradiente 0-100 % de B durante 20 min; caudal = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 7,39 min.

Los Ejemplos destacados en la Tabla 1 se prepararon usando los métodos indicados para el Ejemplo 5 usando el material de partida y la amina apropiados.

Tabla 1

N.º de Ej.	Estructura	TR HPLC (min)	Cond. de HPLC	CLEM
5		7,39	C	404,2 M+H
6		6,61	A	444,0 M-H
7		7,23	C	400,0 M-H
8		9,21	A	414,2 M+H
9		5,34	B	412,2 M+H
10		1,35	D	424,2 M+H
11		5,92	E	475,2 M+H
12		-	-	489,0 M+H

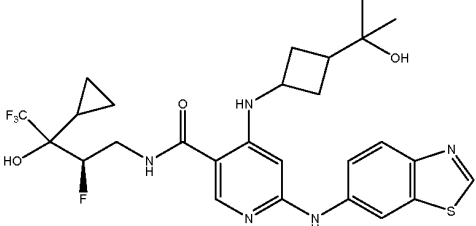
Los Ejemplos destacados en la Tabla 2 se prepararon usando los métodos indicados para el Ejemplo 5 usando el material de partida y la amina apropiados.

Tabla 2

N.º de Ej.	Estructura	TR HPLC (min)	Cond. de HPLC	CLEM
13		9,28	C	446,2 M+H
14		9,75	C	446,2 M+H
15		6,30	E	444,2 M+H
16		6,36	E	444,2 M+H
17		6,69	E	486,2 M+H
18		6,81	E	486,2 M+H
19		6,56	E	484,0 M+H
20		6,80	E	484,0 M+H
22		7,11	E	445,2 M-H

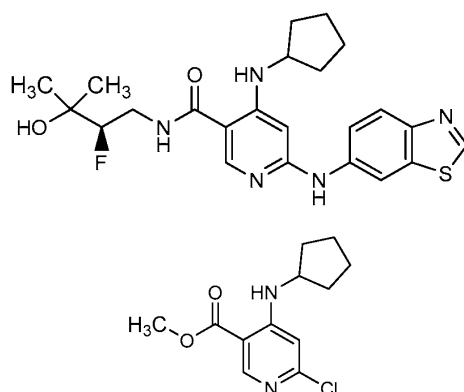
ES 2 616 812 T3

23		6,92	E	445,2 M-H
24		6,27	E	430,2 M+H
25		11,02	A	444,2 M+H
26		10,57	A	444,2 M+H
27		5,86	E	554,2 M+H
28		6,10	E	444,2 M+H
29		6,04	E	444,2 M+H
30		7,21	E	512,2 M+H
31		7,27	E	512,2 M+H

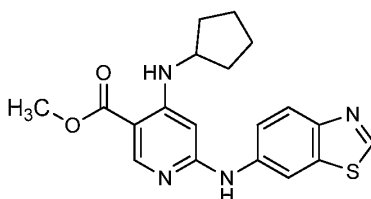
32		8,17	A	582,2 M+H
----	---	------	---	-----------

Ejemplo 33

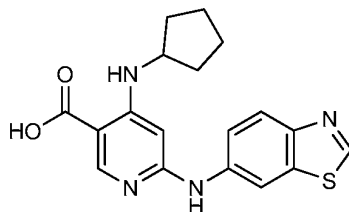
5



10 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.



15 Etapa 2: 6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(ciclopentilamino)nicotinato de metilo: El compuesto se preparó usando el método descrito para la síntesis de 6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo partiendo de 6-cloro-4-(ciclopentilamino)nicotinato de metilo.



20 Etapa 3: ácido 6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(ciclopentilamino)nicotínico: El compuesto se preparó usando el método descrito para la síntesis de ácido 6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotínico (descrito en el Ejemplo 5).

25 Etapa 4: Síntesis de (R)-6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(ciclopentilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida: El Ejemplo 33 se preparó a partir de ácido 6-(Benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(ciclopentilamino)nicotínico y (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (15) usando el procedimiento de acoplamiento indicado para la preparación del Ejemplo 5: RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1.24-1.31 (m, 6H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.67-1.82 (m, 4H), 2.03-2.08 (m, 2H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.78-3.87 (m, 2H), 4.33-4.47 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1mm, 2,7μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,809 min; CLEM (ES-API), m/z 458,0 (M-H). HPLC: SunFire C18 (150 x 4,6mm), 3,5μ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; tiempo de retención: 6,25

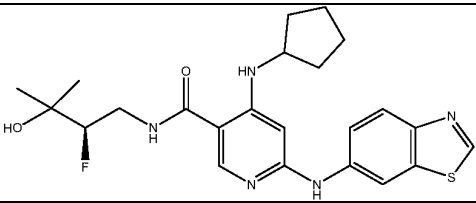
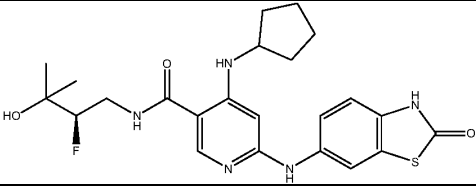
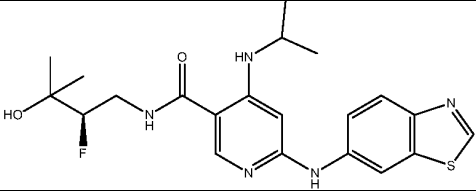
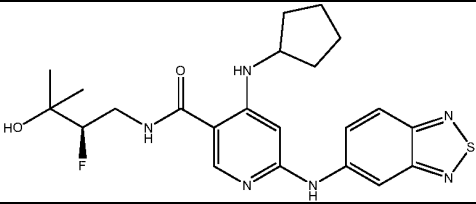
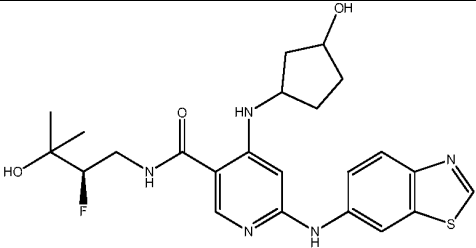
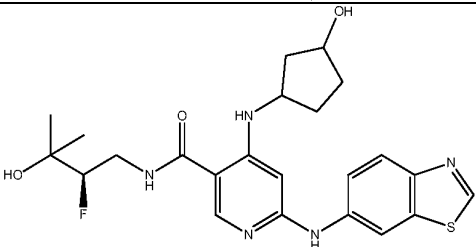
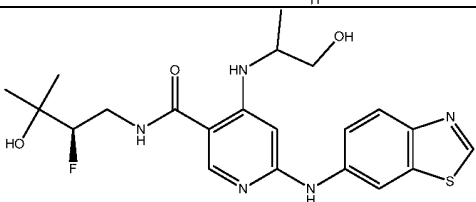
30

min.

Los Ejemplos indicados en la Tabla 3 a continuación se prepararon de acuerdo con los métodos indicados para el Ejemplo 33, sustituyendo donde sea apropiado, las aminas alternas para preparar apropiadamente el Ejemplo deseado.

5

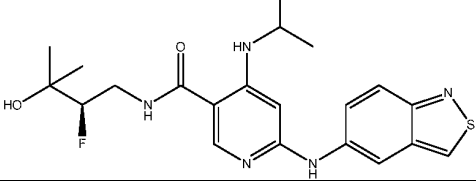
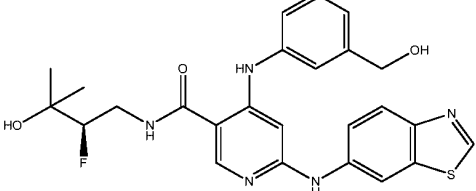
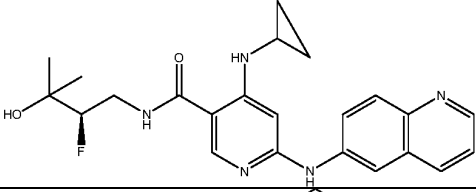
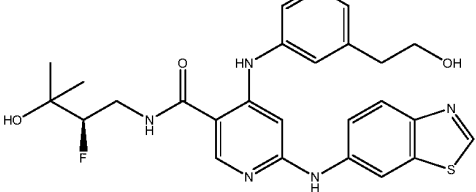
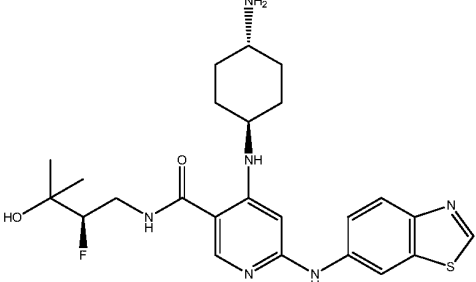
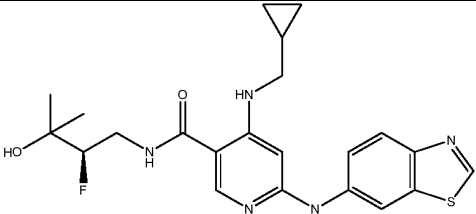
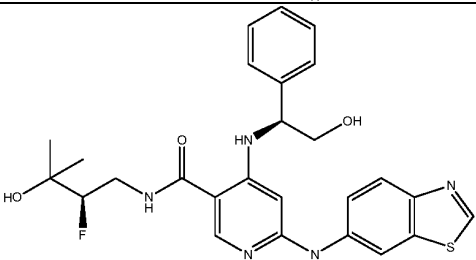
Tabla 3

N.º de Ej.	Estructura	TR HPLC (min)	Cond. de HPLC	CLEM (M+H) ⁺
33		6,24	E	458,0
34		7,31	A	472,0 M-H
35		5,62	E	432,2
36		6,93	B	459,0
37		9,43	B	474,0
38		9,77	B	474,0
39		9,37	B	448,2

40		5,69	E	446,2 M-H
41		7,82	A	433,2
42		11,32	B	430,2
43		6,28	E	450,14
44		5,39	E	559,2
45		7,76	A	417,2
46		7,02	A (gradiente 30 min)	445,2
47		8,47	E	424,2 M-H
48		9,44	A	427,2

49		5,23	E	540,2
50		5,23	E	488,2
51		6,84	E	532,2
52		5,74	E	474,2
53		5,53	E	474,2
54		5,52	E	474,2
55		5,24	E	427,2

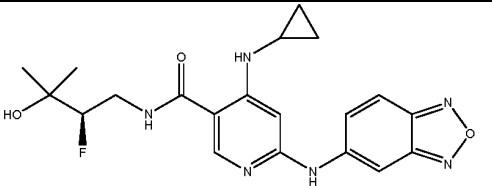
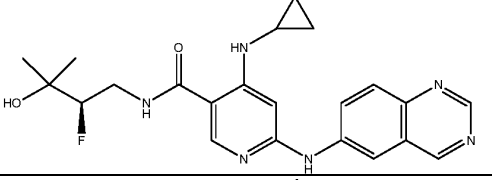
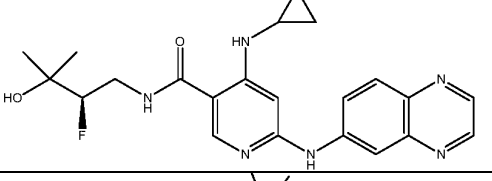
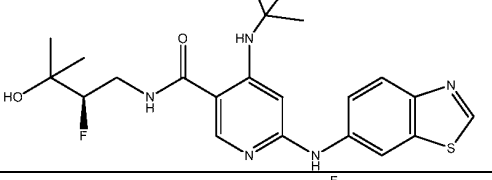
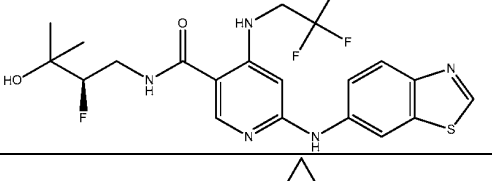
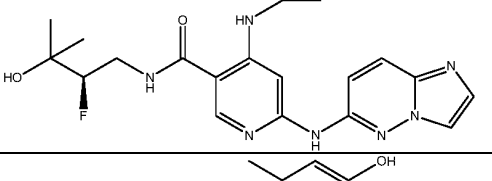
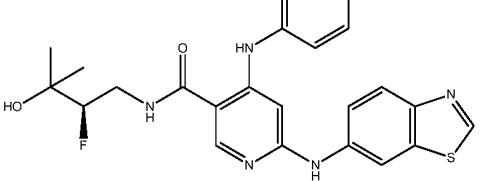
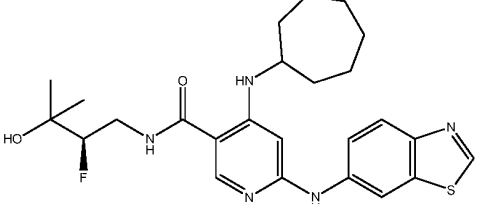
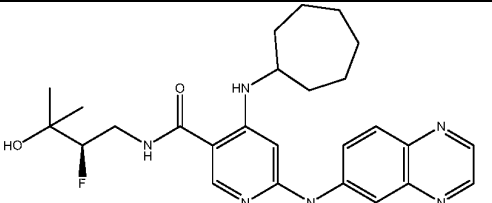
ES 2 616 812 T3

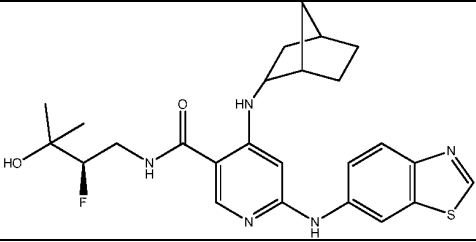
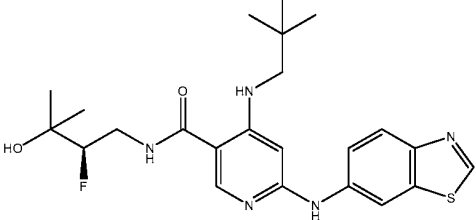
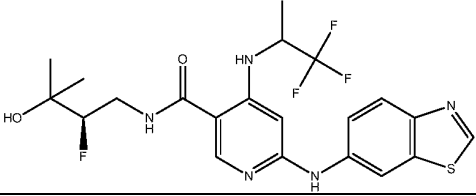
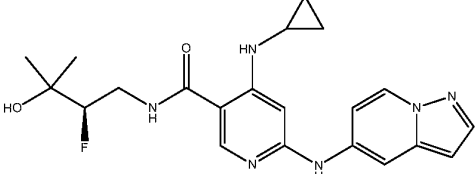
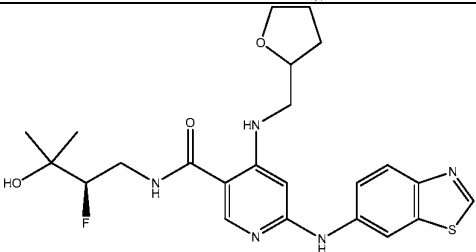
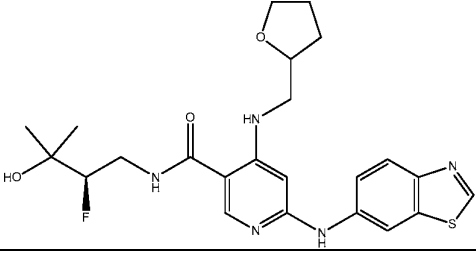
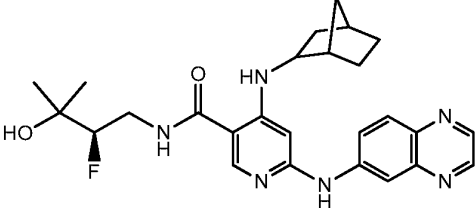
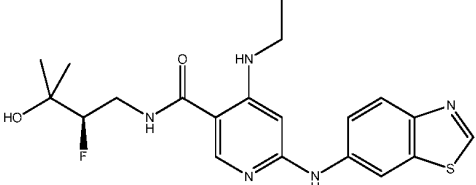
56		6,06	E	430,2 M-H
57		7,33	C	496,2
58		8,43	E	424,2
59		5,54	E	510,2
61		6,99	B	487,2
62		8,48	C	442,2 M-H
63		6,51	A	510,2

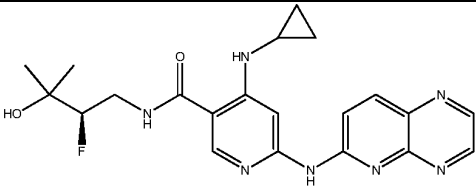
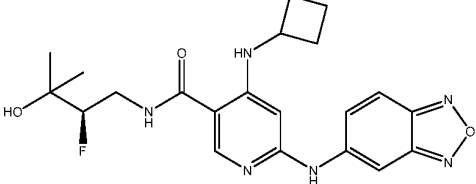
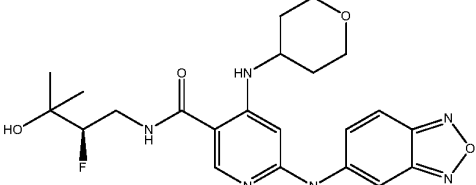
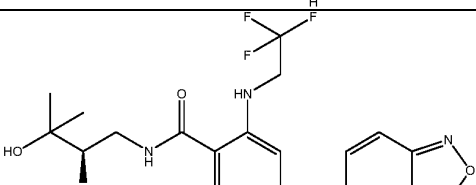
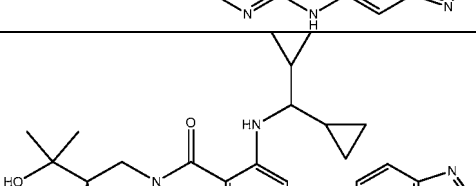
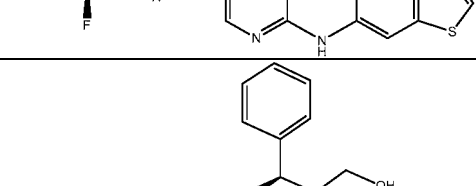
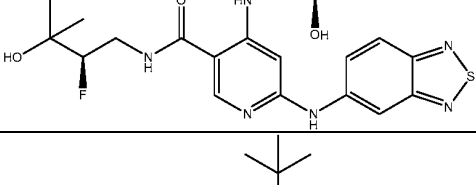
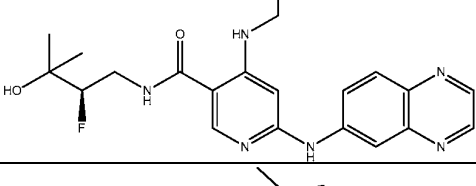
64		7,34	B	502,2
65		7,95	C	576,2
66		5,48	E	502,2
67		5,13	E	502,2
68		5,18	E	502,2
69		8,66	B	474,2
70		5,82	E	516,2
71		5,30	B	469,2

72		7,95	C	436,2
73		7,00	C	439,2
74		11,29	J	467,2
75		10,09	E	439,2
76		8,29	B	539,2
77		5,89	E	610,5 M+2H
78		6,19	A	559,2
79		8,66	A	425,2

ES 2 616 812 T3

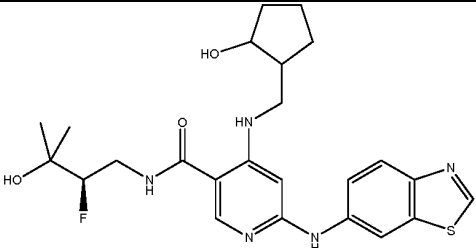
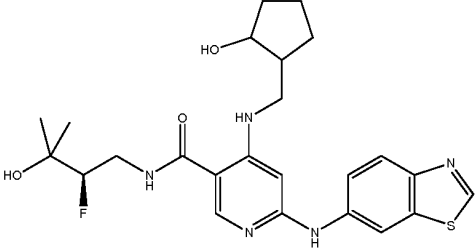
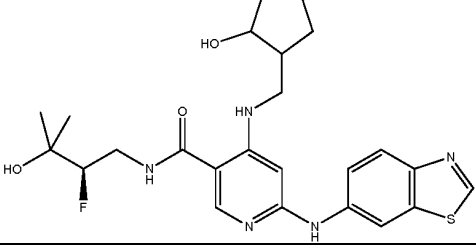
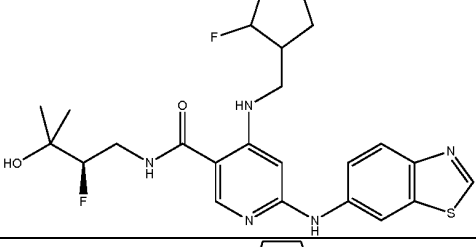
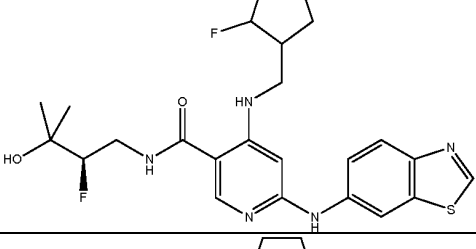
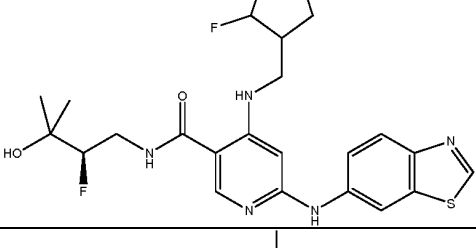
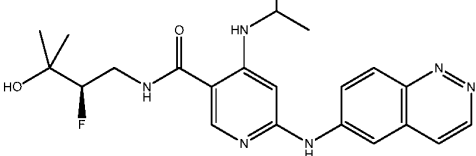
80		6,85	A	413,2 M-H
81		7,95	C	423,2 M-H
82		5,14	E	425,2
83		6,19	E	446,2
84		5,84	E	470,0 M-H
85		5,95	K	414,2
86		5,55	E	496,2
87		7,36	E	486,2
88		6,87	E	481,2

89		6,75	E	484,2
90		5,6	E	456,2
91		6,34	E	486,2
92		6,35	A	413,2
93		5,70	E	474,2
94		5,70	E	474,2
95		6,79	E	479,2
96		1,91	F	418,0

97		5,15	E	426,2
98		6,90	E	429,2
99		5,89	E	457,2 M-H
100		7,65	A	457,2
101		7,83	A	484,2
102		5,69	E	541,0
103		6,46	E	455,3
104		5,66	M	472,2

ES 2 616 812 T3

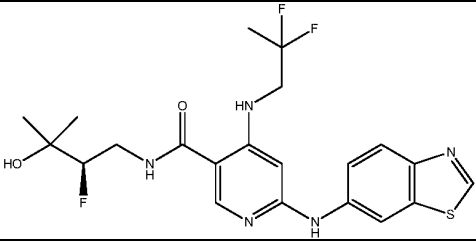
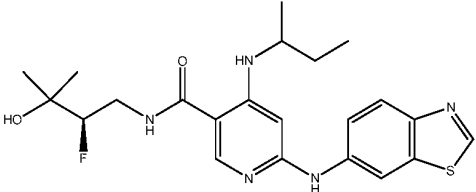
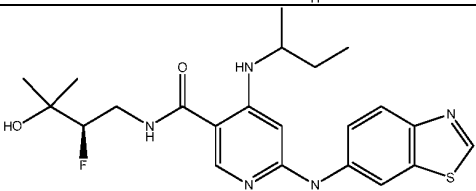
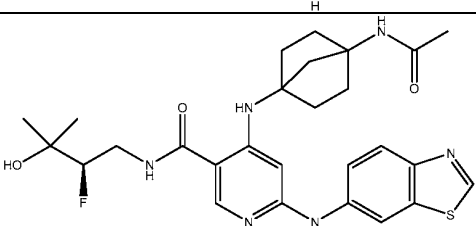
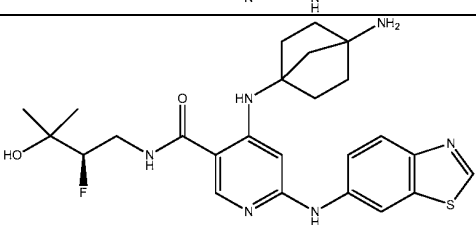
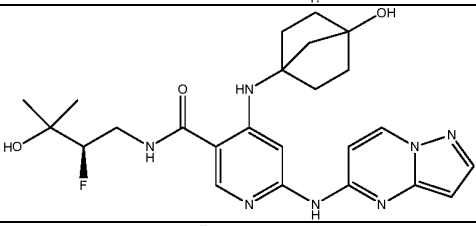
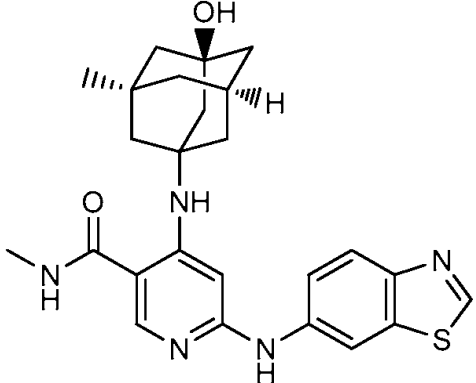
105		7,69	L	472,2
106		15,3 y 18,3	I	458
107		5,42	B	512,2
108		6,42	E	470,4
109		6,54	E	470,4
110		5,60	E	456,2
111		5,47	K	431,5
112		8,32	G	487

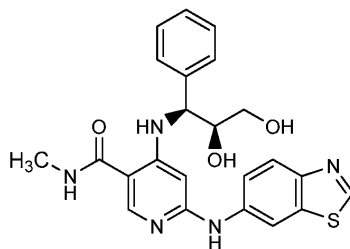
113		17,23	G	487
114		6,07	G	487
115		9,78	G	487
116		9,09	G	489
117		9,29 y 10,39	G	489
118		11,35	G	489
119		9,3	B	427,4

ES 2 616 812 T3

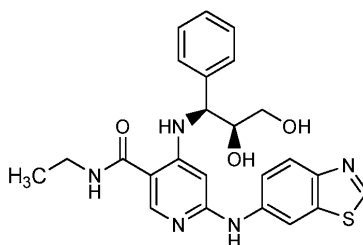
120		5,87	E	450,3
121		6,21	E	480,2
122		7,07	A	425
123		5,68	A	427,3
124		5,04	E	499,2
125		5,23	E	443,2
126		1,77	A	464,2
127		9,32	E	458,2

128		5,37	A	455,2
129		1,92	A	458,2
130		6,02	E	416,2
131		6,25	E	417,2
132		8,18	B	423,5
133		1,12	G	500,2
134		5,86	A	459
135		5,19	M	486,4

136		6,78	A	469,8
137		6,08	B	446,2
138		6,09	B	446,2
139		1,14	G	541,2
140		1,01	G	499,2
141		1,15	G	484,5
142		2,62	F	450,1

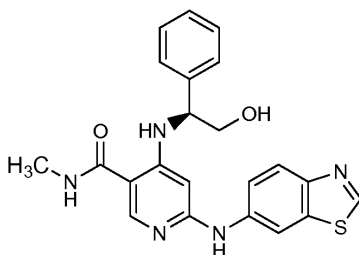
Ejemplo 143

- 5 Preparado de acuerdo con los métodos generales indicados para los Ejemplos 1 y 5 partiendo de (2S,3S)-3-amino-3-fenilpropan-1,2-diol. CLEM 450,12; TR HPLC 8,82 min, XBridge C18 (150 x 4,6mm), 3,5m; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,0 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1,0 ml/min.

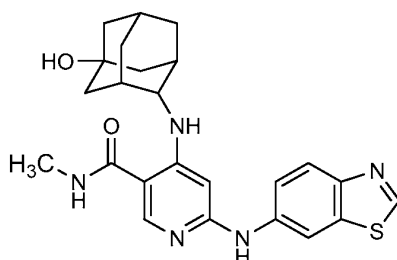
10 **Ejemplo 144**

- 15 Preparado de acuerdo con los métodos generales indicados para los Ejemplos 1 y 5 partiendo de (2S,3S)-3-amino-3-fenilpropan-1,2-diol. CLEM 464,17; TR HPLC 9,39 min, XBridge C18 (150 x 4,6mm), 3,5m; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,0 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1,0 ml/min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,43-9,29 (m, 1H), 8,16-8,01 (m, 2H), 7,81 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,41-7,17 (m, 7H), 5,96-5,72 (m, 1H), 4,62 (d, J=4,3 Hz, 1H), 4,06 -3,81 (m, 1H), 3,58-3,35 (m, 3H), 1,27 (t, J=7,3 Hz, 3H).

20

Ejemplo 145

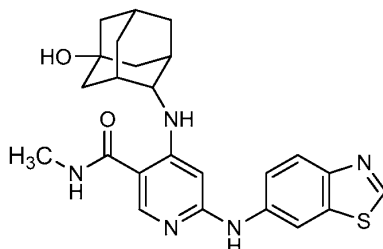
- 25 Preparado de acuerdo con los métodos generales indicados para los Ejemplos 1 y 5 partiendo de (S)-2-amino-2-feniletanol. CLEM 420,14; TR HPLC 9,71 min, XBridge C18 (150 x 4,6mm), 3,5m; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,0 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1,0 ml/min.

30 **Ejemplo 147**

Preparado de acuerdo con los métodos generales indicados para los Ejemplos 1 y 5 partiendo de (±)-4-

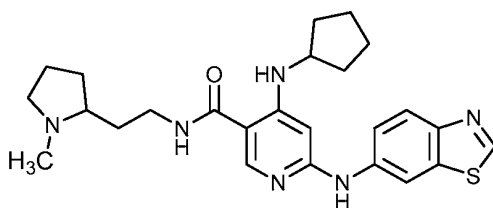
aminoadamantan-1-ol para proporcionar después de HPLC quiral el Ejemplo 146 (isómero B). CLEM 450,15; TR HPLC 10,44 min, XBridge C18 (150 x 4,6mm), 3,5m; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,0 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1,0 ml/min.

5

Ejemplo 148

10 Preparado de acuerdo con los métodos generales indicados para los Ejemplos 1 y 5 partiendo de (±)-4-aminoadamantan-1-ol para proporcionar después de HPLC quiral el Ejemplo 147 (isómero A). CLEM 450,22; TR HPLC 9,81 min, XBridge C18 (150 x 4,6mm), 3,5m; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,0 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1,0 ml/min.

15

Ejemplo 149

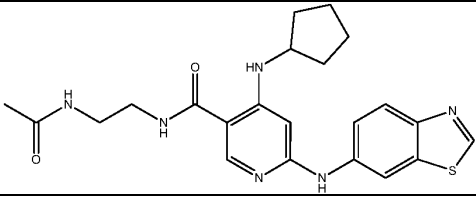
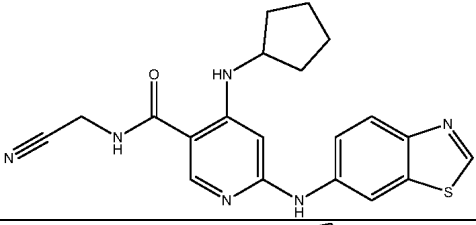
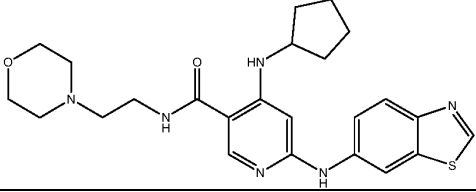
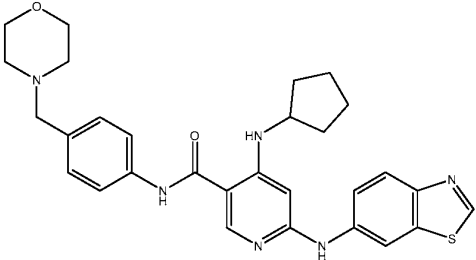
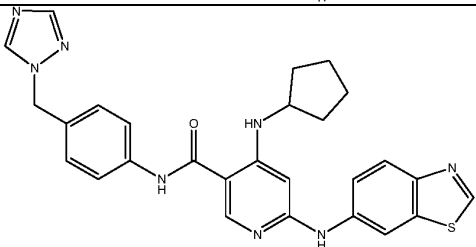
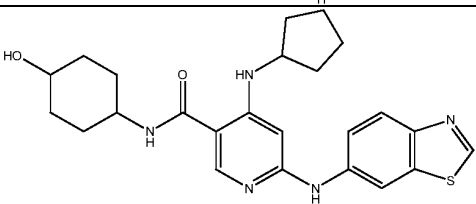
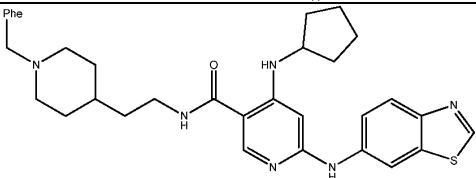
20 El Ejemplo 149 se preparó a partir de ácido 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(ciclopentilamino)nicotínico y 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina usando el procedimiento indicado en el Ejemplo 5, Etapa 4.

Síntesis de los Ejemplos 150 a 158, Tabla 4, se prepararon de acuerdo con los procedimientos a los que se ha hecho referencia anteriormente.

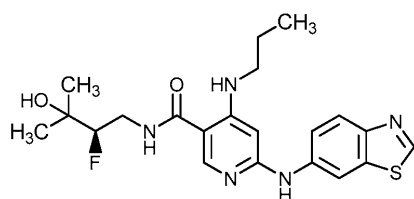
25

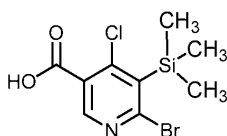
Tabla 4

N.º de Ej.	Estructura	TR HPLC (min)	Cond. de HPLC	CLEM
149		1,82	F	465,2
150		6,09	E	430,2
151		1,83	F	451,2

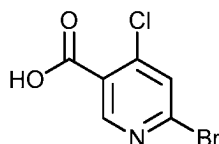
152		1,87	F	439,2
153		2,19	F	393,2
154		2,08	F	467,2
155		2,49	F	555,2
156		2,28	F	511,2
157		2,03	F	452,2
158		2,50	F	555,2

Ejemplo 159

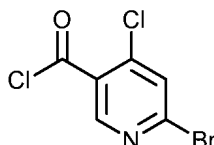




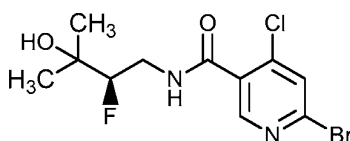
Etapa 1: Una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (23,5 g, 160 mmol) en (THF 250 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió butil litio (9,7 g, 151 mmol) gota a gota y después se dejó agitar a 0 °C durante 45 min. La solución de LTMP se enfrió después a -78 °C y se trató gota 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 °C durante 3,5 h y después se inactivó con hielo seco en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se acidificó con una solución de H₂SO₄ al 5 % y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄) y se concentró para producir el producto bruto ácido 6-cloro-4-fluoro-5-(trimetilsilil)nicotínico (18,7 g, 80 % de rendimiento) como un aceite marrón. Este producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (s, 1H), 0,59 (s, 9H).



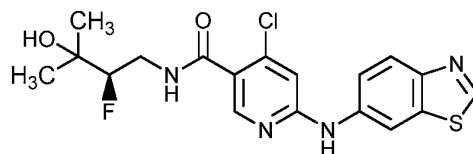
Etapa 2: A una solución de ácido 6-cloro-4-fluoro-5-(trimetilsilil)nicotínico (4 g, 13 mmol) en MeOH (100 ml) y se añadió K₂CO₃ (4 g, 29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a hielo y después se acidificó con H₂SO₄ al 10 %. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml). La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar el producto bruto ácido 6-cloro-4-bromonicotínico (2,3 g, 75 % de rendimiento). LCMS *m/z* 233,9 (M)⁺; NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,05 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).



Etapa 3: Una suspensión de ácido 6-cloro-4-bromonicotínico (5 g, 21,15 mmol) en DCM (75 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (3,70 ml, 42,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el cloruro de oxalilo en exceso y el DCM se retiraron por destilación para obtener el cloruro ácido como un aceite marrón que se usó directamente en la siguiente etapa.



Etapa 4: (R)-4-Amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (2,82 g, 23,26 mmol) en DCM (25 ml) se añadió TEA (8,84 ml, 63,4 mmol) a 0 °C. El cloruro ácido preparado anteriormente se disolvió en DCM (75 ml) y se añadió gota a gota a 0 °C a la solución de amina. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se dejó calentar a TA 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 Na₂SO₄, 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, 37,6 % de rendimiento) como un aceite marrón. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (éter de pet:EA, 15-20 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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).



Etapa 5: (R)-6-Bromo-4-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (3,2 g, 9,42 mmol), benzo[d]tiazol-6-amina (1,84 g, 12,25 mmol), dioxano (20 ml), y Cs₂CO₃ (6,14 g, 18,85 mmol) se cargaron en un vial de microondas de 80 ml y se desgasificaron durante 5 min con argón. Se añadió DPPF (0,522 g, 0,942 mmol) y de Nuevo se desgasificó durante 5 min seguido de PdCl₂ (dppf) (0,689 g, 0,942 mmol) y se desgasificó adicionalmente durante 15

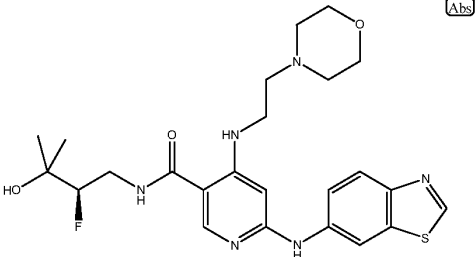
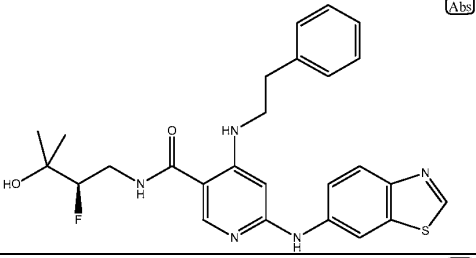
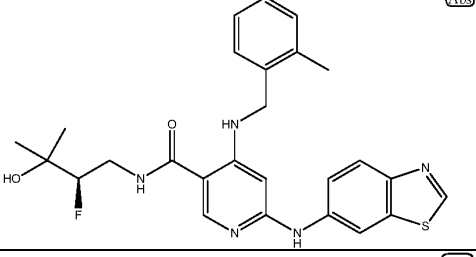
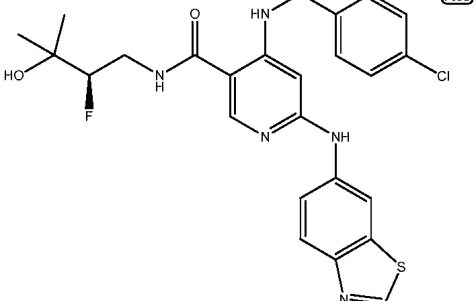
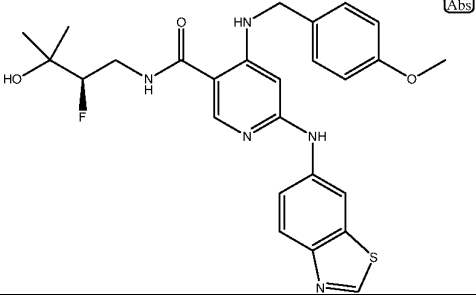
min. El vial se calentó en el microondas a 100 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con EA y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica y se secó con sulfato sódico, se concentró el residuo bruto se purificó en columna usando un 80 % de EA para proporcionar (R)-6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (1,1 g, 28 % de rendimiento). CLEM m/z 409,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,32 (dd, J = 49,2, 9,2 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,17 (m, 6H).

Etapa 6: Procedimiento general: En un vial de microondas (R)-6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (20 mg, 0,05 mmol), butil amina (0,1 mmol), K₂CO₃ (20 mg, 0,15 mmol) y DMF (0,5 ml) se agitó durante 12 h a 120 °C. La reacción se enfrió y el producto se purificó directamente a través de HPLC prep en fase reversa usando las siguientes condiciones: Columna: XBridge prep OBD C18, 19x100mm, 5µm, Fases móviles: A = acetato de amonio en agua 10 mM, B = Acetonitrilo, caudal 15ml/min, gradiente de 20 min. En consecuencia, se aislaron 5,7 mg (29 % de rendimiento) de Ejemplo 159.

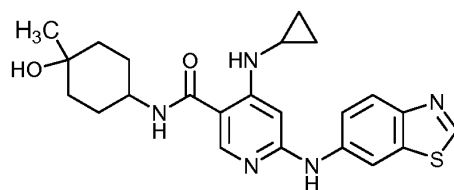
15 Los Ejemplos descritos en la Tabla 5 se prepararon de acuerdo con el método indicado para el Ejemplo 159.

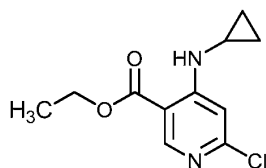
Tabla 5

N.º de Ej.	Estructura	TR HPLC (min)	Cond. de HPLC	CLEM
159	 (Abs)	1,98	F	432,0
160	 (Abs)	2,16	F	446,2
161	 (Abs)	1,43	F	434,0
162	 (Abs)	2,24	F	446,0
163	 (Abs)	2,40	F	460,2

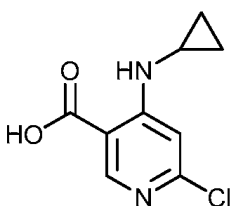
164		1,67	F	503,0
165		2,32	F	494,2
166		2,15	G	494,3
167		2,20	G	514,3
168		1,99	G	510,3

Ejemplo 169

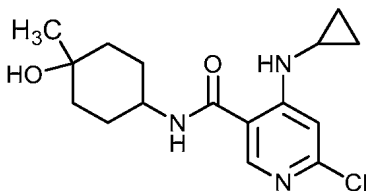




5 Etapa 1: A una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (50 g, 227 mmol) en DMA (500 ml) se añadió DIPEA (39,7 ml, 227 mmol) y ciclopropil amina (17,6 ml, 250 mmol). La mezcla se calentó después a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó en hielo troceado sin agitación. La suspensión resultante se agitó y se filtró para proporcionar el producto bruto (42 g, 91 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. CLEM m/z 241,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,29 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).



10 Etapa 2: a una solución de 6-cloro-4-(ciclopropilamino)nicotinato de etilo (2 g, 8,31 mmol) en EtOH (14 ml), se añadió LiOH.H₂O (1,02 g, 25 mmol) y agua (6 ml, 8,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta 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 producir ácido 6-cloro-4-(ciclopropilamino)nicotínico (1,5 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM m/z 213,2 (M+H)⁺.

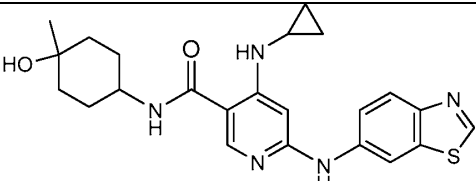
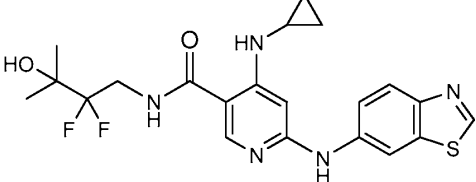
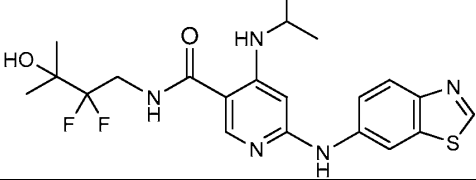
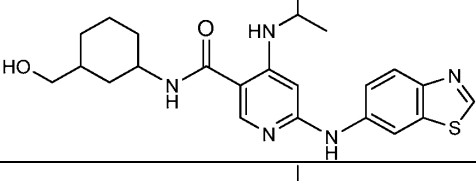
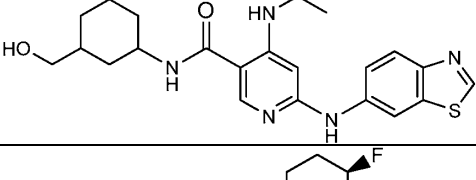
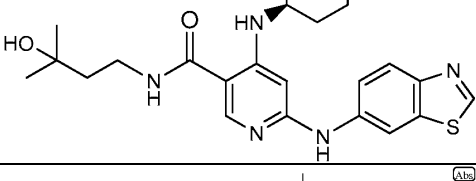
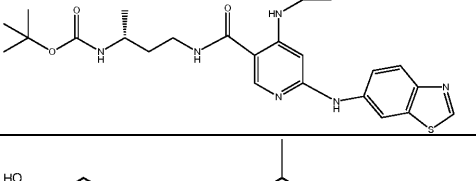
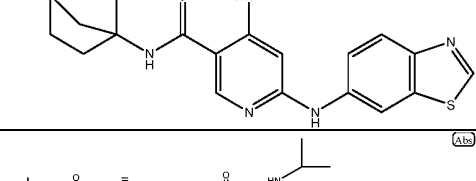
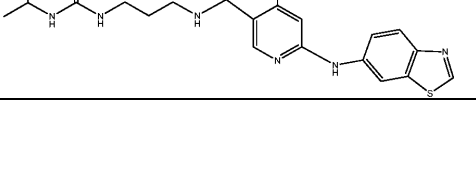


20 Etapa 3: A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(ciclopropilamino)nicotínico (0,30 g, 1,4 mmol) en DMF (5 ml) se añadió HATU (0,644 g, 1,7 mmol), DIPEA (0,74 ml, 4,23 mmol) y (1R,4R)-4-amino-1-metilciclohexanol (0,219 g, 1,693 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El DMF se evaporó a partir 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 Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto bruto que se purificó después por cromatografía en columna ultrarrápida (10 % de MeOH/DCM) para producir 6-cloro-4-(ciclopropilamino)-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida (310 mg, 63 % de rendimiento). CLEM m/z 324,2 (M+H)⁺.

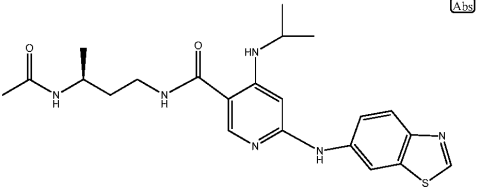
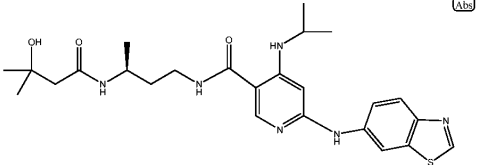
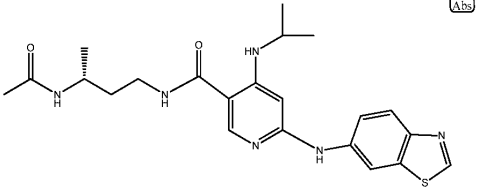
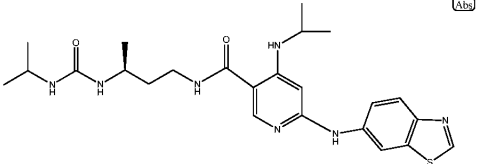
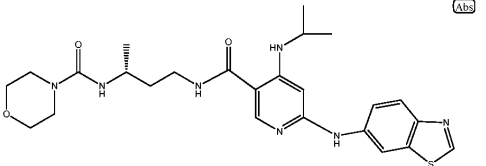
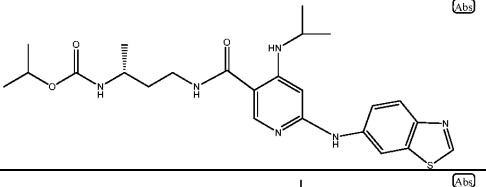
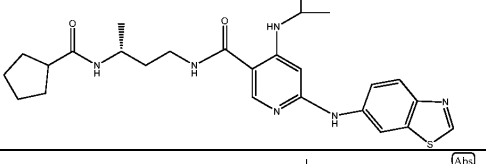
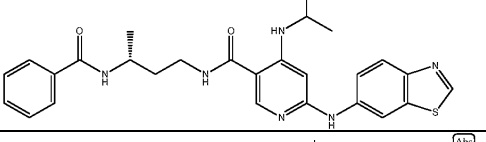
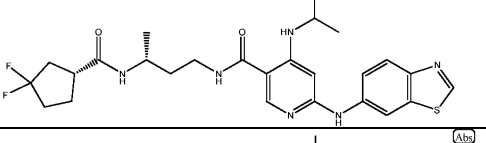
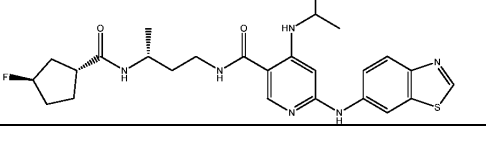
30 Etapa 4: Una solución de 6-cloro-4-(ciclopropilamino)-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida (0,100 g, 0,309 mmol) en dioxano (10 ml) se añadieron benzo[d]tiazol-6-amina (0,056 g, 0,37 mmol), Xantfos (0,071 g, 0,124 mmol) y carbonato sódico (0,131 g, 1,24 mmol). La solución se purgó con N₂ durante 10 min. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,113 g, 0,124 mmol) y la mezcla se purgó con N₂ durante unos 10 min adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc. La mezcla se filtró a través de CELITE® y se concentró a 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, 5 % de rendimiento).

40 Los Ejemplos en la tabla a continuación se prepararon de forma análoga al Ejemplo 169, sustituyendo donde sea apropiado, las aminas alternativas en la secuencia sintética. Adicionalmente, los métodos indicados para el Ejemplo 5 pueden emplearse para preparar Ejemplos en esta tabla, sustituyendo donde sea apropiado, las aminas alternativas en la secuencia sintética.

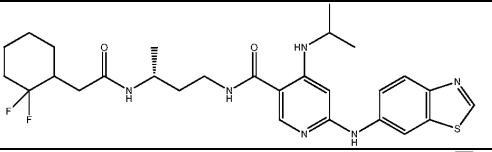
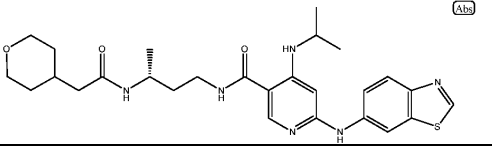
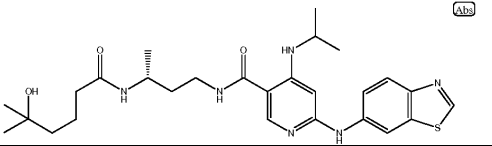
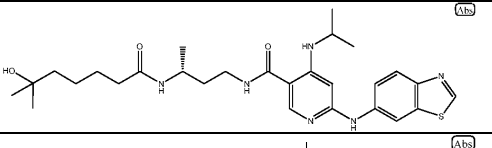
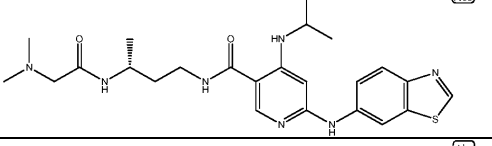
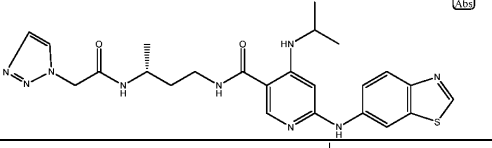
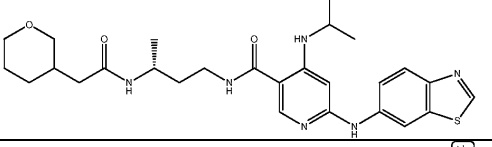
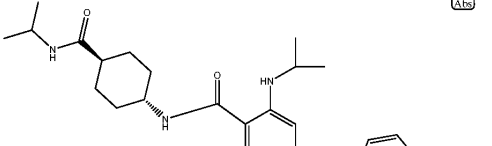
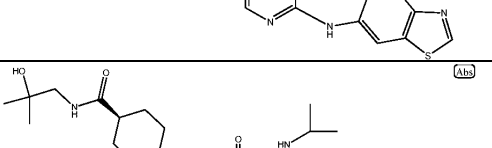
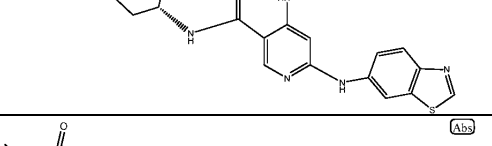
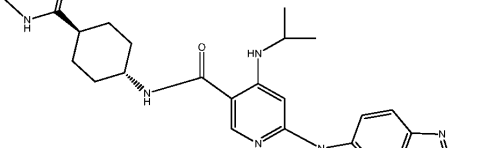
Tabla 6

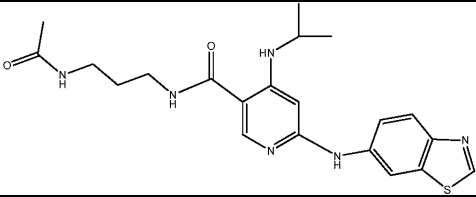
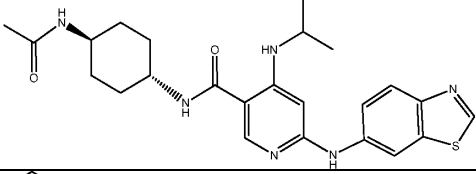
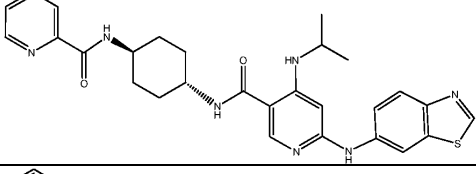
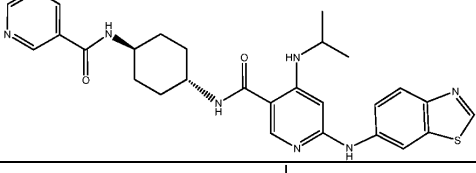
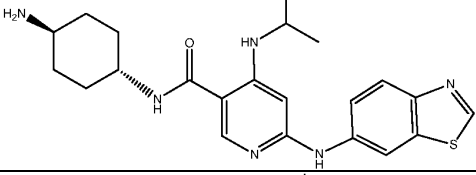
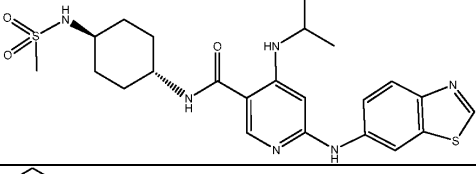
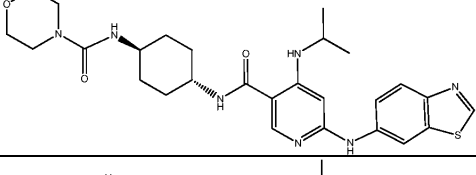
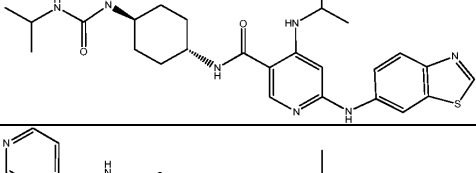
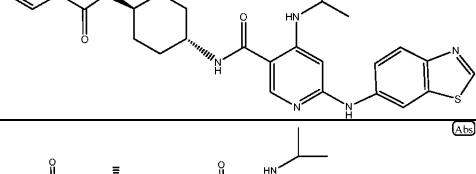
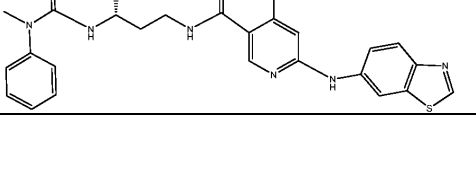
N.º de Ej.	Estructura	TR HPLC (min)	Cond. de HPLC	CLEM (M+H)
169		6,19	E	438,0
170		6,8	A	448,5
171		5,72	E	450,2 M+H
172		1,62	H	440,6
173		3,94	H	440,6
174		1,31	G	471,6 (M+)
175		0,84	G	499,3
176		1,42	G	438,3
177		1,48	G	484,2

ES 2 616 812 T3

178		1,32	G	441,2
179		1,38	G	499,3
180		1,33	G	441,1
181		1,49	G	484,2
182		1,24	G	511,6
183		1,46	G	485,2
184		1,67	G	495,2
185		1,22	O	503,2
186		1,22	O	531,2
187		1,35	G	513,2

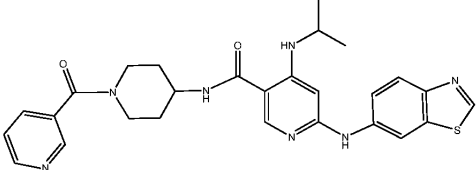
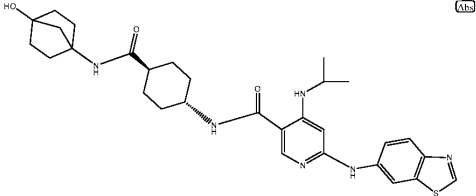
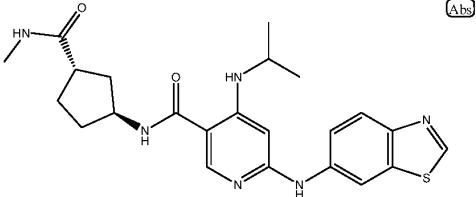
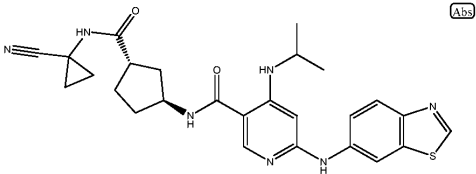
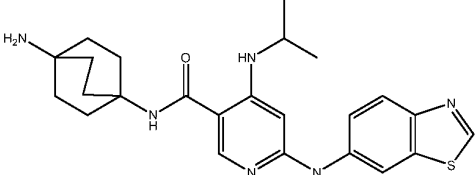
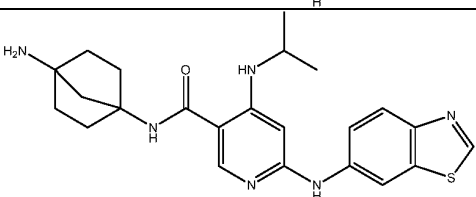
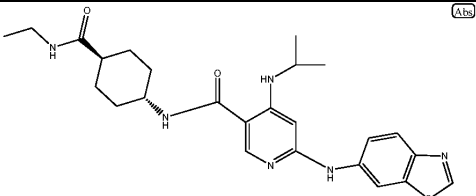
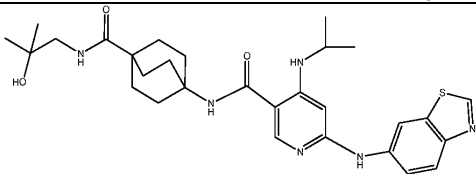
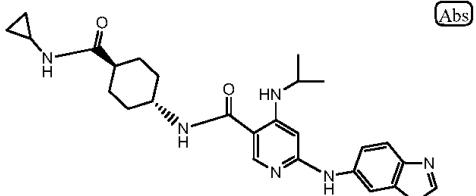
ES 2 616 812 T3

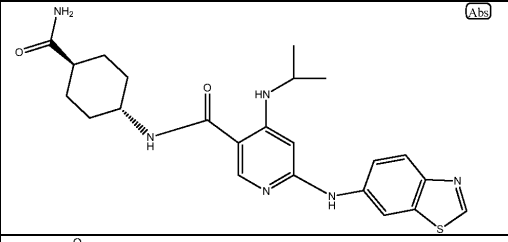
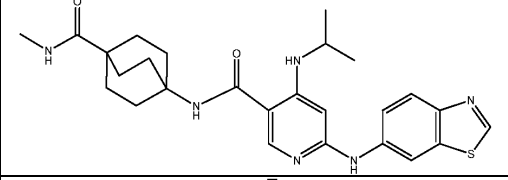
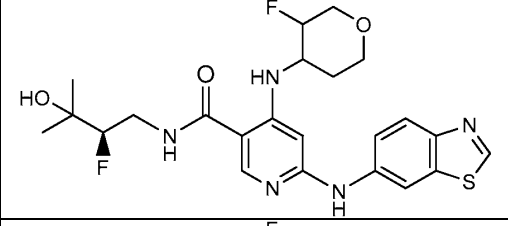
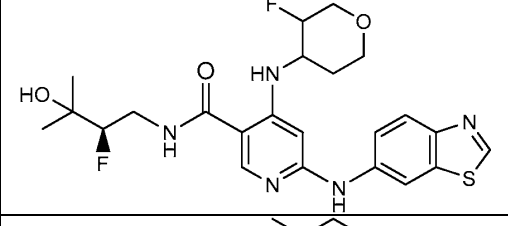
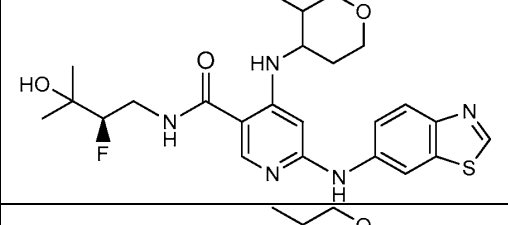
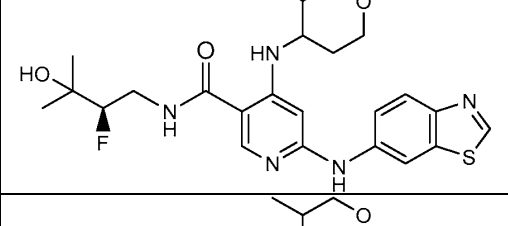
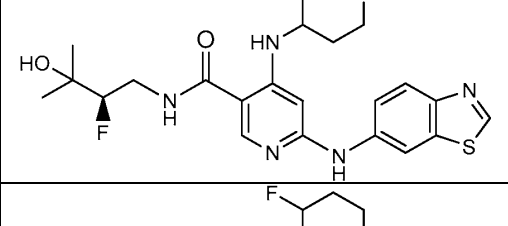
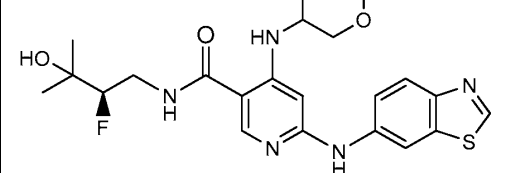
188		1,79	G	559,3
189		1,21	O	525,2
190		1,42	G	527,2
191		1,48	G	541,3
192		0,97	O	484,2
193		1,10	O	508,2
194		1,14	O	525,2
195		1,33	G	495,2
196		1,22	G	525,2
197		1,20	G	466,4
198		1,59	G	513,2

199		1,26	G	427,1
200		1,22	G	467,2
201		1,45	G	530,2
202		1,26	G	530,2
203		1,24	G	425,1
204		1,28	G	503,2
205		1,16	G	538,3
206		1,55	G	510,3
207		1,26	G	530,2
208		1,50	G	532,3

ES 2 616 812 T3

209		1,17	G	441,2
210		1,64	G	397,5
211		1,55	G	463,2
212		1,33	G	496,2
213		1,29	G	518,2
214		1,36	G	603,3
215		1,42	G	475,1
216		1,38	G	467,2
217		1,46	G	489,2
218		1,44	G	524,2

219		1,40	G	516,2
220		1,25	G	563,2
221		1,22	O	453,1
222		1,13	O	504,2
223		1,12	G	451,0
224		1,12	G	437,2
225		1,29	G	481,2
226		1,31	G	551,2
227		1,30	G	493,2

228		1,32	G	453,2
229		1,49	G	493,2
230		5,32	B	492,5
231		5,49	B	492,5
232		5,5	B	488,2
233		5,62	B	488,2
234		5,51	B	488,2
235		6,35	A	492,2

236		5,21	E	414,3
237		6,82	A	458
238		5,4	B	455,4
239		5,06	B	401,4
240		5,53	E	416,36
241		5,95	E	428,39
242		5,89	B	478,2
243		6,70	A	450,31
244		6,22	A	434,25

ES 2 616 812 T3

245		9,87	N	460
246		12,5	N	460
247		6,08	A	460,2
248		6,05	A	460,2
249		9,64	B	476,39
250		5,5	B	429,4
251		5,31	M	432,28
252		6,55	A	446,27

253		6,20	A	448,28
254		11,02	B	460,2
255		11,01	B	460,2
256		5,80	A	476,2
257		6,00	E	466,37
258		11,36	B	478,2
259		11,37	B	478,2

261		5,94	E	441,5
262		6,37	E	450,0
263		18,21	N	446
264		7,04	A	482,33
265		7,07	A	482,36
266		9,22	B	476
267		5,98	E	474,44
268		5,98	E	474,44

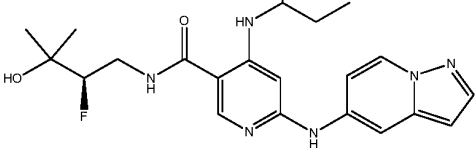
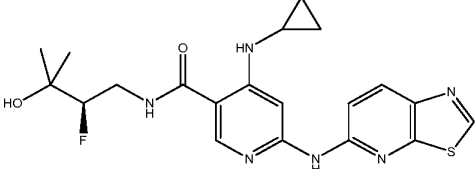
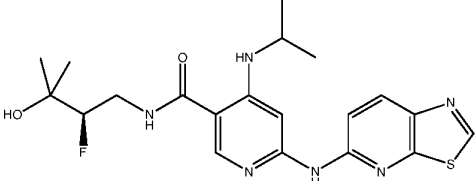
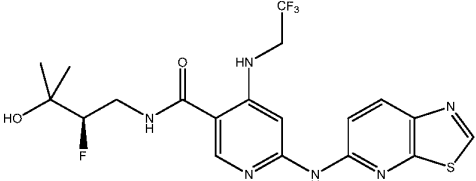
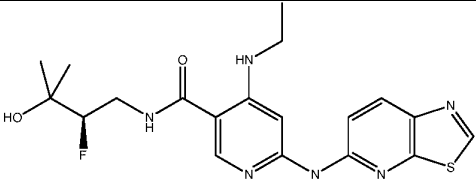
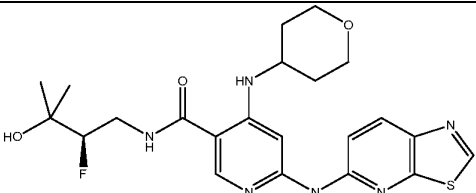
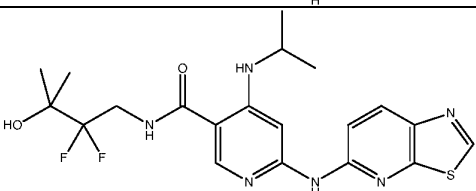
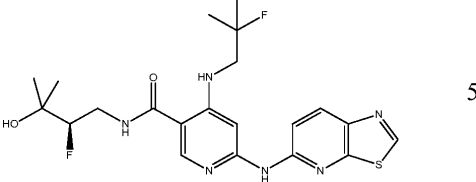
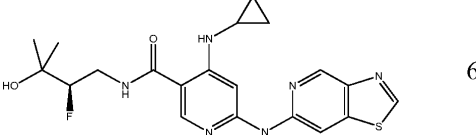
269		5,57	A	433,4
270		5,74	A	476,2
271		5,72	A	476,2
272		9,10	A	428,2
273		8,69	E	460,2
274		8,69	E	460,2
275		9,02	E	444
276		7,44	K	428,2

ES 2 616 812 T3

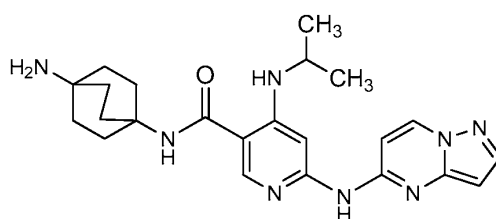
277		8,08	K	430,5
278		7,65	K	428,6
279		6,19	C	457,9
280		9,23	B	460,2
281		8,16	B	460,2
282		7,48	E	422,2
283		7,33	C	432
284		7,43	C	410
285		7,35	B	476

286		5,83	E	415,2
287		6,63	A	459,2
288		6,64	A	433,2
289		1,53	D	429,2
290		1,41	D	427,2
291		1,46	D	429,2
292		1,52	D	441,2
293		6,98	A	477,2

294		6,31	D	447,2
295		7,31	A	449,2
296		5,67	H	445
297		6,22	B	477,2
298		5,94	A	475,2
299		5,60	B	477,2
300		7,27	A	479,2
301		7,11	A	465,2

302		5,89	B	429,2	
308		5,32	E	431,2	
309		5,594	E	433,1	
310		5,540	E	473,1	
311		5,17	E	419,2	
312		5,59	A	475,2	
313		6,64	A	451,2	
314		5	5,75	A	465,2
315		6	6,21	A	431

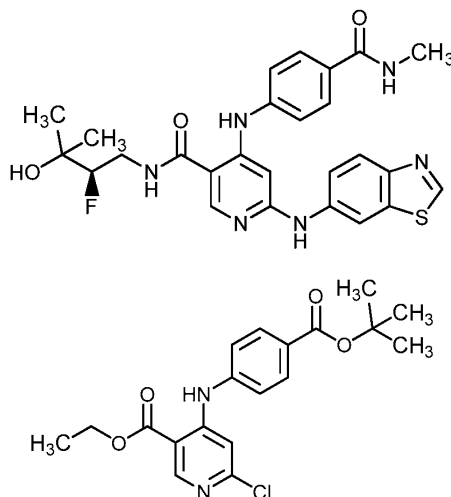
316		5	5,86	E	465,2
317		6	6,61	E	492,2

Ejemplo 318

5

Una solución de ácido 4-(isopropilamino)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)nicotínico (10 mg, 0,032 mmol), PYBOP (16,66 mg, 0,032 mmol), DIPEA (0,017 ml, 0,096 mmol) y biciclo[2,2,2]octan-1,4-diamina (4,49 mg, 0,032 mmol) in DMF (1 ml) a 25 °C se agitó durante 1 h. Se añadió un lote adicional de of biciclo[2,2,2]octan-1,4-diamina (4,49 mg, 0,032 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. El producto se aisló directamente a través de HPLC preparativa para proporcionar N-(4-aminobiciclo[2,2,2]octan-1-il)-4-(isopropilamino)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)nicotinamida (3,1 mg, 21 % de rendimiento). CLEM m/z 435,2 (M⁺); tr HPLC 1,11, Condición G.

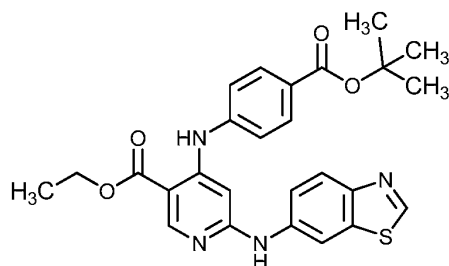
10

Ejemplo 319

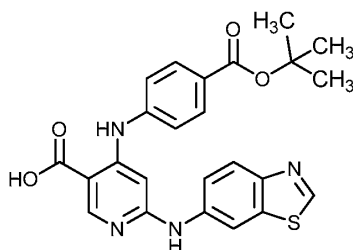
15

20

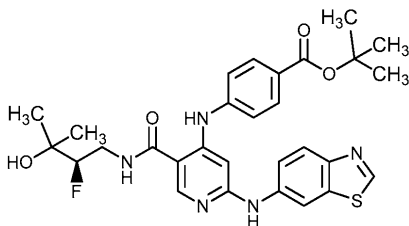
Etapa 1: Síntesis de 4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenilamino)-6-cloronicotinato de etilo: Siguió el mismo método indicado para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 1 usando 4,6-dicloronicotinato de etilo y 4-aminobenzoato de *tert*-butilo. CL/EM: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = 90 % e ACN: 10 % de H₂O: NH₄COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 2,525 min; CLEM (ES-API), m/z 377,0 (M+H).



5 Etapa 2: Síntesis de 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenilamino)nicotinato de etilo: Siguió el mismo método indicado para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 2 usando 4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenilamino)-6-cloronicotinato de etilo y benzo[d]tiazol-6-amina.

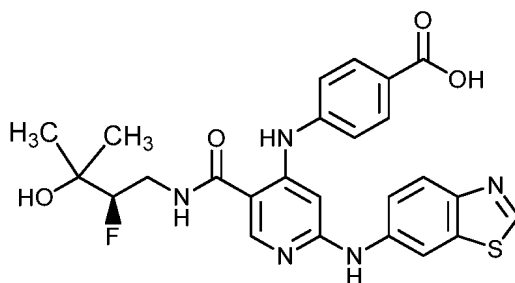


10 Etapa 3: Síntesis de ácido 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenilamino)nicotínico: Siguió el mismo método indicado para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 3 usando 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenilamino)nicotinato de etilo.



15 Etapa 4: Síntesis de 4-(2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-5-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutilcarbamoil)piridin-4-ilamino)benzoato de *tert*-butilo: Una solución agitada de ácido 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)amino)nicotínico (0,4 g, 0,865 mmol), DIPEA (0,76 ml, 4,3 mmol), HATU (0,33 g, 0,87 mmol) en DMF (10 ml) se añadió (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0,105 g, 0,87 mmol). La reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se concentró y el producto bruto se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (15 ml), salmuera (15 ml), se secó y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (columna 12 g REDISEP®) eluyendo cloroformo/metanol (0-10 %) para proporcionar 4-(2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-5-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-4-il)amino) benzoato de *tert*-butilo (0,3 g, 61,3 % de rendimiento) como un sólido marrón. CLEM (ES-API), *m/z* 566,0 (M+H).

20



25 Etapa 5: Síntesis de ácido 4-(2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-5-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutilcarbamoil)piridin-4-ilamino)benzoico: Una solución de 4-(2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-5-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutilcarbamoil)piridin-4-ilamino)benzoato de *tert*-butilo (200 mg) n DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (5 ml) gota a gota a la mezcla de reacción y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó después a 50 °C durante 4 h. Después de completarse las 4 h la mezcla se purificó en fase reversa (60:40 : ACN/NH₄OAc para proporcionar el compuesto). CL/EM: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: 20mM NH₄OAc; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: NH₄COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante

30

1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,117 min; CLEM (ES-API), m/z 510,2 (M+H).

5 Etapa 6: Síntesis de (R)-6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)nicotinamida: Siguió el mismo método indicado para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 4 (acoplamiento amida) usando ácido 4-(2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-5-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutilcarbamoil)piridin-4-ilamino)benzoico y metil amina. RMN ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1,18-1,19 (m, 6H), 2,80 (d, $J = 4,40$ Hz, 3H), 3,39-3,46 (m, 1H), 3,67-3,83 (m, 1H), 4,31-4,46 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,57 (dd, $J = 2,00$, 8,80 Hz, 1H), 7,88-7,91 (m, 2H), 7,96-7,98 (m, 1H), 8,37-8,38 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 8,71 (t, $J = 5,60$ Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 10,49 (s, 1H). CL/EM: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm ;
10 Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: 20mM NH₄OAc; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: NH₄COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,346 min; CLEM (ES-API), m/z 523,2 (M+H). HPLC: SunFire C18 (150 x 4,6mm), 3,5 μ ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 ml/min; tiempo de retención: 5,02 min.
15

Los ejemplos en la tabla a continuación se prepararon de forma análoga al Ejemplo 319, sustituyendo donde sea apropiado, las aminas alternativas en la secuencia sintética.

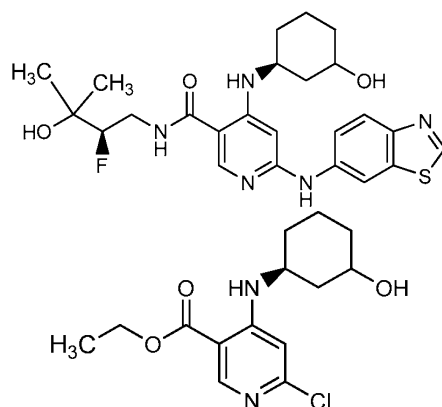
20

Tabla 6

N.º de Ej.	Estructura	TR HPLC (min)	Cond. de HPLC	CLEM
319		5,02	E	523,2
320		5,05	A	509,2
321		5,49	E	549,2
322		5,42	E	537,2

323		5,24	E	535,2 M-H
324		8,46	C	591,2
325		9,19	B	553,2
326		8,00	C	551,2

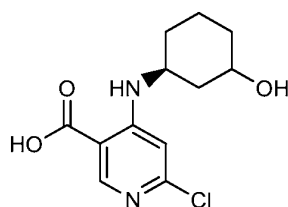
Ejemplo 327



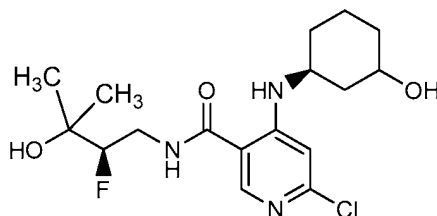
5

Etapa 1: Síntesis de 6-cloro-4-(3-hidroxiciclohexilamino)nicotinato de etilo: Siguió el mismo método indicado para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 1 usando 4,6-dicloronicotinato de etilo y (3S)-3-aminociclohexanol. CL/EM: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50mm, 5µm; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,65 min; CLEM (ES-API), *m/z* 299,0 (M+H).

10



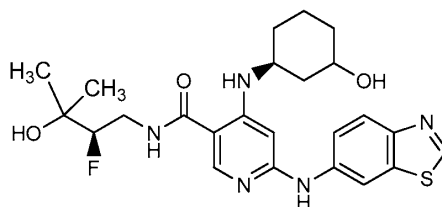
Etapa 2: Síntesis de ácido 6-cloro-4-((1S)-3-hidroxiciclohexilamino)nicotínico: Siguió el mismo método descrito para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 3 usando 6-cloro-4-(3-hidroxiciclohexilamino)nicotinato. CL/EM: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50mm, 5µm; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,095 min; CLEM (ES-API), *m/z* 271,0 (M+H).



Etapa 3: Síntesis de 6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1S)-3-hidroxiciclohexilamino)nicotinamida: Siguió el mismo 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-((1S)-3-hidroxiciclohexilamino)nicotínico.

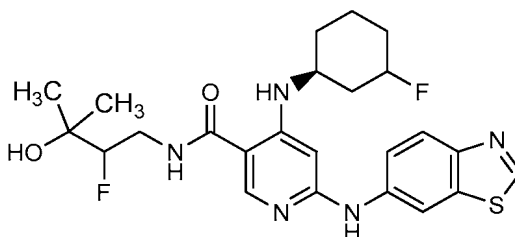
Etapa 4: Síntesis de 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(3-hidroxiciclohexilamino)nicotinamida: Siguió el mismo método descrito para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 2, usando 6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1S)-3-hidroxiciclohexilamino)nicotinamida y benzo[d]tiazol-6-amina. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,01-1,82 (m, 9H), 1,72-1,77 (m, 1H), 1,83-1,86 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 1H), 2,20-2,23 (m, 1H), 2,90-2,91 (m, 1H), 3,34 (1H, emergió con pico de agua), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,60-3,73 (m, 1H), 4,26-4,41 (m, 1H), 4,67 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,93-7,95 (m, 1H), 8,29 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 8,37-8,40 (m, 2H), 8,65 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,22 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50mm, 5µm; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,412 min; CLEM (ES-API), *m/z* 488,2 (M+H). HPCL: XBridge Fenilo (150 x 4,6mm), 3,5µ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min de tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 ml/min; Tiempo de retención: 5,69 min.

Ejemplo 328

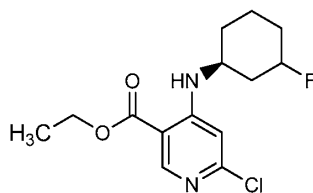


El otro diastereómero de alcohol se aisló como Ejemplo 328: RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,01-1,82 (m, 8H), 1,72-1,77 (m, 1H), 1,83-1,86 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 1H), 2,20-2,23 (m, 1H), 2,90-2,91 (m, 1H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,60-3,64 (m, 1H), 3,69-3,73 (m, 1H), 4,26-4,41 (m, 1H), 4,67 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,93-7,95 (m, 1H), 8,29 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 8,37-8,40 (m, 2H), 8,65 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,22 (s, 1H). CL/EM: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50mm, 5µm; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,403 min; CLEM (ES-API), *m/z* 488,2 (M+H). HPCL: XBridge Fenilo (150 x 4,6mm), 3,5µ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min de tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; Tiempo de retención: 6,06 min.

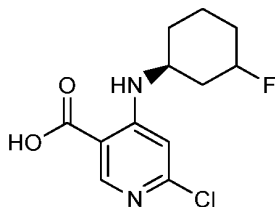
Ejemplo 329



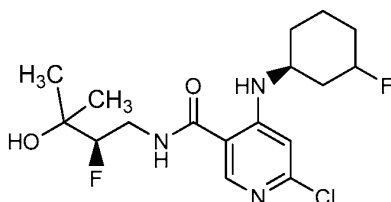
45



5 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 °C y se agitó durante 5 min. Se añadió a la mezcla de reacción Xtal-Fluoro-E (1,2 equiv.). Después de completarse la adición la reacción se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl a -78 °C y se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El material bruto obtenido se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc: éter pet) para proporcionar 6-cloro-4-((1S)-3-fluorociclohexilamino)nicotinato de etilo. CL/EM: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50mm, 5µm; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,981 min; CLEM (ES-API), *m/z* 301 (M+H).



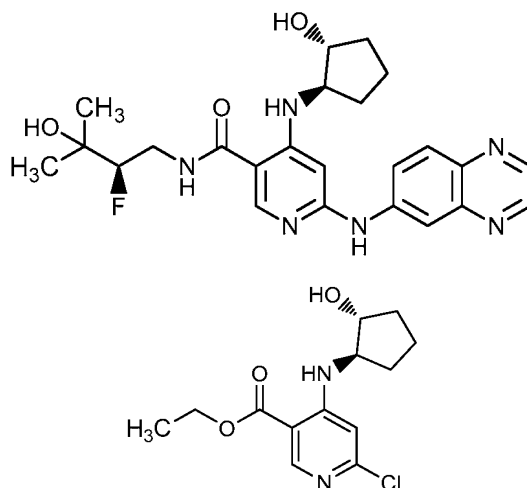
15 Etapa 2: Síntesis de ácido 6-cloro-4-((1S)-3-fluorociclohexilamino)nicotínico: Siguió el mismo método descrito para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 3 usando 6-cloro-4-((1S)-3-fluorociclohexilamino)nicotinato. CL/EM: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50mm, 5µm; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,393 min; CLEM (ES-API), *m/z* 273,0 (M+H).



25 Etapa 3: Síntesis de 6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1S)-3-fluorociclohexilamino)nicotinamida: Siguió el mismo 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.

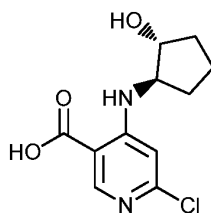
30 Etapa 4: Síntesis de 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(3-fluorociclohexilamino)nicotinamida: Siguió el mismo método descrito para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 2, usando 6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1S)-3-fluorociclohexilamino)nicotinamida y benzo[d]tiazol-6-amina. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,16-1,17 (m, 6H), 1,55-1,91 (m, 9H), 3,36-3,40 (m, 2H), 3-,61-3,73 (m, 1H), 4,26-4,41 (m, 1H), 4,76-4,88 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,93-7,96 (m, 1H), 8,42-8,45 (m, 3H), 8,64-8,66 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,23 (s, 1H). CL/EM: PUROSFER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: NH₄COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,658 min; CLEM (ES-API), *m/z* 490,2 (M+H). HPLC: SunFire C18 (150 x 4,6mm), 3,5µ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; tiempo de retención: 6,395 min.

40 Ejemplo 330



5 Etapa 1: Síntesis de 6-cloro-4-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilamino)nicotinato de etilo: Siguió el mismo método descrito para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 1 usando 4,6-dicloronicotinato de etilo y (1R,2R)-2-aminociclopentanol. CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1mm, 2,7 μ m; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,786 min; CLEM (ES-API), *m/z* 285,2 (M+H).

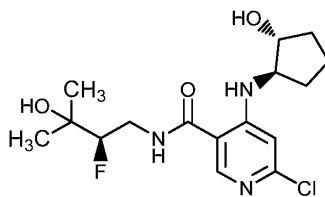
10



15

Etapa 2: 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 añadió LiOH (0,328 g, 13,7 mmol) y se agitó a ta durante 18 h. La capa orgánica se evaporó y el pH de la mezcla bruta se ajustó a 6 con HCl 1,5 N para precipitar el ácido 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, 81 % de rendimiento). CLEM (ES-API), *m/z* 257,4 (M+H).

20



25

Etapa 3: 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 añadió HATU (1333 mg, 3,51 mmol) y DIPEA (0,612 ml, 3,51 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 18 h a ta. El DMF se retiró al vacío y la masa bruta se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con NaHCO₃, después se secó y se concentró para dar 1,4 g de masa bruta que se purificó por cromatografía en columna (CCl₃:MeOH :9,5/0,5) para proporcionar el producto. CLEM *m/z* 360,5 (M+H).

30

Etapa 4: Siguió el método descrito para la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 2, usando 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)nicotinamida y quinazolin-6-amina. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,16-1,17 (m, 6H), 1,39-1,44 (m, 1H), 1,54-1,87 (m, 5H), 2,17-2,21 (m, 1H), 3,35-3,39 (m, 1H), 3,50-3,52 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,91-3,94 (m, 1H), 4,27-4,42 (m, 1H), 4,81 (d, *J* = 0,80 Hz, 1H), 4,97-4,98 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,90-7,92 (m, 1H), 8,03-8,05 (m, 1H), 8,40-8,42 (m, 1H), 8,48-8,50 (m, 2H), 8,62 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,57 (s, 1H). CL/EM: PUROSFER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μ m; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: NH₄COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,658 min; CLEM (ES-API), *m/z* 469,2 (M+H). HPLC: Eclipse XDB C18 (150 x 4,6mm) 5 μ ; Disolvente A = NH₄OAc 20 mM en agua; Disolvente B = ACN; gradiente 0-100 % de B durante 20 min; caudal = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 7,946 min.

35

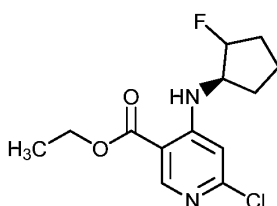
Los Ejemplos en la Tabla 7 pueden prepararse de acuerdo con los métodos generales indicados para la preparación

del Ejemplo 330 anterior.

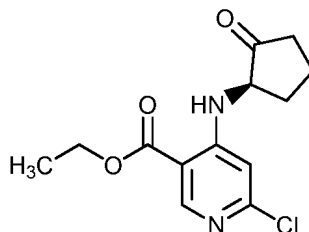
Tabla 7

N.º de Ej.	Estructura	TR HPLC (min)	Cond. de HPLC	CLEM (M+H)
330		7,95	C	469,2
331		7,79	C	488,2
332		8,21	C	488,2
333		6,14	E	528,2
334		6,25	E	528,2
335		10,36	B	474,0
336		5,02	E	456,2

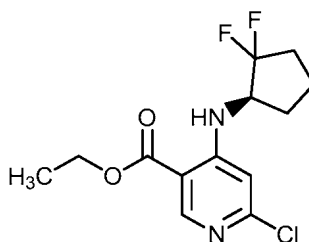
337		9,31	B	446,0
338		4,87	E	469,2



5 Síntesis de 6-cloro-4-((1R)-2-fluorociclopentilamino)nicotinato de etilo: Una solución de 6-cloro-4-(((2S)-2-hidroxíciclopentil)amino)nicotinato de etilo (1,0 g, 1 equiv.) en DCM (15 ml) se enfrió a 0 °C, se añadió DAST (0,7 ml, 1,5 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se inactivó con una solución de NaHCO₃ al 10 %. 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 bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de pet para obtener el producto deseado. CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1mm, 2,7µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 2,013 min; CLEM (ES-API), *m/z* 287,2 (M+H).



15 Síntesis de 6-cloro-4-(2-oxociclopentilamino)nicotinato de (R)-etilo: Una solución de 6-cloro-4-(((2S)-2-hidroxíciclopentil)amino)nicotinato de etilo (0,5 g, 1 equiv.) en DCM (20 ml) se añadió Peryodiano 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 bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de pet para obtener el producto deseado. CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1mm, 2,7µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,863min; CLEM (ES-API), *m/z* 283,2 (M+H).



25 Síntesis de 6-cloro-4-(2,2-difluorociclopentilamino)nicotinato de (R)-etilo: 6-cloro-4-((2-oxociclopentil)amino)nicotinato de etilo (0,57 g, 1 equiv.) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió DAST (0,67 ml, 2,5 equiv.) gota a gota a la

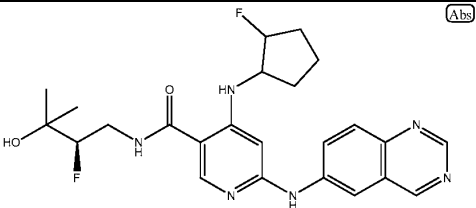
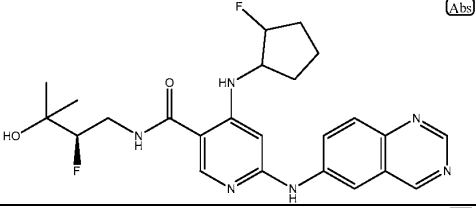
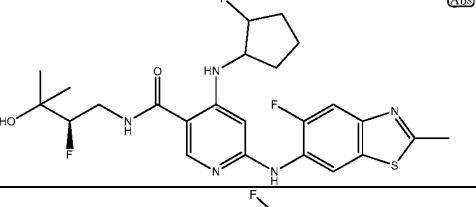
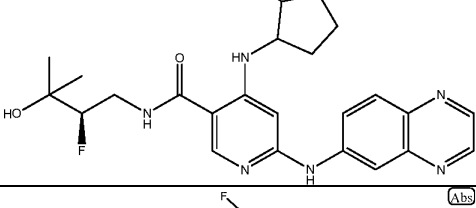
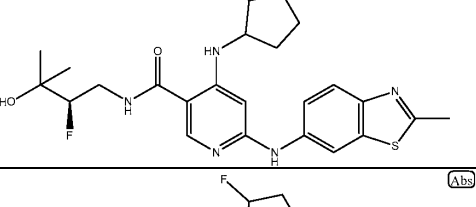
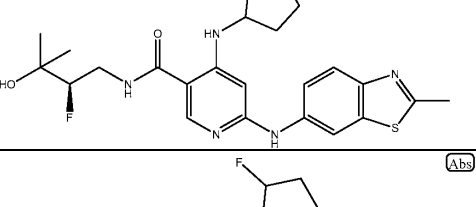
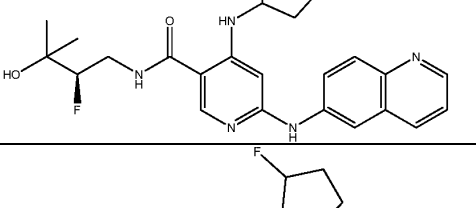
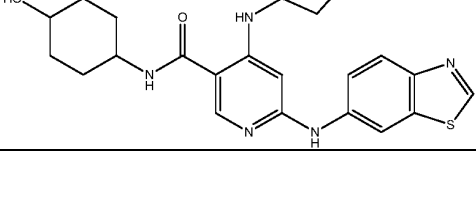
mezcla de reacción y se dejó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se inactivó con NaHCO_3 al 10 % a 0 °C. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de pet para obtener el producto deseado. CL/EM: PUROSFER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm ; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H_2O : NH_4OAc 20 mM; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H_2O : NH_4COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 2,017 min; CLEM (ES-API), m/z 305 (M+H).

Los ejemplos que contienen sustituciones fluoro-ciclopentilo, como se resalta en la Tabla 8, pueden prepararse a partir de 6-cloro-4-((1R)-2-fluorociclopentilamino)nicotinato de etilo o 6-cloro-4-(2,2-difluorociclopentilamino)nicotinato de (R)-etilo usando variaciones de los métodos previamente descritos. Los estereoisómeros individuales pueden prepararse independientemente o separados más tarde en la secuencia sintética a través de cromatografía quiral.

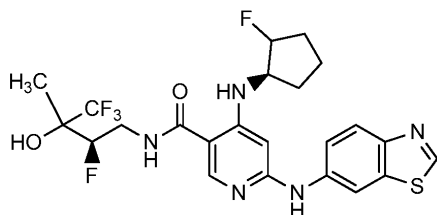
Tabla 8

N.º de Ej.	Estructura	TR HPLC (min)	Cond. de HPLC	CLEM (M+H)
339		6,88	E	530,2
340		6,76	E	530,2
341		6,87	E	530,2
342		6,75	E	530,2
343		10,24	A gradiente de 30 min	476,2
344		10,15	A gradiente de 30 min	476,2

ES 2 616 812 T3

345		7,91	C	469,2
346		7,90	C	469,2
347		6,25	E	508,2
348		7,95	C	471,2
349		7,68	A	490,2
350		7,62	A	490,2
351		4,77	E	470,2
352		5,41	B	470,2

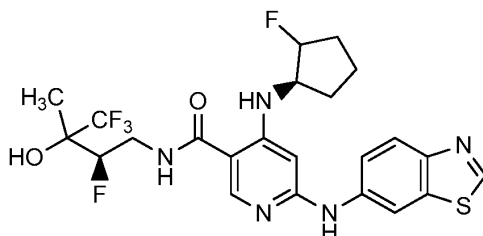
353		5,42	B	470,2
354		5,77	E	460,2
355		5,76	E	460,2
356		6,92	E	461,2
357		7,84	A	461,2
358		9,10	E	494,2
359		5,83	B gradiente de 30 min	489,2
360		5,17	B gradiente de 30 min	488,2

Ejemplo 339

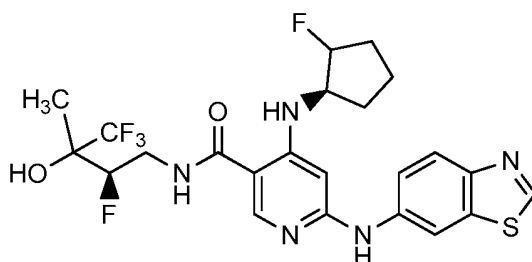
- 5 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,27-1,33 (m, 4H), 1,42-1,45 (m, 4H), 1,61-1,66 (m, 2H), 1,87-2,01 (m, 5H), 2,33-2,35 (m, 1H), 3,55-3,61 (m, 2H), 3,85-3,98 (m, 2H), 4,83-4,85 (m, 1H), 4,99-0,00 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,92-7,97 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1mm, 2,7μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 2,38 min; CLEM (ES-API), *m/z* 530,2 (M+H). HPLC: SunFire C18 (150 x 4,6mm), 3,5μ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; tiempo de retención: 6,878 min.

Ejemplo 340

15



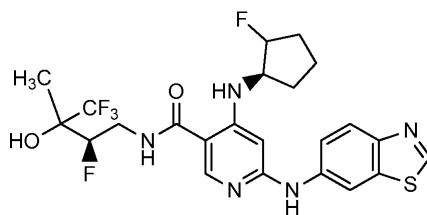
- 20 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,27-1,34 (m, 7H), 1,42-1,45 (m, 3H), 1,61-1,66 (m, 2H), 1,86-2,03 (m, 2H), 2,32-2,37 (m, 1H), 3,50-3,90 (m, 2H), 3,90-3,95 (m, 1H), 4,62-4,99 (m, 1H), 5,02-0,00 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,92-7,98 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1mm, 2,7μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 2,38 min; CLEM (ES-API), *m/z* 530,2 (M+H). HPLC: SunFire C18 (150 x 4,6mm), 3,5μ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; tiempo de retención: 6,759 min.

Ejemplo 341

- 30 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,45-1,45 (m, 3H), 1,61-1,66 (m, 1H), 1,83-2,03 (m, 5H), 2,33-2,35 (m, 1H), 3,55-3,61 (m, 1H), 3,85-3,98 (m, 2H), 4,70-4,85 (m, 1H), 5,00-5,01 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1mm, 2,7μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 2,38 min; CLEM (ES-API), *m/z* 530,2 (M+H). HPLC: SunFire C18 (150 x 4,6mm), 3,5μ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; tiempo de retención: 6,87 min.

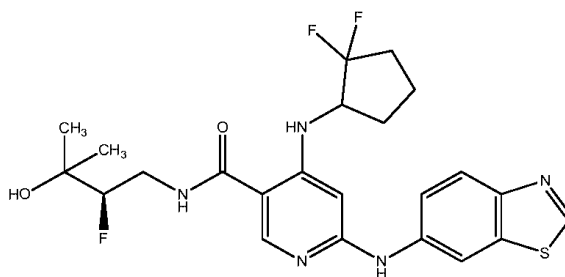
Ejemplo 342

40



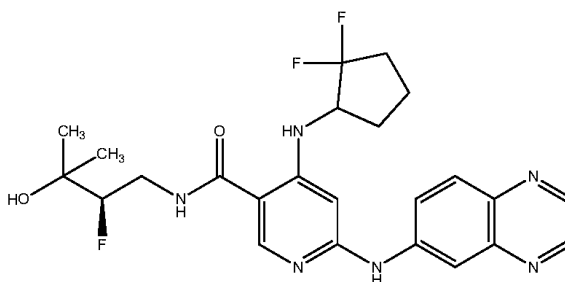
5 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,42-1,45 (m, 3H), 1,61-1,66 (m, 1H), 1,86-2,04 (m, 5H), 2,32-2,37 (m, 1H), 3,48-3,69 (m, 2H), 3,90-3,95 (m, 3H), 4,62-4,89 (m, 1H), 4,99-5,00 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,97-7,99 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1mm, 2,7μm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 2,38 min; CLEM (ES-API), *m/z* 530,2 (M+H). HPLC: SunFire C18 (150 x 4,6mm), 3,5μm; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; tiempo de retención: 6,752 min.

Ejemplo 358



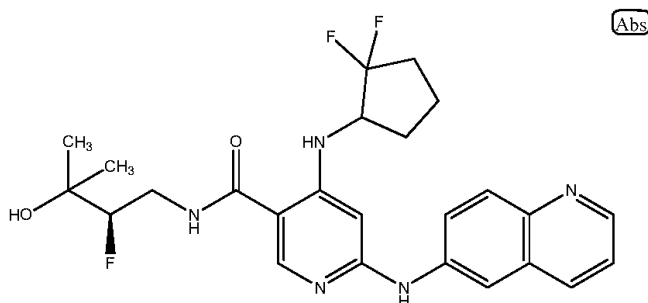
15 RMN ¹H: 400 MHz, CD₃OD: δ 1,30 (d, *J* = 1,60 Hz, 6H), 1,68-1,73 (m, 1H), 1,81-1,97 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 2H), 2,35-2,39 (m, 1H), 3,46-3,50 (m, 1H), 3,84-3,92 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,34-4,94 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,37-8,37 (m, 1H), 9,09 (s, 1H). CL/EM: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: NH₄COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min de tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,604 min; CLEM (ES-API), *m/z* 494,2 (M+H). HPLC: SunFire C18 (150 x 4,6mm), 3,5μm; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; tiempo de retención: 9,10 min.

Ejemplo 359



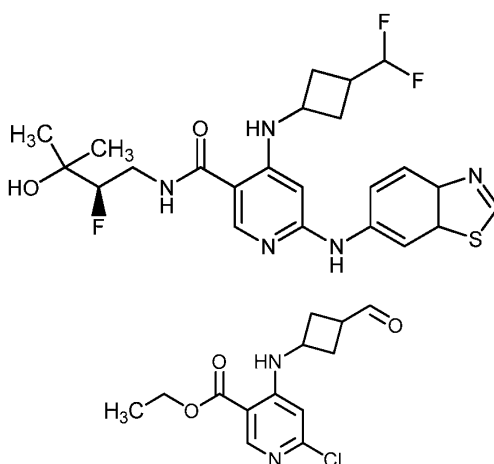
30 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-*d*₆: δ 1,30-1,31 (m, 6H), 1,68-1,99 (m, 4H), 2,18-2,28 (m, 2H), 2,39-2,43 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,81-3,83 (m, 1H), 4,02-4,13 (m, 1H), 4,30-4,50 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,90-7,90 (m, 2H), 8,36-8,42 (m, 1H), 8,55-8,56 (m, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H). CL/EM: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: NH₄COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min de tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,658 min; CLEM (ES-API), *m/z* 489,2 (M+H). HPLC: SunFire C18 (150 x 4,6mm), 3,5μm; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; tiempo de retención: 5,831 min.

Ejemplo 360



5 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,31-1,31 (m, 6H), 1,70-1,95 (m, 3H), 2,01-2,10 (m, 1H), 2,18-2,41 (m, 3H), 3,44-3,52 (m, 1H), 3,81-3,90 (m, 1H), 4,03-4,07 (m, 1H), 4,36-4,48 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,79-7,82 (m, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 8,18-8,24 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,68-8,69 (m, 1H). CL/EM: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: NH₄COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min de tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,658 min; CLEM (ES-API), *m/z* 488,2 (M+H). HPLC: SunFire C18 (150 x 4,6mm), 3,5μ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 μl/min; tiempo de retención: 5,165 min.

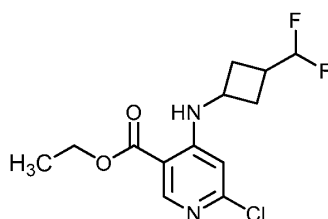
Ejemplo 361



15

20 Etapa 1: Síntesis de 6-cloro-4-(3-formilciclobutilamino)nicotinato de etilo: A una solución de 6-cloro-((3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)nicotinato de etilo (0,6 g, 1 equiv.) en DCM (35 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin peryodinato (3,57 g, 4 equiv.) a 0 °C y la 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 de CELITE® y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se recogió y se lavó con solución de NaHCO₃ al 10 %. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc: éter de pet como eluyente para proporcionar 6-cloro-4-(3-formilciclobutilamino) nicotinato de etilo. CL/EM: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: NH₄COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min de tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,54 min; CLEM (ES-API), *m/z* 281,2 (M+H).

30

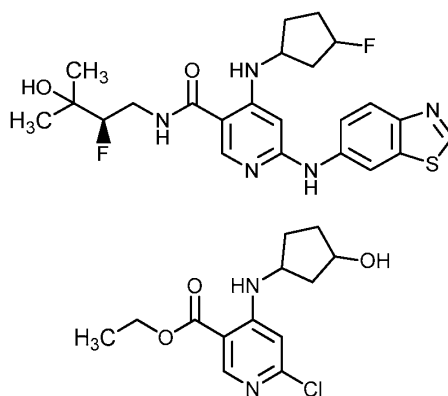


35 Etapa 2: Síntesis de 6-cloro-4-(3-(difluorometil)ciclobutilamino)nicotinato de etilo: Una solución de 6-cloro-((3-formilciclobutil)amino)nicotinato de etilo (0,11 g, 0,389 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a -10 °C. Se añadió DAST (0,103 ml, 0,78 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con sol. de NaHCO₃ sat. a 0 °C. El producto se extrajo en DCM y los extractos orgánicos se

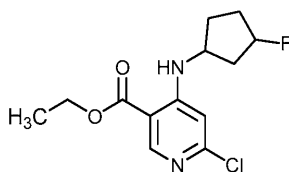
recogieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc: éter de pet como eluyente para proporcionar 6-cloro-4-(3-(difluorometil)ciclobutilamino)nicotinato de etilo. CL/EM: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: NH₄COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min de tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,975 min; CLEM (ES-API), *m/z* 305,0 (M+H).

Etapa 3: Síntesis de 4-(3-(difluorometil)ciclobutilamino)-6-(3a,27a-dihidrobenzo[d]tiazol-6-ilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida: Este ejemplo se preparó de acuerdo con el método general indicado para la síntesis del Ejemplo 5, Etapas 2 to 4 usando benzo[d]tiazol-6-amina y (R)-3-amino-2-fluoropropan-1-ol. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,30-1,30 (m, 6H), 1,97-2,08 (m, 4H), 2,55-2,61 (m, 4H), 3,21-3,25 (m, 2H), 3,38-3,41 (m, 1H), 3,80-3,94 (m, 3H), 4,34-4,49 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). Ascentis Express C18, 5 x 2,1mm, 2,7µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 2,38 min; CLEM (ES-API), *m/z* 492,0 (M+H). HPLC: SunFire C18 (150 x 4,6mm), 3,5µ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 30 min (36 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; tiempo de retención: 6,291 min.

20 Ejemplo 362



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 convencionales indicados en el Ejemplo 5. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50mm, 1,8µ; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,70 min; CLEM (ES-API), *m/z* 285,1 (M+H).

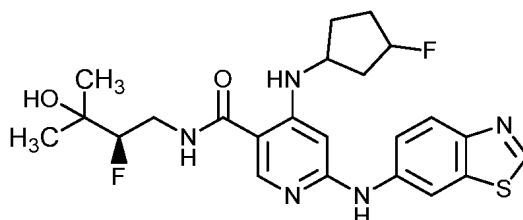


Etapa 2: Síntesis de 6-cloro-4-((1S)-3-fluorociclopentilamino)nicotinato de etilo: Este intermedio se preparó a partir de la reacción de 6-cloro-4-(3-hidroxiciclopentilamino)nicotinato de etilo y DAST de acuerdo con los métodos indicados para la preparación de 6-cloro-4-((1R)-2-fluorociclopentilamino)nicotinato de etilo. CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; gradiente 100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,165 min; LCMS (ES-API), *m/z* 287,0 (M+H).

Etapa 3: Síntesis de 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(3-fluorociclopentilamino)nicotinamida (diastereómero 1): Este ejemplo se preparó de acuerdo con el método general indicado para la síntesis del Ejemplo 5, Etapas 2 to 4 usando benzo[d]tiazol-6-amina y (R)-3-amino-2-fluoropropan-1-ol. Los diastereómeros individuales se separaron a través de HPLC preparativa quiral. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,29-1,33 (m, 6H), 1,61 (s, 2H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,94-1,98 (m, 1H), 2,17-2,22 (m, 3H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,73-3,90 (m, 3H), 4,30-4,50 (m, 1H), 5,10-5,35 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H). CL/EM: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: NH₄COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,658 min; CLEM (ES-API), *m/z* 476,2 (M+H). HPLC: SunFire C18 (150 x 4,6mm), 3,5µ; Disolvente A = 5 % de ACN:

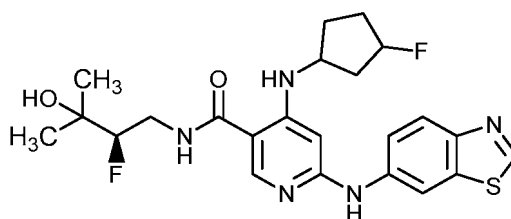
95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; tiempo de retención: 5,904 min.

5 Ejemplo 363



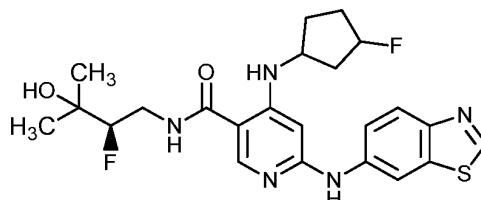
Síntesis de 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(3-fluorociclopentilamino)nicotinamida (diastereómero 2): RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,29-1,34 (m, 6H), 1,83-1,98 (m, 2H), 2,17-2,22 (m, 2H), 3,06 (q, J = 21,60 Hz, 2H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,79-3,90 (m, 3H), 4,30-4,50 (m, 1H), 5,10-5,35 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 2,40, 8,60 Hz, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: PUROSFER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: NH₄COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,658 min; CLEM (ES-API), m/z 476,2 (M+H). HPLC: SunFire C18 (150 x 4,6mm), 3,5µ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; tiempo de retención: 5,906 min.

20 Ejemplo 364



Síntesis de 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(3-fluorociclopentilamino)nicotinamida (diastereómero 3): RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,29-1,34 (m, 6H), 1,62-2,00 (m, 3H), 2,17-2,30 (m, 1H), 2,31-2,33 (m, 2H), 2,35-2,55 (m, 2H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,78-3,87 (m, 1H), 4,05-4,09 (m, 1H), 4,33-4,48 (m, 1H), 5,13-5,35 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 8,40 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CL/EM: PUROSFER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: NH₄COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,658 min; CLEM (ES-API), m/z 476,2 (M+H). HPLC: SunFire C18 (150 x 4,6mm), 3,5µ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; tiempo de retención: 7,099 min.

35 Ejemplo 365

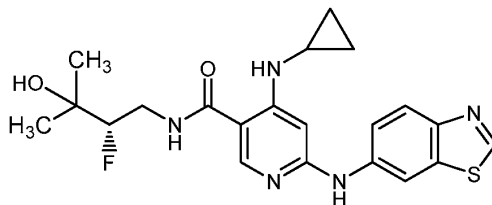


Síntesis de 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(3-fluorociclopentilamino)nicotinamida (diastereómero 4): RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,24-1,29 (m, 6H), 1,30-1,40 (m, 3H), 1,64-1,90 (m, 1H), 1,97-2,26 (m, 2H), 2,28-2,47 (m, 1H), 2,49-2,54 (m, 1H), 3,03-3,09 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,65-3,95 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,30-4,50 (m, 1H), 5,15-5,35 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 8,03-8,05 (m, 1H), 8,32 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H). CL/EM: PUROSFER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 µm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: NH₄COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,658 min; CLEM (ES-API), m/z 476,2 (M+H). HPLC: SunFire C18 (150 x 4,6mm), 3,5µ; Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5;

Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B durante 15 min (23 min tiempo de ejecución); Caudal: 1,0 µl/min; tiempo de retención: 7,119 min.

Ejemplo 366

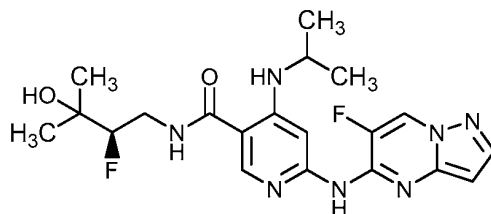
5



A una solución de (S)-6-cloro-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (110 mg, 0,348 mmol) en dioxano (11 ml) se añadió benzo[d]tiazol-6-amina (62,8 mg, 0,418 mmol) y agua (2 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno, después se añadió Xantfos (81 mg, 0,4 mmol), carbonato sódico (148 mg, 1,4 mmol) y se purgó de nuevo con nitrógeno. Se añadió Pd₂(dba)₃ (128 mg, 0,139 mmol) y después se purgó con nitrógeno durante 5 min. La reacción se selló y se calentó a 110 °C durante 18 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró, se disolvió en MeOH/CCl₃ al 10 %, se filtró a través de un lecho de CELITE® y se concentró para obtener un sólido marrón. El producto se purificó por TLC preparativa para proporcionar (S)-6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metil-butil)nicotinamida (22 mg, 15 % de rendimiento). CLEM (ES-API), *m/z* 430,3 (M+H); RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 9,35 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,26 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 1,67 (2s, 6H), 0,78 (m, 2H), 0,56 (m, 2H); HPLC: Tiempo de retención: 5,70 min, Condición B.

20

Ejemplo 367

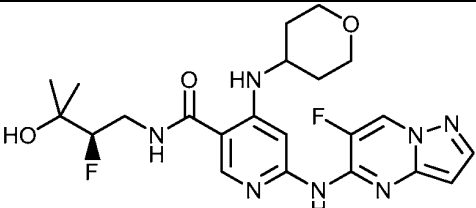


Una solución de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (2 g, 6,29 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se añadió 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (0,957 g, 6,29 mmol) y Xantfos (1,457 g, 2,52 mmol) y se desgasificó durante 10 min. Se añadió carbonato de cesio (8,20 g, 25,2 mmol) y se desgasificó durante 10 min después se añadió Pd₂(dba)₃ (2,305 g, 2,52 mmol) y se desgasificó durante 15 min después se selló y se calentó a 150 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de CELITE®. Los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol al 4 % / cloroformo) y las fracciones de producto se recogieron y se concentraron. La purificación adicional a través de HPLC prep proporcionó (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-((6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)-4-(isopropilamino)nicotinamida (1,2 g, 44 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CLEM (ES-API), *m/z* 434,2 (M+H); RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 9,56 (s, 1H), 9,27 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,57 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,81(s, 1H), 4,35 (dd, J = 2,0, 4,9 Hz, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,16 (m, 2H); HPLC: Tiempo de retención: 11,24 min, Condición B.

35

Tabla 8

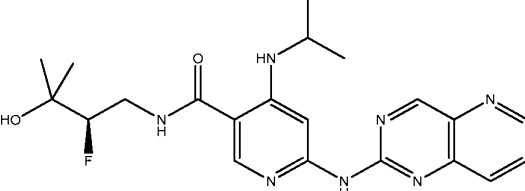
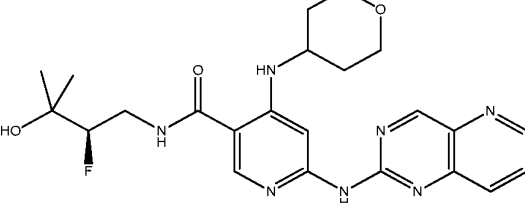
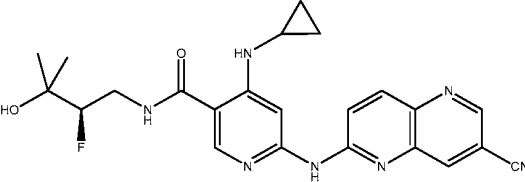
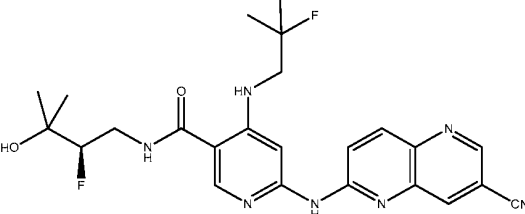
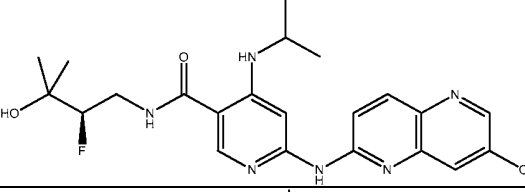
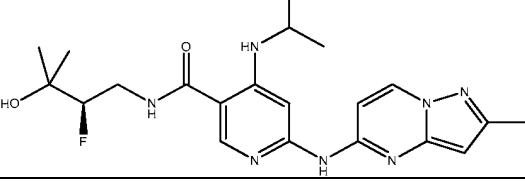
N.º de Ej.	Estructura	TR HPLC (min)	Cond. de HPLC	CLEM (M+H)
368		5,30	E	432,2

369		9,49	E	476,2
-----	---	------	---	-------

Los Ejemplos en la Tabla 9 se prepararon de acuerdo con los múltiples procedimientos previamente descritos, sustituyendo, cuando sea apropiado, diversas aminas para proporcionar los Ejemplos descritos.

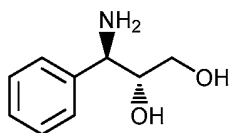
5

Tabla 9

N.º de Ej.	Estructura	TR HPLC (min)	Cond. de HPLC	CLEM (M+H)
370		1,38	G	428,2
371		1,15	G	470,5
372		7,07	A	452,2
373		5,95	E	483,8
374		6,25	E	461,2
379		5,53	E	430,2

380 Diastereómero 1		5,98	E	472,3 (MH)
381 Diastereómero 2		5,98	E	474,4
382		1,32	G	544,1
383		1,12	G	526,2 (MH)
384		1,33	G	490,1
385		1,29	G	474,2

Síntesis de diversos intermedios:



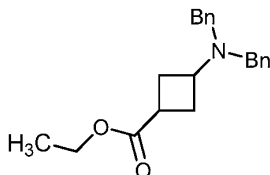
5

Etapa 1: Síntesis de ((2S,3S)-3-feniloxiran-2-il)metanol: (-)-DIPT (0,524 g, 0,075 equiv.) se disolvió en DCM (250 ml) y se enfrió a -30 °C. 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 agitar durante 1 h, se añadió (E)-3-fenilprop-2-en-1-ol (4 g, 1 equiv.) en DCM (10 ml) a la mezcla de reacción y se agitó 3 h a -30 °C. La reacción se inactivó con 8 ml de solución acuosa de NaOH al 10 % seguido de solución de salmuera. La reacción se dejó calentar a 10 °C y se agitó durante 10 min a 10 °C. Se añadieron sulfato sódico anhidro (2 g) y CELITE® (2 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante otros 50 min. La mezcla de reacción después se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El residuo se lavó con éter y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por

10

cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo: éter de pet. como eluyente para proporcionar ((2S,3S)-3-feniloxiran-2-il)metanol. RMN ¹H: 400 MHz, CDCl₃: 8 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).

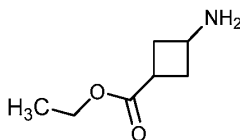
- 5 Etapa 2: Síntesis de (2R, 3R)-3-amino-3-fenilpropan-1,2-diol: A una solución de ((2S,3S)-3-feniloxiran-2-il)metanol (0,5 g, 1 equiv.) en 2-propanol (5 ml) se añadió NH₄OH acuoso (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 84 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el material bruto se azeotropó con tolueno (3x30 ml) para proporcionar (2R,3R)-3-amino-3-fenilpropan-1,2-diol. El compuesto se tomó hacia la siguiente etapa sin purificación.



10

- 15 Síntesis de 3-(dibencilamino)ciclobutanecarboxilato de etilo: 3-oxociclobutanecarboxilato de etilo (5,0 g, 1 equiv.) se disolvió 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. La mezcla de reacción después se concentró para retirar el disolvente en exceso y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua seguido de solución de NaHCO₃ ac al 10 % y salmuera. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de pet. como eluyente para obtener el producto requerido. RMN ¹H 400 MHz, CD₃OD: δ 1,26 (m, 3H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,19-2,26 (m, 2H), 2,69-2,71 (m, 2H), 3,11-3,15 (m, 1H), 3,51 (d, *J* = 2,40 Hz, 4H), 4,11 (q, *J* = 7,20 Hz, 2H), 7,22-7,34 (m, 10H).

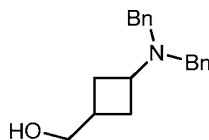
20



25

Síntesis de 3-aminociclobutanecarboxilato de etilo: 3-(dibencilamino)ciclobutanecarboxilato 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 N₂. Se añadió a la mezcla de reacción Pd/C al 10 % (0,5 g, 1,1 equiv.) en una condición inerte. La mezcla de reacción se hidrogenó en un autoclave a 289,58 kPa (42 psi) a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró para obtener 3-aminociclobutanecarboxilato de etilo. RMN ¹H 400 MHz, CD₃OD: 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 (q, *J* = 7,20 Hz, 2H).

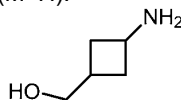
30



35

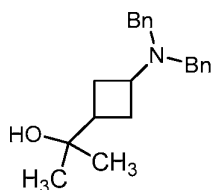
Síntesis de (3-(dibencilamino)ciclobutil)metanol: Una solución de 3-(dibencilamino)ciclobutanecarboxilato de etilo (4,0 g, 1 equiv.) en THF (50 ml) se enfrió a -10 °C. Se añadió borohidruro de litio (0,404 g, 1,5 equiv.) a la mezcla de reacción en porciones. Después de que se completara la adición la 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 °C y se inactivo usando una solución saturada de NH₄Cl. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto 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. CL/EM: PUROSFER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: NH₄OAc 20 mM; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: NH₄COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,955 min; CLEM (ES-API), *m/z* 282,2 (M+H).

40



45

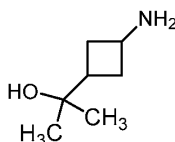
Síntesis de (3-aminociclobutil)metanol: Usando el procedimiento de reacción descrito para la preparación de 3-aminociclobutanecarboxilato de etilo, se obtuvo (3-aminociclobutil)metanol a partir de (3-(dibencilamino)ciclobutil)metanol. RMN ¹H 400 MHz, CD₃OD: δ 3,61-3,66 (m, 1H), 3,55 (d, *J* = 5,20 Hz, 2H), 3,33-3,34 (m, 2H), 2,40-2,47 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 3H).



5 Síntesis de 2-(3-(dibencilamino)ciclobutil)propan-2-ol: 3-(dibencilamino)ciclobutancarboxilato de etilo (1,5 g, 4,6 mmol) se disolvió en THF (30 ml) y se enfrió a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (1,6 ml, 13,9 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 20 h. La TLC indicó conversión parcial. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadieron 3 eq adicionales de bromuro de metil magnesio (1,603 ml, 13,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se inactivó con una solución de NH_4Cl sat. 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 como el producto bruto. El producto

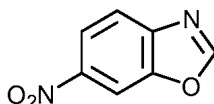
10 bruto se purificó por cromatografía en columna (EA/ éter pet 15 %) para obtener 2-(3-(dibencilamino)ciclobutil)propan-2-ol (1,4 g, 88 % de rendimiento) como un líquido incoloro. CL/EM: PUROSFER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm ; Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de H_2O : NH_4OAc 20 mM; Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de H_2O : NH_4COOAc 20 mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 2,201 min; CLEM (ES-API), m/z 310,2 (M+H).

15



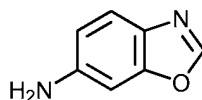
20 Síntesis de 2-(3-aminociclobutil)propan-2-ol: 2-(3-(Dibencilamino)ciclobutil)propan-2-ol (1,6 g, 5,17 mmol) se disolvió en etanol (45 ml) y se añadieron Pd-C al 10 % (0,8 g, 7,52 mmol), AcOH (4,8 ml) y agua (0,32 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó en un autoclave a 20,68 kPa (3 kg psi) durante 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, 94 % de rendimiento). CLEM m/z 130,1 (M+H); RMN ^1H 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).

25



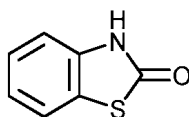
30 Síntesis de 6-nitrobenzo[d]oxazol: A una solución agitada de 2-amino-5-nitrofenol (0,5 g, 1 equiv.) en ortoformiato e trietilo (2,7 ml, 5 equiv.), se añadió monohidrato de ácido p-toluen sulfónico (0,031 g, 0,5 equiv.). La mezcla se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió después a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el precipitado formado se filtró y se lavó con éter enfriado en hielo y agua. El material sólido se secó al vacío para proporcionar 6-nitrobenzo[d]oxazol (0,38 g, 72 % de rendimiento). RMN ^1H : 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ 9,12 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H).

35



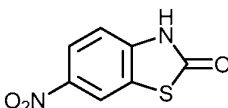
40 Síntesis de benzo[d]oxazol-6-amina: Una solución de 6-nitrobenzo[d]oxazol (0,5 g, 1 equiv.) en tolueno (10 ml) se desgasificó con N_2 durante 5 min. SE añadió Pd/C (10 % p/p) (0,324 g, 1 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó en atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 14 h. Después de completar el consumo del material de partida la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y se lavó con 1:1 : EtOAc:MeOH. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar benzo[d]oxazol-6-amina (0,31 g, 77 % rendimiento). RMN ^1H : 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ 8,32 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 2,00, 8,40$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H).

45

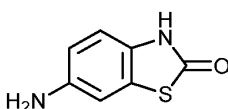


Síntesis de benzo[d]tiazol-2(3H)-ona: A una solución agitada de CDI (2,59 g, 1 equiv.) en THF (8 ml), se añadió aminobencenotiol (2 g, 1 equiv.) en THF (8 ml) gota a gota a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se dejó a gitar a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó después con acetato de etilo y se lavó con HCl 1,5 N seguido de solución de NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato

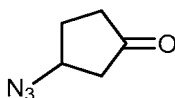
sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice y EtOAc: éter de pet. como eluyente para proporcionar benzo[d]tiazol-2(3H)-ona. CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; gradiente 100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,329 min; LCMS (ES-API), *m/z* 150,0 (M+H).



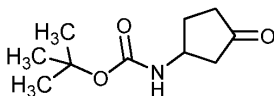
Síntesis de 6-nitrobenzo[d]tiazol-2(3H)-ona: A una solución agitada de benzo[d]tiazol-2(3H)-ona (0,150 g, 1 equiv.) en ácido acético (1 ml), se añadió HNO₃ (0,1 ml) a -10 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente en cuyo momento el producto precipitó. El producto se filtró y se secó al vacío para proporcionar 6-nitrobenzo[d]tiazol-2(3H)-ona. RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8,66 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H).



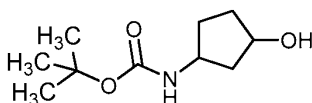
Síntesis de 6-aminobenzo[d]tiazol-2(3H)-ona: A una solución de 6-nitrobenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (0,13 g, 1 equiv.) en etanol (6 ml): agua (3 ml), se añadieron cloruro amónico (0,36 g, 10 equiv.) y polvo de hierro (0,15 g, 4 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de pet. como eluyente para proporcionar 6-aminobenzo[d]tiazol-2(3H)-ona. CL/EM: XBridge Phe 8, 4,6 x 30 mm, 3,5µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10 mM; gradiente 100 % de B durante 1,5 min (3,2 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,052 min; LCMS (ES-API), *m/z* 165,0 (M+H).



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 °C se añadió trimetil silil azida (81 ml, 5 equiv.) seguido de TEA (3,4 ml, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. Después de completar el consumo del material de partida, la reacción se inactivó 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 bruta. CGEM: 125 (M): Tiempo de retención: 4,445 min.



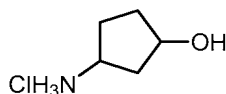
Síntesis de 3-oxociclopentilcarbamato de *tert*-butilo: Una solución de 3-azidociclopentanona (10 g, 1 equiv.) en EtOAc (80 ml) se añadió Boc₂O (22,3 ml, 1,2 equiv.). La solución se desgasificó con N₂ seguido de la adición de Pd/C (0,850 g, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ (96,53 kPa (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 *tert*-butilo. Ascentis Express C18, 5 x 2,1mm, 2,7µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,6 min; CLEM (ES-API), *m/z* 200,9 (M+H).



Síntesis de 3-hidroxociclopentilcarbamato de *tert*-butilo: Una solución de (3-oxociclopentil)carbamato de *tert*-butilo (2,0 g, 1 equiv.) en MeOH (20 ml) a 0 °C se añadió NaBH₄ (0,760 g, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El metanol se retiró a presión reducida y el residuo se inactivó con NH₄Cl 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 bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice y EtOAc: éter de pet como eluyente para proporcionar 3-hidroxociclopentilcarbamato de *tert*-butilo. CL/EM: Ascentis Express

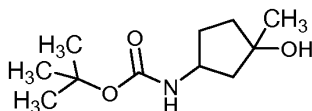
C18, 5 x 2,1mm, 2,7µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,6 min; CLEM (ES-API), *m/z* 201,9 (M+H).

5



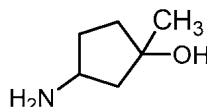
Síntesis de 3-aminociclopentanol: Una solución de (3-hidroxociclopentil)carbamato de *tert*-butilo (1,6 g, 1 equiv.) en DCM (2 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl 4 M en dioxano (6 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 h. el dioxano se retiró al vacío para dar clorhidrato de 3-aminociclopentanol. RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8,2-8,19 (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).

10



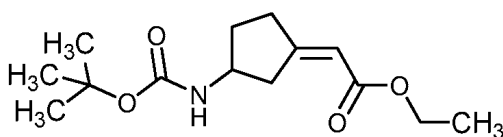
15 Síntesis de 3-hidroxi-3-metilciclopentilcarbamato de *tert*-butilo: Una solución de (3-oxociclopentil)carbamato de *tert*-butilo (0,25 g, 1 equiv.) en THF (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió bromuro de metil magnesio (3 M in THF) (0,449 g, 3 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de completarse las 4 h, la mezcla de reacción se inactivó usando solución sat. de NH₄Cl (20 ml) a 0 °C 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 se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de pet para proporcionar (3-hidroxi-2-metilciclopentil)carbamato de *tert*-butilo. RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 7,19 (sa, 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).

20



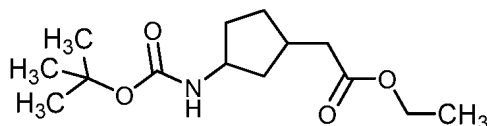
25

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



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

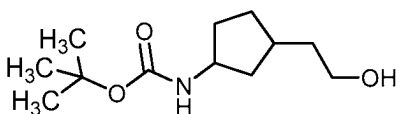
40



45

50 Síntesis de 2-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentil)acetato de etilo: Una solución de 2-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentilideno)acetato de etilo (500 mg, 1 equiv.) en MeOH (15 ml) se desgasificó con N₂ seguido de la adición de PdOH₂ (261 mg, 1 equiv.). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 h en atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®. El filtrado obtenido se concentró para producir 2-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentil)acetato de etilo. RMN ¹H: 400 MHz, CDCl₃: δ 4,12 (q, J= 6,80 Hz,

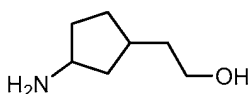
2H), 3,66 (s, 1H), 2,25-2,41 (m, 4H), 1,85-1,99 (m, 3H), 1,72-1,78 (m, 1H), 1,61-1,65 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,22 (t, $J = 4,40$ Hz, 3H).



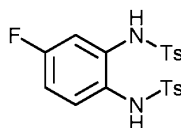
5

Síntesis de 3-(2-hidroxietil)ciclopentilcarbamato de *terc-butilo*: A una solución enfriada en hielo de 2-(3-(*terc-butoxicarbonilamino*)ciclopentil)acetato de etilo (400 mg, 1 equiv.) en THF se añadió LAH (112 mg, 2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Después de completarse 1 h, la reacción se inactivó con solución saturada de sulfato sódico y la suspensión se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar 3-(2-hidroxietil)ciclopentilcarbamato de *terc-butilo*. RMN ¹H: 400 MHz, CDCl₃: 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).

10



15 Síntesis de 2-(3-aminociclopentil)etanol: 3-(2-hidroxietil)ciclopentilcarbamato de *terc-butilo* se trató con HCl 4 M en dioxano a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h después se concentró a sequedad para proporcionar 2-(3-aminociclopentil)etanol.



20

Síntesis de N,N'-(4-fluoro-1,2-fenilen)bis(4-metilbencensulfonamida): Una solución de 4-fluorobencen-1,2-diamina (4 g, 1 equiv.) en piridina (40 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente cloruro de tosilo (15 g, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 4 h y después se inactivó con solución de HCl 1,5 N. el producto 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 material bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de pet como eluyente para producir N,N'-(4-fluoro-1,2-fenilen)bis(4-metilbencensulfonamida). RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆: δ 9,34-9,38 (m, 2H), 7,66-7,68 (m, 2H), 7,53-7,55 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 4H), 6,80-6,90 (m, 3H), 2,37 (s, 6H).

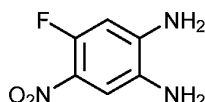
25



30

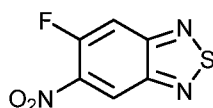
Síntesis de N,N'-(4-fluoro-5-nitro-1,2-fenilen)bis(4-metilbencensulfonamida): N,N'-(4-Fluoro-1,2-fenilen)bis(4-metilbencensulfonamida) (4 g, 1 equiv.) en ácido acético (40 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente HNO₃ fumante (0,96 ml, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó agitar después a temperatura ambiente durante 4 h. Después de completarse las 4 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo. El producto precipitó y se agitó durante 5 min y se filtró para producir N,N'-(4-fluoro-5-nitro-1,2-fenilen)bis(4-metilbencensulfonamida).

35

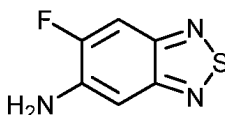


40 Síntesis de 4-fluoro-5-nitrobenzen-1,2-diamina: A una solución de N,N'-(4-fluoro-5-nitro-1,2-fenilen)bis(4-metilbencensulfonamida) (0,4 g, 0,83 mmol) en agua (0,5 ml) se añadió H₂SO₄ (1 ml, 37,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 1 h a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta después se añadió agua para disolver los sólidos. Se añadió amoníaco acuoso para neutralizar la reacción y se formó una solución de color rojo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para proporcionar 4- fluoro-5-nitrobenzen-1,2-diamina (0,12g, 84 % rendimiento) CLEM *m/z* 170,0 (M-H).

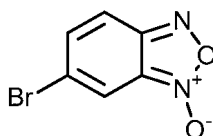
45



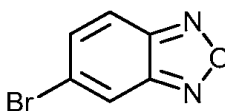
5 Síntesis de 5-fluoro-6-nitrobenzo[c][1,2,5]tiadiazol: Una solución de 4-fluoro-5-nitrobenzen-1,2-diamina (2 g, 1 equiv.) en DCM (40 ml) se trató con trietilamina (2,3 ml, 4 equiv.) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de tionilo (0,6 ml, 1 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y el material bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de pet como eluyente para proporcionar 5-fluoro-6-nitrobenzo[c][1,2,5]tiadiazol.



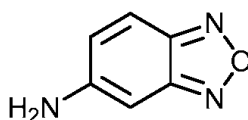
10 Síntesis de 6-fluorobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-amina: A una solución de 5-fluoro-6-nitrobenzo[c][1,2,5]tiadiazol (0,6 g, 1 equiv.) en etanol (10 ml): agua (2 ml), se añadieron cloruro amónico (2,2 g, 5 equiv.) y polvo de hierro (2,3 g, 5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó a reflujo a 80 °C durante 2 h. Después de completarse 2 h la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se concentró para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de pet como eluyente para proporcionar 6-fluorobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-amina. CL/EM: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50mm, 5µm; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H2O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H2O: 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,197 min; CLEM (ES-API), *m/z* 170,0 (M+H).



25 Síntesis de 1-óxido de 5-bromobenzo[c][1,2,5]oxadiazol: A una solución agitada de 4-bromo-2-nitroanilina (50 g, 230 mmol) en etanol (500 ml), se añadió (38,8 g, 691 mmol). La reacción se volvió de color marrón rojizo y se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar a 0 °C, se añadió una solución de hipoclorito sódico (501 ml, 8110 mmol) durante un periodo de 5-10 min y después se agitó durante 20 min. Mientras se mantenía el enfriamiento los sólidos se filtraron y se lavaron con agua fría (500ml). Se obtuvo un sólido amarillo verdoso claro y se secó al vacío para proporcionar 1-óxido de 5-bromobenzo[c][1,2,5]oxadiazol (42 g, 83 % rendimiento), CGEM: 214 (M); Tiempo de retención: 7,143 min; RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃: δ 7,76 (s a, 1H), 7,36 (s a, 2H).

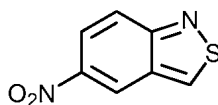


35 Síntesis de 5-bromobenzo[c][1,2,5]oxadiazol: A una suspensión agitada de 1-óxido de 5-bromobenzo[c][1,2,5]oxadiazol 1 (42 g, 195 mmol) en Etanol (420 ml) se añadió una solución de fosfito de trietilo (35,2 ml, 201 mmol). Después de la adición de trietilfosfito la masa de reacción se volvió de color marrón oscuro. La reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió éter de pet (200 ml) y se agitó durante 10 min. La masa de reacción se concentró para proporcionar un líquido marrón. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna (1 %EA/PE) para proporcionar 5-bromobenzo[c][1,2,5]oxadiazol (26 g, 66 % rendimiento) como un sólido plumoso naranja claro. CGEM: 198 (M); Tiempo de retención: 5,797 min; RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃: δ 8,09 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,6, 9,6 Hz, 1H).

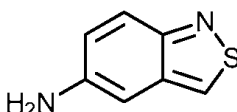


45 Síntesis de benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-amina: A una solución agitada de 5-bromobenzo[c][1,2,5]oxadiazol (25 g, 126 mmol) en NMP (28 ml), se añadieron una solución de amoníaco (300 ml) y polvo de cobre (1,63 g, 26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 14 h. La masa de reacción se filtró a través de CELITE® y se lavó exhaustivamente con acetato de etilo (500 ml). El filtrado se lavó también con agua (500 ml) y solución de amoníaco (250ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución de salmuera (200 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar un sólido amarillo que se purificó a través de cromatografía en columna (20 % EA/PE) para proporcionar benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-amina (1,5 g, 79 % de

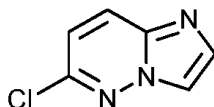
rendimiento) como un sólido plumoso amarillo verdoso. RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃: δ 7,75 (dd, J = 0,4, 9,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 6,42 (s a, 2H), 6,35 (s, 1H).



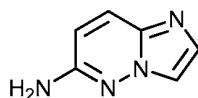
- 5 Síntesis de 5-nitrobenzo[c]isotiazol: Una solución de 5-nitrobenzo[c]isotiazol-3-amina (4,0 g, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (120 ml) se enfrió a 0 °C. A la mezcla de reacción, se añadió nitrito de isoamilo (11,56 ml, 4,2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó alcanzar lentamente temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró para retirar el exceso de disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna usando sílice y EtOAc: éter pet como eluyente para obtener 5-nitrobenzo[c]isotiazol (3,5 g, 80 % rendimiento). CGEM: 180 (M); Tiempo de retención: 8,191 min.



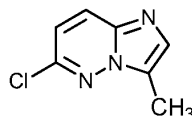
- 15 Síntesis de benzo[c]isotiazol-5-amina: Una solución de 5-nitrobenzo[c]isotiazol (4,0 g, 1 equiv.) en etanol (24 ml) y agua (6 ml) a 0 °C se añadió HCl conc. (0,3 ml, 9,87 mmol) y polvo de hierro (0,5 g, 0,4 equiv.). La mezcla de reacción se dejó a reflujo durante 2 h. Después de completarse 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y se lavó el lecho exhaustivamente con DCM. El filtrado se concentró para obtener benzo[c]isotiazol-5-amina (3,1 g, 74 % de rendimiento). CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1mm, 2,7µm; Disolvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: NH₄COOH 10mM; Disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: NH₄COOH 10mM; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,0 min; CLEM (ES-API), *m/z* 10,4 (M+H).



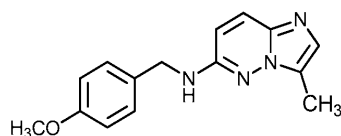
- 25 Síntesis de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina: A una solución de 6-cloropiridazin-3-amina (2 g, 15,4 mmol) en n-butanol (15 ml) se añadió 2-cloroacetaldehído (1,2 g, 15,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo lo que dio como resultado la precipitación del producto. El sólido obtenido se filtró lavándolo con n-Butanol frío y éter de dietilo. El material sólido se disolvió en una cantidad mínima de agua y se añadió una solución de NaOH 1 N lentamente. El producto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ al 10 %, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para producir 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (2,1 g, 86 % rendimiento). CLEM *m/z* 154,5 (M+H); RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8,35 (s, 1H), 8,23 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9,20 Hz, 1H).



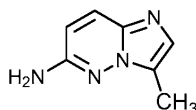
- 35 Síntesis de imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina: Una mezcla de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (0,5 g, 3,26 mmol) y amoníaco (8 ml, 3,26 mmol) se calentó a 180 °C durante 16 h. La reacción se concentró y se purificó por HPLC prep para proporcionar imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (120mg, 27 % rendimiento). CL/EM: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50mm, 5µm; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 0,136 min; CLEM (ES-API), *m/z* 135,2 (M+H). RMN ¹H 400 MHz, CD₃OD: δ 7,61 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,72 (m, 1H).



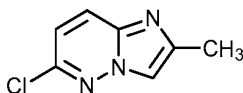
- 45 Síntesis de 6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina: A una solución agitada de 6-cloropiridazin-3-amina (1 g, 7,72 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió 2-cloropropanal (0,857 g, 9,26 mmol), La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h después se concentró. El residuo bruto se disolvió en agua y se neutralizó con bicarbonato sódico (pH = 7), el precipitado formado se filtró y se lavó para obtener 6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina (0,920 g, 69 % rendimiento). RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8,19 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9,60 Hz, 1H).



5 Síntesis de N-(4-metoxibencil)-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina: Una solución de 6-cloro-3-metilimidazo[1,2-b]piridazina (0,900 g, 5,37 mmol) en DMSO (3,00 ml) se añadió (4-metoxifenil)metanamina (3,68 g, 26,9 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 5 horas. El compuesto se precipitó de la reacción mediante la adición de agua y el precipitado se aisló por filtración y se lavó sucesivamente con éter para proporcionar N-(4-metoxibencil)-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (0,910 g, 63 % rendimiento).

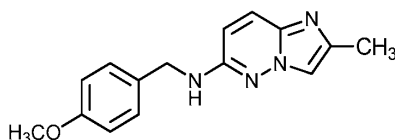


10 Síntesis de 3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina: Una mezcla de N-(4-metoxibencil)-3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (0,8 g, 2,98 mmol) y TFA (5 ml) se calentó a 65 °C durante 2 h. Se retiró el TFA y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución de NaOH 2 N acuosa. Durante la neutralización, el producto de reacción precipitó de la solución de EtOAc. El producto se aisló por filtración y se lavó con éter para proporcionar 3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (0,27 g, 53 % rendimiento). LCMS *m/z* 149,2 (M+H).

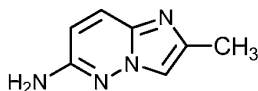


20 Síntesis de 6-cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina: A una solución agitada de 6-cloropiridazin-3-amina (0,5 g, 3,86 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió 1-cloropropan-2-ona (0,429 g, 4,63 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18h. La mezcla se enfrió y los disolventes se retiraron para proporcionar un residuo bruto que se disolvió en agua y se neutralizó con bicarbonato sódico neutralizado (pH=7). El precipitado formado se filtró y se lavó con agua para proporcionar 6-cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina (0,516 g, 80 % rendimiento). RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8,12 (s, 1H), (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H).

25

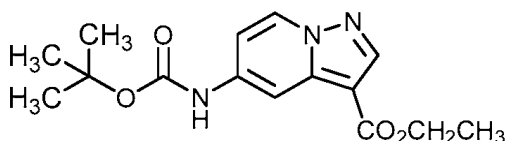


30 Síntesis de N-(4-metoxibencil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina: (4-Metoxifenil)metanamina (2,046 g, 14,9 mmol) se añadió a una solución de 6-cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina (0,5 g, 2,98 mmol) en DMSO (2 ml) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 5 horas. El compuesto precipitó a partir de la reacción por la adición de agua. El precipitado se aisló por filtración y se lavó sucesivamente con éter para proporcionar N-(4-metoxibencil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (0,648 g, 65 % rendimiento) como un sólido amarillo. CLEM *m/z* 269,2 (M+).



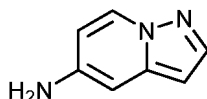
35

40 Síntesis de 2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina: N-(4-Metoxibencil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (0,6 g, 2,24 mmol) se mezcló con TFA (3 ml) y se calentó a 65 °C durante 2 h. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa NaOH 2 N. Durante la neutralización, el producto de reacción precipitó a partir de la solución de EtOAc. El producto se aisló por filtración y se lavó con éter para proporcionar 2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (0,21 g, 60 % rendimiento), LCMS *m/z* 149,2 (M+H).

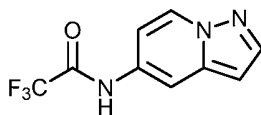


45 Síntesis de 5-(terc-butoxicarbonilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Una solución de piridin-4-ilcarbamato de terc-butilo (10 g, 1 equiv.) y O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (11,28 g, 1,1 equiv.) en TF (100 ml) y agua (100 ml) se calentaron a 45 °C en un tubo sellado en condición cerrada durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se disolvió en DMF (200 ml). K₂CO₃ (14,23 g, 2 equiv.) y propionato

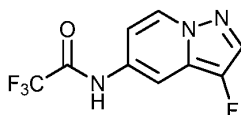
de etilo (6,06 g, 1,2 equiv.) se añadieron a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el exceso de DMF. El material bruto se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (dos veces). las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de pet para proporcionar 5-(terc-butoxicarbonilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (7 g, 45 % rendimiento). CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50mm, 1,8 μ ; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,96 min; CLEM (ES-API), *m/z* 306,17 (M+H). RMN ¹H 400 MHz, MeOD₄: 8,851 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).



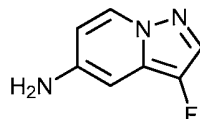
Síntesis de pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina: 5-((terc-butoxicarbonil)amino)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (4 g, 1 equiv.) se disolvió en 40 % de H₂SO₄ (40 ml) y se calentó a reflujo 6 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se basificó con solución de hidróxido sódico saturada y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina (1,3 g, 75 % rendimiento). CL/EM: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50mm, 5 μ m; Disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H₂O: 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min (3 min tiempo de ejecución); tiempo de retención: 0,27 min; CLEM (ES-API), *m/z* 134,2 (M+H). RMN ¹H 400 MHz, DMSO-*d*₆: δ 7,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,31 (dd, *J* = 2,4, 7,6 Hz, 1H), 5,99 (m, 1H), 5,55 (s, 2H).



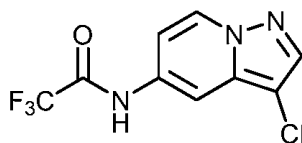
Síntesis de 2,2,2-trifluoro-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)acetamida: TFAA (0,636 ml, 1,2 equiv.) se añadió a una solución de pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina (0,5 g, 1 equiv.) y TEA (0,680 ml, 1,3 equiv.) en DCM (10 ml) at 0 °C. Después de 1 h, el residuo se trituró en agua, se agitó durante 5 min y después se filtró y se secó para producir 2,2,2-trifluoro-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)acetamida como un sólido marrón (0,42 g, 49 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,50 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 2,4, 7,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 0,4, 2,2 Hz, 1H).



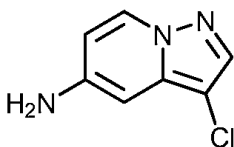
Síntesis de 2,2,2-trifluoro-N-(3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)acetamida: A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)acetamida (0,2 g, 1 equiv.) en acetonitrilo (5 ml), 1-Fluoro-4-hidroxi-1,4-diazoniabicciclo[2,2,2]octano-bis (tetrafluoroborato) (0,304 g, 1 equiv.) se añadió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó en EtOAc (25 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ seguido de salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc: éter pet, (3:7) como eluyente para proporcionar 2,2,2-trifluoro-N-(3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)acetamida como un sólido blanquecino (0,08 g, 37 % rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,49-11,58 (m, 1H), 8,60-8,72 (m, 1H), 8,12-8,14 (m, 1H), 7,99-8,07 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H).



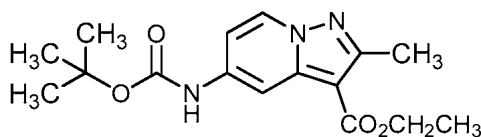
Síntesis de 3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-5-amina: Una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)acetamida (0,2 g, 0,81 mmol) en metanol (2 ml):agua (2ml), se añadió K₂CO₃ (0,224 g, 1,62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se concentró y el producto bruto se disolvió en EtOAc (25ml), se lavó con solución de NaHCO₃ sódico saturado, salmuera y se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-5-amina como un sólido blanquecino (80 mg, 65 % rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,16-8,28 (m, 1H), 7,65-7,76 (m, 1H), 6,29-6,42 (m, 2H), 5,56-5,75 (m, 2H).



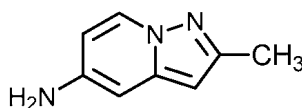
5 Síntesis de N-(3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida: Una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)acetamida (0,2 g, 0,87 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió NCS (0,117 g, 0,87 mmol) y se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se disolvió en EtOAc (25 ml), se lavó con solución de NaHCO₃ sódico saturado, salmuera y se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar N-(3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,18 g, 78 % rendimiento) como un sólido marrón. CLEM 263,1 (M+).



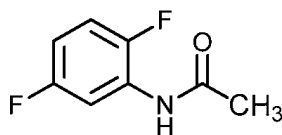
10 Síntesis de 3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-amina: Una solución de N-(3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-il)-trifluoroacetamida (0,2 g, 0,76 mmol) en metanol (4 ml) y agua (4 ml) se añadió K₂CO₃ (0,210 g, 1,52 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se disolvió en EtOAc (25 ml), se lavó con solución de NaHCO₃ sódico saturado, salmuera y se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-5-amina (0,1 g, 71 % rendimiento) como un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ 5,92 (s, 2H), 6,31 (dd, J = 0,40, 2,60 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 2,00, 7,40 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,60 Hz, 1H).



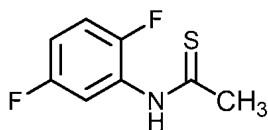
20 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo se preparó de forma idéntica a 5-((terc-butoxicarbonil)amino)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo sustituyendo butanoato de etilo en lugar de propionato de etilo como uno de los materiales de partida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 0,4, 7,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 2,4, 7,2 Hz, 1H), 4,26 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,34-1,39 (m, 3H).



30 Síntesis de 2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-5-amina: 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (1 g, 3,13 mmol) se tomó en 40 % de H₂SO₄ (40 ml, 750 mmol) y se calentó a reflujo durante 6 h. La reacción se concentró y se basificó con solución de hidróxido sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para producir 2-metilpirazolo[1,5-a]piridinamina (0,28 g, 61 % rendimiento) como un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 2,4, 7,60 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).



40 Síntesis de N-(2,5-difluorofenil)acetamida: Una solución de 2,5-difluoroanilina (3,5 g, 1 equiv.) en DCM (30 ml) a 0 °C se añadió piridina (3,3 ml, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y se añadió cloruro de acetilo (2,9 ml, 1,5 equiv.) y se agitó durante 1 h. Después de completarse 1 h la reacción se inactivó con 1,5 N HCl. El producto se extrajo en DCM (dos veces). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El material obtenido se lavó con éter de dietilo y se secó para proporcionar N-(2,5-difluorofenil)acetamida. CL/EM Acquity BEH C18 2,1 x 50mm, 1,8μ; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,68 min; CLEM (ES-API), m/z 172,6 (M+H).



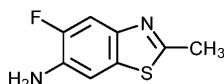
5 Síntesis de N-(2,5-difluorofenil)etanotioamida: Una solución de N-(2,5-difluorofenil)acetamida (2,6 g, 1 equiv.) en benceno (15 ml) se añadió P_2S_5 (6,7 g, 1 equiv.) y se calentó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NaOH al 10 %. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter pet como eluyente para proporcionar N-(2,5-difluorofenil)etanotioamida. CGEM: 187 (M); Tiempo de retención: 7,065 min.



15 Síntesis de 5-fluoro-2-metilbenzo[d]tiazol: Una solución agitada de N-(2,5-difluorofenil)etanotioamida (0,5 g, 1 equiv.) en xileno (10 ml) se añadió carbonato de cesio (1,74 g, 2 equiv.) y se calentó a 150 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua. El producto se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter pet como eluyente para proporcionar 5-fluoro-2-metilbenzo[d]tiazol. CGEM: 167 (M); Tiempo de retención: 6,181 min.

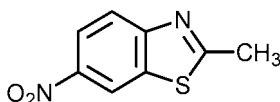


25 Síntesis de 5-fluoro-2-metil-6-nitrobenzo[d]tiazol: 5-Fluoro-2-metilbenzo[d]tiazol (0,1 g, 1 equiv.) se tomó en H_2SO_4 (5 ml) y se enfrió a 0 °C. A la mezcla de reacción se añadió KNO_3 (0,12 g, 2 equiv.) y se agitó durante 4 h. La reacción se inactivó con solución de NaOH al 10 % y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 5-fluoro-2-metil-6-nitrobenzo[d]tiazol. CGEM: 212 (M); Tiempo de retención: 8,4 min.

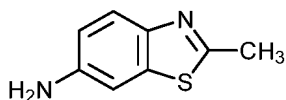


30 Síntesis de 5-fluoro-2-metilbenzo[d]tiazol-6-amina: Una solución de 5-fluoro-2-metil-6-nitrobenzo[d]tiazol (0,2 g, 1 equiv.) en 80 % de EtOH (10 ml), se añadió HCl conc. (0,5 ml) seguido de polvo de hierro (0,23 g, 4,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con etanol y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se repartió entre acetato de etilo y Na_2CO_3 al 10 %. El producto se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material bruto contenía el producto deseado junto con su otro isómero (isómero posicional). El material bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter pet como eluyente para proporcionar el compuesto deseado. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,54 (d, $J = 12,00$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,68 (s, 3H).

35



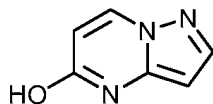
45 Síntesis de 2-metil-6-nitrobenzo[d]tiazol: A 2-metilbenzo[d]tiazol (2 g, 1 equiv.) se añadió H_2SO_4 a 0 °C y se agitó durante 5 min. A la mezcla de reacción se añadió agente nitrante (HNO_3 : H_2SO_4 : 2:1) y se agitó vigorosamente durante 15 min. Lentamente la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó vertiéndola en agua fría. El compuesto precipitó, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-metil-6-nitrobenzo[d]tiazol. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 2,0, 9,0$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,92 (s, 3H).



Síntesis de 2-metilbenzo[d]tiazol-6-amina: Una solución de 2-metil-6-nitrobenzo[d]tiazol (1 g, 5,15 mmol) en EtOH/agua (8:1, 45 ml) se añadió hierro (0,86 g, 15,5 mmol) y HCl (0,47 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante

2h, se enfrió y se filtró a través de CELITE®, se retiró EtOH al vacío y la mezcla se repartió entre agua EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 10 %. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se aisló a través de cromatografía en columna (5 % de MeOH/CCl₃) para proporcionar 2-metilbenzo[d]tiazol-6-amina (0,8 g, 95 % rendimiento). CLEM 165,3 (M+H).

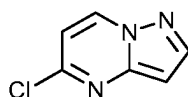
5



Síntesis de pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol: 1H-Pirazol-5-amina (80 g, 963 mmol) se añadió a un RBF de múltiples bocas de 1 l equipado con un condensador a reflujo y una salida de N₂ con agitación mecánica. Se añadieron DMF (1 l) y 3-etoxiacrilato de etilo (153 g, 1059 mmol) seguido de carbonato de cesio (471 g, 1444 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 18-24 h con agitación. La mezcla se concentró para retirar el DMF y después se añadió agua (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (700 ml x 3) y CCl₃ (500 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el producto deseado bruto, que se trituró con EtOAc (3 volúmenes) y se filtró para obtener pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol (60 g, 46 % rendimiento) como un sólido amarillo. CLEM *m/z* 136,2 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,08 (s, 1H), 8,47 (dd, *J* = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 2,0, 0,8 Hz, 1H).

10

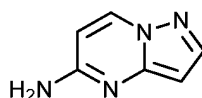
15



Síntesis de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina: Una mezcla de pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol (60 g, 444 mmol) en acetonitrilo (180 ml) en un RBF de una boca de 1 l equipado con un condensador a reflujo con agitación magnética con una salida de N₂ se añadió POCl₃ (112 ml, 1202 mmol) y después se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se inactivó en una solución enfriada por hielo de NaHCO₃ lentamente hasta que pH = 7-8 y después se extrajo en EtOAc (700 ml). La capa orgánica se separó y después se lavó con solución de NaHCO₃ seguido de salmuera. La capa orgánica obtenida se lavó con solución de NaHCO₃ al 10 % (150 ml) se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (65 g, 95 % rendimiento) como un sólido amarillo. CLEM *m/z* 154,0 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,18 (dd, *J* = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H).

20

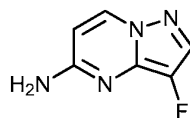
25



30

Síntesis de pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina: 5-Cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (65 g, 423 mmol) en un autoclave de 1 l se añadió NH₄OH acuoso y después se calentó a 100 °C durante 18-24 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró y después se extrajo EtOAc (250 ml x 4). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se filtró y se concentró para dar pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (50 g, 88 % rendimiento) Como un sólido amarillo. CLEM *m/z* 135,2 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H).

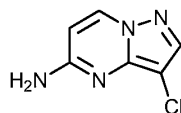
35



40

Síntesis de 3-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina: a una suspensión agitada de pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (0,3 g, 2,24 mmol) en THF (15 ml) se añadió 1-fluoro-4-hidroxi-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano-bis tetrafluoroborato (1,17 g, 3,35 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 16 h. La mezcla se concentró para obtener un sólido blanquecino y el producto bruto se purificó por TLC preparativa (100 % EtOAc) para proporcionar 3-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina como un sólido blanco (70 mg, 20 % rendimiento). CLEM *m/z* 153,0 (M+H)+; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (dd, *J* = 1,60, 7,60 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 3,60 Hz, 1H), 6,99 (bs, 2H), 6,22 (d, *J* = 7,60 Hz, 1H).

45

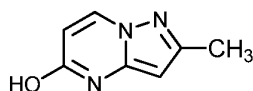


50

Síntesis de 3-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina: A una solución agitada de pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (200 mg, 1,5 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C se añadió NCS (200 mg, 1,5 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta y se

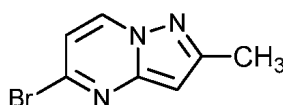
agitó durante 16 h. La reacción se concentró, se añadió agua y el sólido precipitado se filtró y se secó para producir 3-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (140 mg, 54 % rendimiento). CLEM m/z 169,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,16 (bs, 2H), 7,89 (s, 1H), 6,27 (d, J = 7,20 Hz, 1H).

5



Síntesis de 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol: A una solución agitada de 3-metil-1H-pirazol-5-amina (5,0 g, 51,5 mmol) en DMF (50 ml) se añadió Cs₂CO₃ (33,5 g, 103 mmol) y (E)-etil 3-etoxiacrilato (8,91 g, 61,8 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta, se añadió ácido acético (50 ml) y se agitó durante 30 min a ta. El sólido bruto se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. Los sólidos se trataron con EtOAc para obtener 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol (2,5 g, 30 % rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CLEM m/z 148,2 (M-H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s a, 1H), 8,33 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 2,21 (s, 3H).

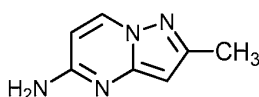
10



15

Síntesis de 5-bromo-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina: 2-Metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol (2,0 g, 13,4 mmol) estaba en DCE (40 ml) se añadió POBr₃ (11,53 g, 40,2 mmol) a ta y después se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se concentró y se inactivó en agua helada. La mezcla se basificó con Na₂CO₃, se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener un producto bruto como un sólido color amarillo. El material se purificó a través de cromatografía en columna (20 % EtOAc: éter pet) para proporcionar 5-bromo-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina (1,6 g, 51 % rendimiento) como un sólido amarillo pálido, LCMS m/z 212,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (dd, J = 0,40, 7,00 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 2,50 (s, 3H).

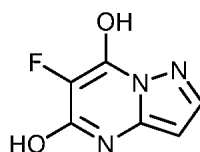
20



25

Síntesis de 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina: 5-Cloro-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina (1,6 g, mmol) se calentó en amoníaco metanólico (32 ml, 224 mmol) y a 100 °C durante 16 h. La reacción se concentró y el producto se purificó a través de cromatografía en columna (5 % MeOH:CCl₃) para proporcionar 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (1,0 g, 83 % rendimiento). CLEM m/z 149,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,65 (bs, 2H), 6,10 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 2,23 (s, 3H).

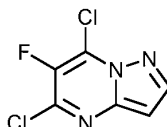
30



35

Etapa 1: Síntesis de 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol: A una solución agitada de 1H-pirazol-5-amina (1 g, 12 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió 2-fluoromalonato de dietilo (3,22 g, 18 mmol) y etóxido sódico (7,8 g, 24 mmol, 9 ml de una solución al 21 %). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se calentó a reflujo y se concentró. Se añadió agua y el pH se ajustó a 3. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol (0,8 g, 39 % rendimiento) como un sólido blanco. CLEM m/z 168,2 (M-).

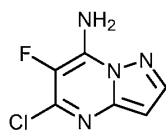
40



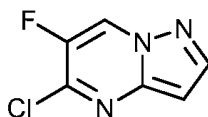
45

Etapa 2 [véase la anterior]: 6-Fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol (1 g, 5,91 mmol) se añadió POCl₃ (2,76 ml, 29,6 mmol) y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el bruto se disolvió en una solución de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna (20 % EtOAc:hexane) para proporcionar 5,7-dicloro-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,35 g, 36 % rendimiento) como un sólido blanco. CLEM m/z 206,0 (M+); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

50

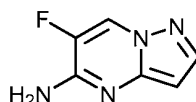


5 Etapa 3: 5,7-Dicloro-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,8 g, 3,88 mmol) en un tubo sellado se añadió NH₄OH (5 ml, 128 mmol) y se agitó durante 12 h a 80 °C. La mezcla se enfrió a ta, se concentró y el producto bruto 5-cloro-6-fluoropirazolo [1,5-a]pirimidin-7-amina (0,7g, 97 % rendimiento) se usó sin purificación adicional. CLEM *m/z* 187,1 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (s a, 2H), 6,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H).



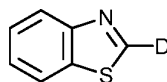
10 Etapa 4: A una solución de 5-cloro-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (0,7 g, 3,75 mmol) en dioxano (10 ml), se añadió nitrito de isoamilo (1,01 ml, 7,50 mmol) y se dejó a reflujo a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el material bruto se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto se aisló por cromatografía en columna (EtOAc: éter Pet, 22 %) para proporcionar 5-cloro-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,6 g, 93 %) como un sólido blanquecino.

15



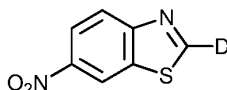
20 Etapa 5: Una solución de 5-cloro-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,6 g, 3,50 mmol) en MeOH (10 ml) en un tubo sellado se purgó con gas amoníaco 5 minutos a -20 °C. El recipiente se selló y se calentó a 75 °C durante 3 h. La mezcla se concentró y el producto bruto 6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (0,5 g, 94 % rendimiento) se usó directamente en posteriores transformaciones. CLEM *m/z* 152,5 (M+), (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,20 (s a, 2H), 5,97 (dd, J = 1,2, 3,2 Hz, 1H).

25



30 Síntesis de 2-deuterobenzotiazol: Una solución agitada de benzo[d]tiazol (1,5 g, 11,10 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió n-BuLi (1,78 g, 27,7 mmol) gota a gota. Justo antes de que se completara la adición, la solución aniónica dio lugar a una solución transparente y de color naranja. En este punto a la mezcla de reacción se añadió D₂O y se agitó durante una hora y media adicional. La mezcla de reacción se inactivó por una solución de NH₄Cl y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para obtener el compuesto bruto que se purificó a través de cromatografía en columna usando EtOAc y hexanos (2:3) para proporcionar 2-deuterobenzotiazol (1,14 g, 75 % rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09-8,19 (m, 2H), 7,46-7,58 (m, 2H).

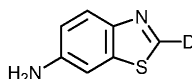
35

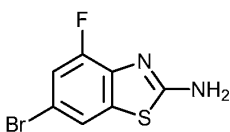


40 Síntesis de 2-deutero-6-nitrobenzotiazol: A una mezcla de HNO₃ (0,82 ml, 18,36 mmol) y H₂SO₄ (0,98 ml, 18,36 mmol) se añadió 2-deuterobenzotiazol (0,50 g, 3,67 mmol) durante un periodo de 1 h a -25 °C. La solución resultante se agitó durante 12 h y se vertió en agua helada para producir un precipitado amarillo que se filtró y se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,36-8,39 (m, 1H), 8,28-8,31 (m, 1H).

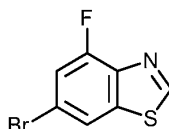
45 Síntesis de 2-deutero-6-aminobenzotiazol: A una mezcla de 2-deutero-6-nitrobenzotiazol (0,300 g, 1,656 mmol) y HCl concentrado (0,075 ml, 2,484 mmol) en etanol (20,00 ml) se añadió polvo de hierro (0,370 g, 6,62 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a reflujo y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado de óxidos de hierro y sales hidroxí se retiró por filtración. El disolvente se retiró y el sólido resultante se extrajo en una mezcla heterogénea de EtOAc (50 ml x 2) y solución acuosa al 10 % de Na₂CO₃ (50ml). El extracto de EtOAc se secó y el disolvente se retiró al vacío. El material bruto se purificó por combiflash usando un sistema de EtOAc y hexano (2:3) para proporcionar 2-deutero-6-aminobenzotiazol (110 mg, 97 % rendimiento). CLEM *m/z* 152,2 (M+H).

50

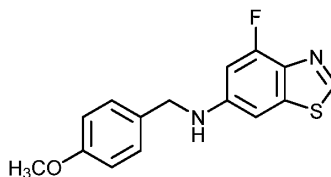




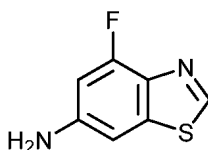
5 Síntesis de 6-bromo-4-fluorobenzo[d]thiazol-2-amina: A una solución agitada de 4-bromo-2-fluoroanilina (2 g, mmol) en ácido acético (20 ml) a ta se añadió tiocianato potásico (4,09 g, 42,1 mmol) después Br₂ (1,085 ml, 21,05 mmol) en 5 ml de ácido acético gota a gota. La mezcla se agitó durante 2 h después se concentró a sequedad, se añadió la solución de NaHCO₃ y el producto se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 6-bromo-4-fluorobenzo[d]thiazol-2-amina (2,1 g, 81 % rendimiento) que se usó sin purificación adicional. CLEM *m/z* 248,9 (M+2).



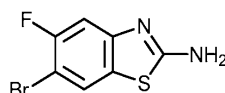
10 Síntesis de 6-bromo-4-fluorobenzo[d]thiazol: A una solución agitada de 6-bromo-4-fluorobenzo[d]thiazol-2-amina (2 g, 8,09 mmol) en DMF (20 ml) a ta se añadió nitrito de isoamilo (3,27 ml, 24,28 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1h. La reacción se monitorizó por CL/EM. Después del consumo completo del material de partida la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El material bruto se purificó por combiflash usando sistema de gel de sílice y EtOAc: éter pet, (2:8) para proporcionar 6-bromo-4-fluorobenzo[d]thiazol (0,8 g, 42 % rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8 8,97 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 2,0, 9,6 Hz, 1H).



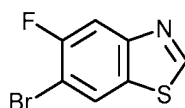
20 Síntesis de 4-fluoro-N-(4-metoxibencil)benzo[d]thiazol-6-amina: Una solución agitada de 6-bromo-4-fluorobenzo[d]thiazol (200 mg, 0,862 mmol), 4-metoxibencilamina (0,169 ml, 1,29 mmol), Xantfos (249 mg, 0,431 mmol) y Cs₂CO₃ (562 mg, 1,724 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se desgasificó con N₂ durante 5 min después se añadió Pd₂(dba)₃ (197 mg, 0,215 mmol). La mezcla se desgasificó adicionalmente con N₂ durante 5 min, se selló y se calentó a 110 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a ta, se filtró y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (10 % EA: éter pet) para proporcionar 4-fluoro-N-(4-metoxibencil)benzo[d]thiazol-6-amina (200 mg, 80 % rendimiento). CLEM *m/z* 289,1 (M+H).



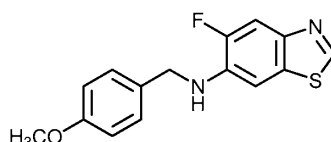
30 Síntesis de 4-fluorobenzo[d]thiazol-6-amina: Una mezcla de 4-fluoro-N-(4-metoxibencil)benzo[d]thiazol-6-amina (200 mg, 0,694 mmol) y TFA (8 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna (15 % EA: éter pet) para proporcionar 4-fluorobenzo[d]thiazol-6-amina (100 mg, 7 4rendimiento). CLEM *m/z* 168,9 (M+).



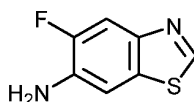
40 Síntesis de 6-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-2-amina: A una solución agitada de 4-bromo-3-fluoroanilina (2 g, mmol) en ácido acético (20 ml) se añadió tiocianato potásico (4,09 g, 42,1 mmol) a ta seguido de Br₂ (0,542 ml, 10,53 mmol) en 5 ml de ácido acético gota a gota. La reacción se agitó durante 2 h después se concentró a sequedad. Se añadió una solución de NaHCO₃ y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 6-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-2-amina (2 g, 77 % rendimiento) que se usó sin purificación adicional.



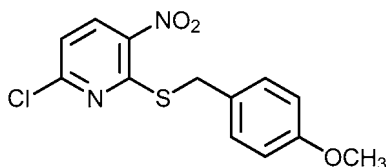
Síntesis de 6-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina: A una solución agitada de 6-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina (2 g, 8,09 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió nitrito de isoamilo (3,27 ml, 24,28 mmol) a ta. La mezcla se calentó después a 110 °C durante 3 h. La reacción se monitorizó por CL/EM. Después del consumo completo del material de partida la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El material bruto se purificó por combiflash usando sistema de gel de sílice y EtOAc: éter pet, (2:8) para proporcionar 6-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol (1g, 53 % rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8 9,04 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 6,40 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H).



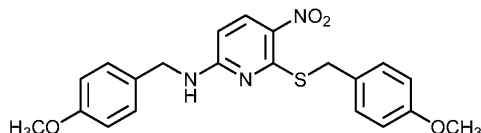
Síntesis de 5-fluoro-N-(4-metoxibencil)benzo[d]tiazol-6-amina: Una solución agitada de 6-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol (1 g, 4,31 mmol), 4-metoxibencilamina (0,676 ml, 5,17 mmol), Xantfos (1,247 g, 2,154 mmol) y Cs₂CO₃ (2,81 g, 8,6 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se desgasificó con N₂ durante 5 min después se añadió Pd₂(dba)₃ (0,99 g, mmol). La mezcla se desgasificó adicionalmente con N₂ durante 5 min después se selló y se calentó a 110 °C durante 12 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (10 % EA: éter pet) para proporcionar 5-fluoro-N-(4-metoxibencil)benzo[d]tiazol-6-amina (0,8 g, 64 % rendimiento). CLEM *m/z* 289,1 (M+H).



Síntesis de 5-fluorobenzo[d]tiazol-6-amina: 5-Fluoro-N-(4-metoxibencil)benzo[d]tiazol-6-amina (0,8 g, 2,77 mmol) en TFA (10 ml) se agitó durante 1h a ta. La mezcla se concentró a sequedad y se extrajo entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (15 % EA: éter pet) para proporcionar 5-fluorobenzo[d] tiazol-6-amina (0,25 g, 52 % rendimiento). CLEM *m/z* 169,5 (M+H).

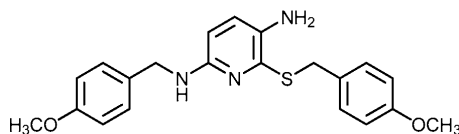


Síntesis de 6-cloro-2-((4-metoxibencil)tio)-3-nitropiridina: 2,6-Dicloro-3-nitropiridina (0,1 g, 1 equiv.) y 4-metoxibenzenetiol (0,080 g, 1,1 equiv.) se tomaron en TF (2 ml) y se enfriaron a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (0,025 g, 1,2 equiv.) en porciones a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 h a 0 °C. La mezcla de reacción se concentró para retirar el THF en exceso. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 6-cloro-2-((4-metoxibencil)tio)-3-nitropiridina como un sólido amarillo (0,12g, 74,5 % rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8 8,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,47 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 6,84-6,87 (m, 3H), 4,38 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).



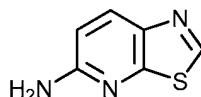
Síntesis de N-(4-metoxibencil)-6-((4-metoxibencil)tio)-5-nitropiridin-2-amina: 6-cloro-2-((4-metoxibencil)tio)-3-nitropiridina (0,5 g, 1 equiv.) y (4-metoxifenil)metanamina (2,207 g, 10 equiv.) se tomaron en un tubo de presión y se calentaron a 120 °C en una condición cerrada durante 30 min. Después de 30 min la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua y se filtró. El sólido amarillo obtenido se lavó con agua y éter pet, se secó al vacío. El material bruto se purificó por combiflash usando sistema de gel de sílice y EtOAc: éter pet, (2:7) para proporcionar N-(4-metoxibencil)-6-((4-metoxibencil)tio)-5-nitropiridin-2-amina como sólido amarillo (0,5 g, 76 % rendimiento). CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50mm, 1,8μ; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 1,17 min; CLEM (ES-API), *m/z* 412,2

(M+H).



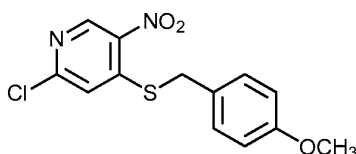
5 Síntesis de N2-(4-metoxibencil)-6-((4-metoxibencil)tio)piridin-2,5-diamina: A una solución de N-(4-metoxibencil)-6-((4-metoxibencil)tio)-5-nitropiridin-2-amina (0,5 g, 1,215 mmol) en MeOH (5 ml), se añadieron cloruro amónico (0,650 g, 10 equiv.) y cinc (0,397 g, 5 equiv.) secuencialmente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y se lavó con metanol. El filtrado obtenido se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Se recogieron las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el material bruto. El producto bruto se purificó por combiflash usando sistema de gel de sílice y EtOAc: éter pet, (2:7) para proporcionar N2-(4-metoxibencil)-6-((4-metoxibencil)tio)piridin-2,5-diamina (0,25 g, 54 % rendimiento). CL/EM: Acquity BEH C-18 2,1 x 50mm, 1,8µ; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,88 min; CLEM (ES-API), *m/z* 382,2 (M+H).

15



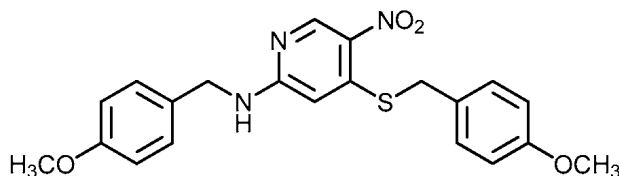
20 Síntesis de tiazolo[5,4-b]piridin-5-amina: Una solución de N2-(4-metoxibencil)-6-((4-metoxibencil)tio)piridin-2,5-diamina (0,3 g, 0,786 mmol) en ácido fórmico (2 ml) se calentó a 90 °C durante 1 h. Después se añadió TFA (2 ml) y se calentó de nuevo durante 1h. Se retiró el TFA a presión reducida y se purificó por combiflash usando un sistema de gel de sílice y MeOH: CCl₃ (3 %) para proporcionar tiazolo[5,4-b]piridin-5-amina como un sólido oscuro (0,1 g, 84 % rendimiento). Acquity BEH C18 2,1 x 50mm, 1,8µ; Disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; Disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0,52 min; CLEM (ES-API), *m/z* 152,14 (M+H).

25



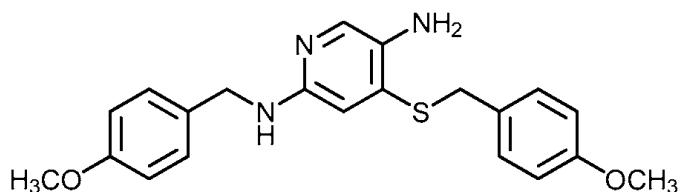
30 Síntesis de 2-cloro-4-((4-metoxibencil)tio)-5-nitropiridina: Una suspensión de hidruro sódico (3,11 g, 78 mmol) en THF (20 ml) en nitrógeno se enfrió a -40 °C. Una solución de 2,4-dicloro-5-nitropiridina (15 g, 78 mmol) y (4-metoxifenil)metanotiol (12 g, 78 mmol) en THF (50 ml) se añadió gota a gota a la suspensión de NaH. Se dejó agitar a -40 °C durante 10 minutos después a ta. Después de completar la reacción, la mezcla se inactivó en hielo y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (8-10 % EtOAc/éter pet) para proporcionar 2-cloro-4-((4-metoxibencil)tio)-5-nitropiridina (15 g, 61 % rendimiento). CLEM *m/z* 311,2 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (s, 1H), 7,26-7,38 (m, 3H), 6,90-6,93 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

35

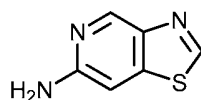


40 Síntesis de N-(4-metoxibencil)-4-((4-metoxibencil)tio)-5-nitropiridin-2-amina: Una mezcla de 2-cloro-((4-metoxibencil)tio)-5-nitropiridina (5 g, 16,1 mmol) y (4-metoxifenil) metanamina (11 g, 80 mmol) se calentó a 100 °C durante 30 minutos. La finalización de la reacción se confirmó por CLEM. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la mezcla y se dejó agitar hasta obtener un sólido libre. El sólido se filtró para proporcionar N-(4-metoxibencil)-4-((4-metoxibencil)tio)-5-nitropiridin-2-amina (5 g, 76 % rendimiento) como un sólido amarillo. CLEM *m/z* 412,6 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 8,37 (bs, 1H), 7,24-7,37 (m, 4H), 6,82-6,92 (m, 4H), (s a, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,71-3,75 (m, 6H).

45

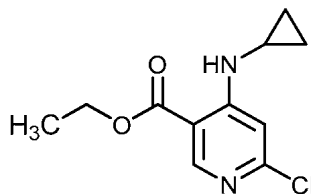


5 Síntesis de N2-(4-metoxibencil)-4-((4-metoxibencil)tio)piridin-2,5-diamina: N-(4-Metoxibencil)-((4-metoxibencil)tio)-5-nitropiridin-2-amina (15 g, 36,5 mmol) en EtOH (150 ml) se añadió Pd/C (6 g, 56,4 mmol) y se dejó agitar a TA en hidrógeno durante toda la noche. Después de completarse la reacción, la reacción se filtró a través de CELITE® y se lavó con etanol (500 ml). Se concentró en alto vacío para proporcionar N2-(4-metoxibencil)-4-((4-metoxibencil)tio)piridin-2,5-diamina (12 g, 86 % rendimiento) como un sólido marrón. Se tomó hacia la siguiente Etapa sin purificación.

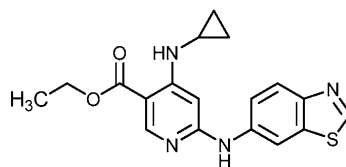


10 Síntesis de tiazolo[4,5-c]piridin-6-amina: N2-(4-Metoxibencil)-4-((4-metoxibencil)tio)piridin-2,5-diamina (4 g, 9,33 mmol) y ácido fórmico (6 ml, 9,33 mmol) se calentó a 90 °C durante 1 h en una atmósfera en N₂. La finalización de la reacción se confirmó por CLEM. Después de retirar el ácido fórmico, se añadieron TFA (25 ml) y tetrafluorborato de plata (800 mg, 4,11 mmol) y se calentó a 80 °C durante 5 horas. Después de completarse la reacción según se juzga por CLEM, los volátiles se retiraron y el residuo se diluyó con agua (20 ml). La capa acuosa se lavó con MTBE (3 x 20 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 8 con solución saturada de bicarbonato sódico y la solución básica se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Se concentró y se secó en alto vacío para obtener tiazolo[4,5-c]piridin-6-amina (1 g, 70 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,70 (d, J = 0,80 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 0,80 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H).

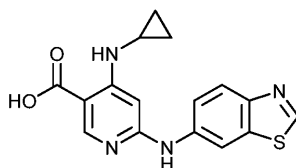
Preparaciones de intermedios adicionales



25 A una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (50 g, 227 mmol) en DMA (500 ml) se añadió DIPEA (39,7 ml, 227 mmol) y ciclopropil amina (17,6 ml, 250 mmol). La mezcla se calentó después a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó en hielo troceado con agitación. La suspensión resultante se agitó y se filtró para proporcionar el producto bruto (42 g, 91 % rendimiento) que se usó sin purificación adicional. CLEM *m/z* 241,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,29 (q, 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).



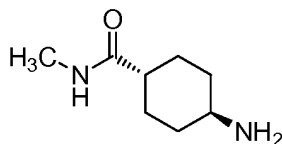
35 6-cloro-4-(ciclopropilamino)nicotinato de etilo (10 g, 41,5 mmol) y benzo[d]tiazol-6-amina (7,49 g, 49,9 mmol) se calentaron a 150 °C en un tubo sellado durante 3 h. Este proceso se repitió y los productos brutos de ambas reacciones se combinaron y se tomaron directamente a la siguiente Etapa.



40 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(ciclopropilamino)nicotinato de etilo (19,2 g, 54,2 mmol) se disolvió en una mezcla de

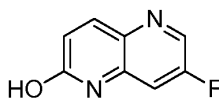
ES 2 616 812 T3

EtOH (50 ml), agua (50 ml) y THF (40ml). A esta solución agitada se añadió LiOH (3,9 g) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar los disolventes volátiles. La fase acuosa se extrajo con 2x200 ml de EtOAc y la fase acuosa separada se neutralizó con HCl 1,5 N. El producto precipitado se filtró y se secó para proporcionar ácido 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(ciclopropilamino)nicotínico (17 g, 96 % rendimiento) que se usó sin purificación adicional. CLEM m/z 327,0 (M+H)⁺.



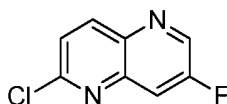
10 Etapa 1: A una solución agitada de ácido (1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (250 mg, 1,03 mmol), PiBOP (535 mg, 1,03 mmol) y base de Hunig (0,538 ml, 3,08 mmol) en DMF (5 ml) a 25 °C se añadió metanamina, HCl (104 mg, 1,541 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se aclaró con 10 % de LiCl (3x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar ((1*r*,4*r*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (250 mg, 85 % rendimiento) de sólidos blancos como producto. CLEM (TFA) 201,1 (M+H-*t*-butilo)⁺.

15 Etapa 2: A una solución agitada de ((1*r*,4*r*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (250 mg, 0,975 mmol) en dioxano (5 ml) a 25 °C se añadió HCl 4 N en dioxano (2,438 ml, 9,75 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas después se concentró a partir de cloruro de metileno (5x) para proporcionar (1*r*,4*r*)-4-amino-N-metilciclohexancarboxamida, HCl (150 mg, 71,8 % rendimiento) como un sólido de color canela.

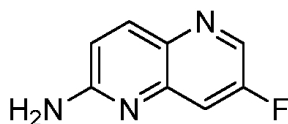


25 A una solución agitada de tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (99 mg, 0,341 mmol) y acetato de paladio (38,3 mg, 0,171 mmol) en cumeno (10 g, 83 mmol) se añadió N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (2666 mg, 13,65 mmol), 2-cloro-5-fluoropiridin-3-amina (500 mg, 3,41 mmol) y acrilato de butilo (525 mg, 4,09 mmol). La mezcla se desgasificó por evacuación y se cargó de nuevo con N₂, y se calentó a 150 °C durante 4 h.

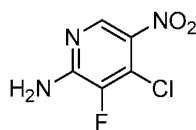
30 La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un embudo sinterizado. El sólido obtenido se identificó como producto con impurezas de fosfina que se suspendió en MTBE y se trató con una solución de NaOH 4 N. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se neutralizó usando HCl 3 N. El sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para dar 7-fluoro-1,5-naftiridin-2-ol (300 mg, 1,828 mmol, 53,6 % rendimiento) como un sólido blanquecino.



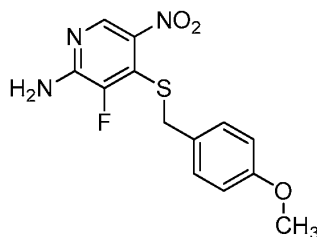
35 A una solución agitada de 7-fluoro-1,5-naftiridin-2-ol (240 mg, 1,462 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió POCl₃ (0,545 ml, 5,85 mmol) y se calentó a 100 °C durante 4h. CLEM mostró la formación del producto [m/z : 183,0 (M+H) TR:0,76]. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto bruto, que se enfrió a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo, se inactivó con solución de NaHCO₃ al 10 %. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1x). La capa orgánica combinada se lavó con solución de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 2-cloro-7-fluoro-1,5-naftiridina (200 mg, 1,095 mmol, 74,9 % rendimiento) como un sólido blanquecino.



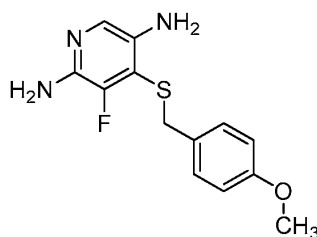
45 A una solución de 2-cloro-7-fluoro-1,5-naftiridina (120 mg, 0,657 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió NH₄OH (5 ml, 64,7 mmol) y se calentó a 80 °C en autoclave durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se suspendió en agua, se saturó con NaCl, se extrajo con acetato de etilo (4x). La capa orgánica combinada se concentró al vacío para dar la 7-fluoro-1,5-naftiridin-2-amina (80 mg, 0,490 mmol, 74,6 % rendimiento) como un sólido blanquecino. CLEM mostró la formación del producto [m/z : 164,3; TA 0,46].



- 5 Ácido sulfúrico (5 ml) en nitrógeno se enfrió a 0 °C. Después, se añadió 4-cloro-3-fluoropiridin-2-amina (5 g, 34,1 mmol) y se dejó agitar durante 15 minutos a 0 °C. Se añadió ácido nitroperoxo potásico (3,45 g, 34,1 mmol) y se dejó agitar durante 2 h a 0 °C. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos. La reacción se inactivó en hielo y se basificó a pH 7 usando hidróxido amónico. El sólido amarillo pálido formado 4-cloro-3-fluoro-5-nitropiridin-2-amina (2,5 g, 36 % rendimiento) se filtró.

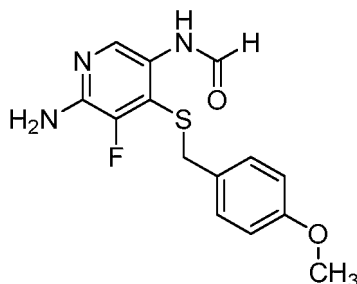


- 10 Hidruro sódico (1,253 g, 31,3 mmol) y 4-cloro-3-fluoro-5-nitropiridin-2-amina (3 g, 15,66 mmol) en nitrógeno a 0 °C se añadió THF (30 ml). Después, se añadió una solución de 4-metoxi-alfa-toluenotiol (2,62 ml, 18,79 mmol) en THF (30 ml) gota a gota a la solución de hidruro sódico. Se dejó agitar a 0 °C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó en hielo y se diluyó con agua. El sólido formado se filtró y se secó durante toda la noche. El siguiente sólido libre se suspendió en MTBE y se filtró para proporcionar 3-fluoro-4-((4-metoxibenil)tio)-nitropiridin-2-amina (2,52 g, 39 % rendimiento) como un sólido verde.

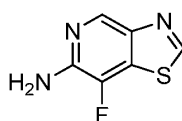


- 20 Una solución de 3-fluoro-4-((4-metoxibenil)tio)-5-nitropiridin-2-amina (4 g, 12,93 mmol) en MeOH (70 ml) se añadió cinc (8,45 g, 129 mmol) y NH₄Cl (6,92 g, 129 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h y después se filtró a través de CELITE® con MeOH. El filtrado se concentró y el residuo se diluyó con DCM y se filtró para retirar cualquier sólido inorgánico. La capa de DCM se concentró para obtener 3-fluoro-4-((4-metoxibenil)tio)piridin-2,5-diamina (2,6 g, 72,0 % rendimiento) como un sólido marrón que se usó sin purificación adicional.

25

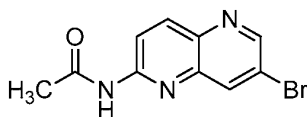


- 30 Una mezcla de 3-fluoro-4-((4-metoxibenil)tio)piridin-2,5-diamina (2,6 g, 6,52 mmol) y ácido fórmico (35 ml, 6,52 mmol) en nitrógeno se calentó a 90 °C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se tomó hacia la siguiente etapa sin purificación.



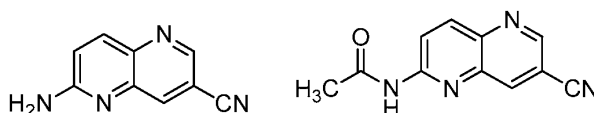
- 35 Una solución de N-(6-amino-5-fluoro-4-((4-metoxibenil)tio)piridin-3-il)formamida (2,6 g, 8,46 mmol) en TFA (25 ml) se añadió tetrafluoroborato de plata (0,659 g, 3,38 mmol) y después se calentó a 80 °C durante 3 horas. La

finalización de la reacción se confirmó por CLEM. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se destiló completamente y se diluyó con agua (20 ml). La capa acuosa se lavó con MTBE (3 x 20 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 8 con solución saturada de bicarbonato sódico. La solución básica se extrajo con acetato de etilo en tres veces (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El filtrado se concentró y se secó en alto vacío para obtener 7-fluorotiazolo[4,5-c]piridin-6-amina (650 mg, 45 % rendimiento) como un sólido marrón pálido.



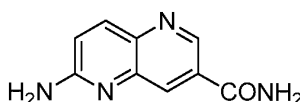
10 A una solución agitada de N-(1,5-naftiridin-2-il)acetamida (2 g, 10,68 mmol) en CCl₄ (30 ml) se añadió piridina (2,59 ml, 32,1 mmol) y Br₂ (0,605 ml, 11,75 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó después a 90 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a ta y se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc y solución de NaHCO₃ y la capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación a través de cromatografía en columna proporcionó N-(7-bromo-1,5-naftiridin-2-il)acetamida (1,0 g, 37 % rendimiento).

15



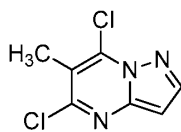
20 A una solución agitada de N-(7-bromo-1,5-naftiridin-2-il)acetamida (800 mg, 3,01 mmol) en DMF (10 ml) se añadió zinc (59,0 mg, 0,902 mmol) y cianuro de zinc (706 mg, 6,01 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 min después se añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-C₂Cl₂ (246 mg, 0,301 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 min y después se calentó a 110 °C durante 14 horas. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua fría y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se aisló a través de cromatografía en columna para proporcionar 6-amino-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo (250 mg, 49 % rendimiento) además de N-(7-ciano-1,5-naftiridin-2-il)acetamida (200 mg, 31 % rendimiento).

25



30 A una solución agitada de N-(7-ciano-1,5-naftiridin-2-il)acetamida (200 mg, 0,942 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió K₂CO₃ (391 mg, 2,83 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a ta después se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto que se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar 6-amino-1,5-naftiridin-3-carboxamida (100 mg, 56 % rendimiento). CLEM 188,2 (M+)⁺.

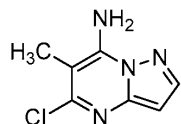
35



40

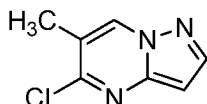
6-Metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol (4,7 g, 28,5 mmol) se disolvió en POCl₃ (40 ml) y se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a ta, el exceso de POCl₃ se retiró al vacío y el residuo bruto se trató con NaHCO₃ ac. y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar el producto (1g, 17 % rendimiento). CLEM 202,0 (M+2)⁺.

45



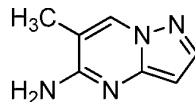
5,7-Dicloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina (1 g, 4,95 mmol) se tomó en un tubo sellado y se disolvió en NH₄OH (10 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 80 °C y después se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron y el producto se usó sin purificación adicional. CLEM 183,3 (M+H)⁺.

45



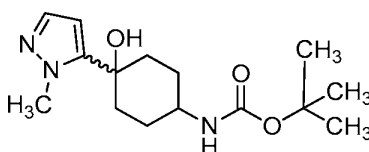
A una solución agitada de 5-cloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (0,8 g, 4,38 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió nitrato de isoamilo (1,180 ml, 8,76 mmol) a 0 °C gota a gota. La reacción se calentó después a 100 °C durante 1 h. El disolvente se retiró y el producto se aisló mediante cromatografía en columna para proporcionar 5-cloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina (410 mg, 55 % rendimiento). CLEM 168,0 (M+H)⁺.

5



Una solución agitada de 5-cloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina (0,410 g, 2,446 mmol) en NH₄OH (10 ml) se selló en un tubo y se calentó durante 3 h a 80 °C. La mezcla se enfrió y se concentró para proporcionar el producto bruto (310 mg, 77 % rendimiento) que se usó sin purificación adicional. CLEM 149,4 (M+H)⁺.

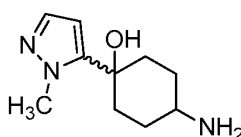
10



Una solución de 1-metil-1H-pirazol (1,012 ml, 12,18 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió n-BuLi (4,87 ml, 12,18 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 1 h. En lo sucesivo 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 TA durante toda la noche. La reacción se trató inactivándola con agua, evaporando el THF, añadiendo EtOAc y lavando el producto con agua (2x). La capa orgánica se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío para rendir 1,061 g de un aceite amarillo viscoso que se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar una mezcla de isómeros cis y trans (0,85g, 46 % rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-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), 1,80 (m, 6H), 1,73-1,59 (m, 2H), 1,50-1,43 (m, 9H). Nótese que hubo dos conjuntos de picos de vinilo en una relación de 3:1 que designa la relación de los productos trans/cis.

15

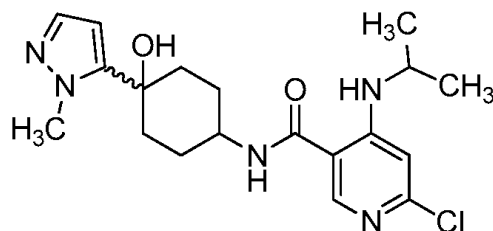
20



25

(4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)carbamato de terc-Butilo (0,85 g, 2,88 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y a esta solución se añadió HCl (4 N en dioxano) (7,19 ml, 28,8 mmol). Los contenidos se agitaron a TA. La reacción parecía estar precipitando y de esta manera 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 3x para retirar las trazas de HCl. El sólido obtenido de esta manera se secó al vacío para proporcionar 0,75 g de un sólido amarillo claro que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

30

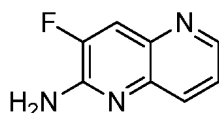


35

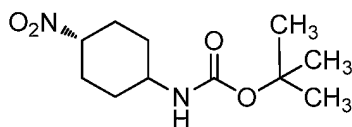
Un 4-amino-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol, HCl (200 mg, 0,863 mmol), ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (185 mg, 0,863 mmol), Base de Hunig (0,754 ml, 4,32 mmol) y PiBOP (898 mg, 1,726 mmol) se mezclaron y se agitaron en DMF (3 ml) a TA. La reacción se inactivó con NaOH 1 N, y se añadió EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se aclaró con NaOH 1 N (2x), salmuera (1x), se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar 1,25 g de un sólido marrón oleaginoso. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar 245 mg (69 % rendimiento) de una mezcla de relación 4-5:1 de isómeros trans a cis. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

40

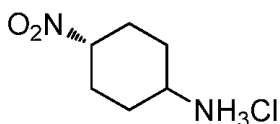
45



Una mezcla de 3-fluoropiridin-2,5-diamina (1 g, 7,87 mmol), sal sódica de ácido 3-nitrobenzulfónico (3,54 g, 15,73 mmol), glicerol (2,87 ml, 39,3 mmol), H₂SO₄ (4 ml, 75 mmol) en agua (6 ml) se calentó a 150 °C durante 16 h, La mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió en hielo triturado. El pH se ajustó a ~9 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se concentró y el producto se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar fluoro-1,5-naftiridin-2-amina. CLEM 164,0 (M+H)⁺.



Etapa 1. A una solución a reflujo de mCPBA (0,460 g, 1,867 mmol) en DCE se añadió ((trans)-4-aminociclohexil)carbamato de terc-butilo (0,1 g, 0,467 mmol) en DCE. La mezcla se dejó a reflujo durante 3 horas. La reacción se trató añadiendo EtOAc, lavando con NaOH 1 N (3x) 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 como un aceite viscoso amarillo. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) 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).



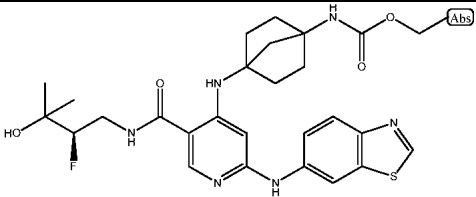
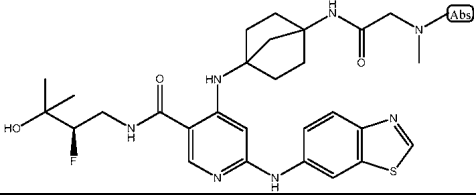
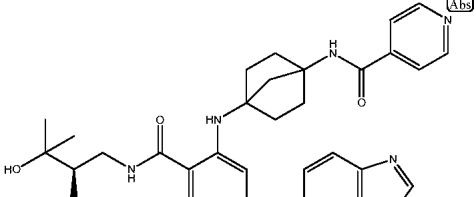
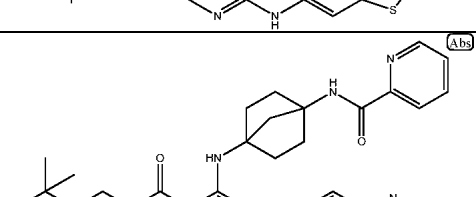
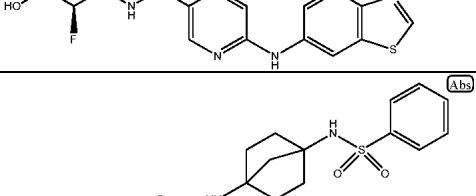
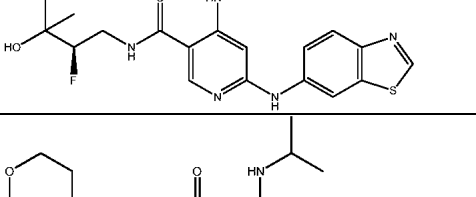
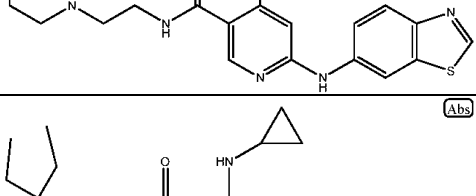
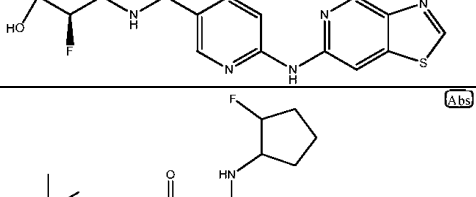
((trans)-4-nitrociclohexil)carbamato de terc-butilo (0,0654 g, 0,268 mmol) se disolvió en DCM (1 ml) y a esta solución se añadió HCl (0,669 ml, 2,68 mmol). Los contenidos se agitaron durante toda la noche a TA. TLC en 100 % de EtOAc muestra solamente el producto de línea de base. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se re-evaporó a partir de cloruro de metileno (3x) para retirar trazas de HCl. Se obtuvieron 0,059 mg de trans-4-nitrociclohexanamina, HCl como un sólido blanquecino.

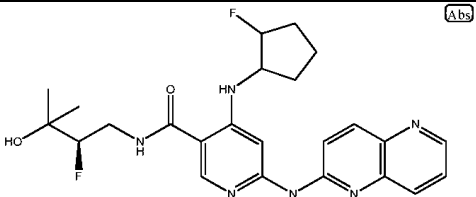
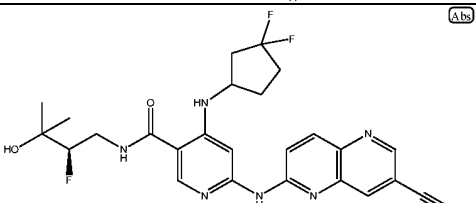
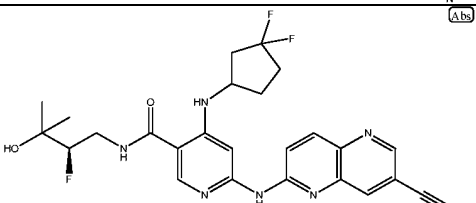
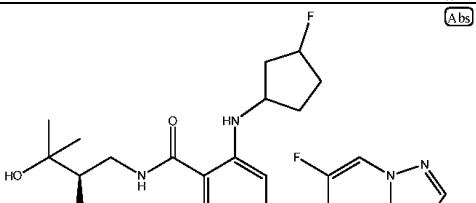
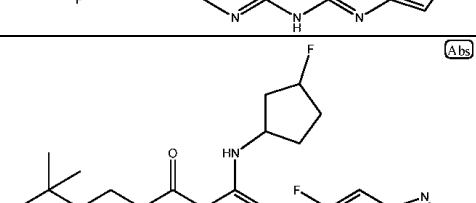
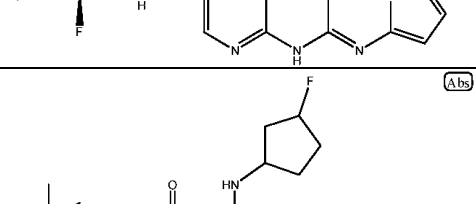
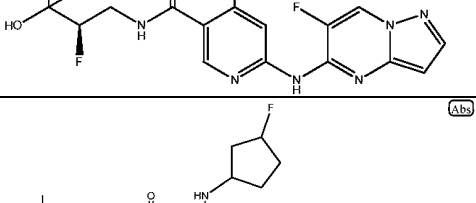
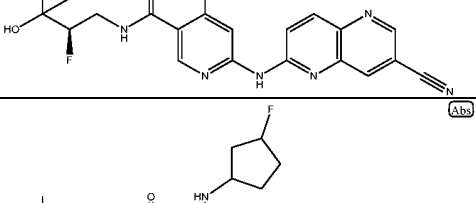
Los Ejemplos mostrados en la Tabla 10 pueden prepararse usando variaciones de los procedimientos ya descritos en el texto anterior.

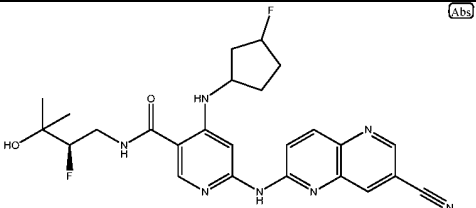
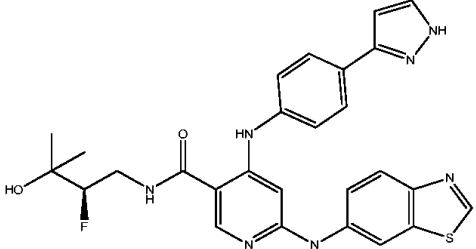
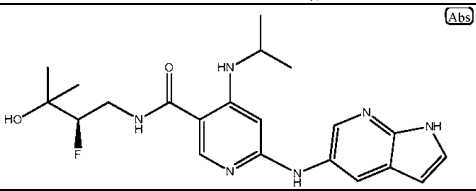
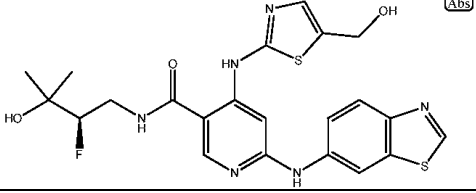
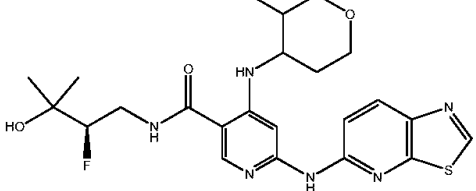
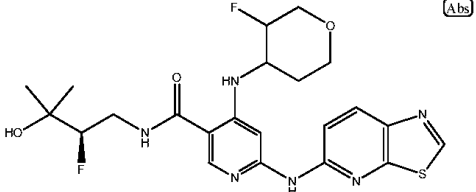
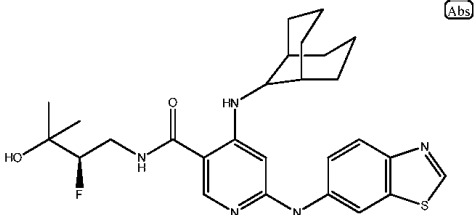
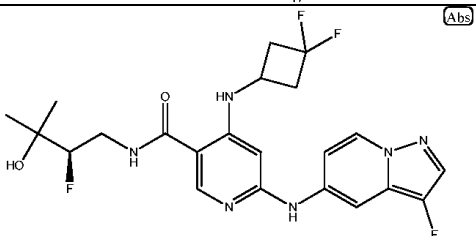
Tabla 10

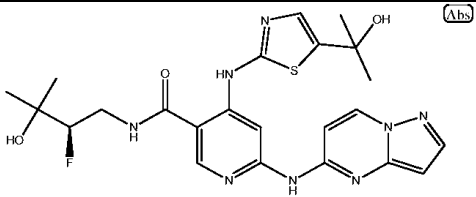
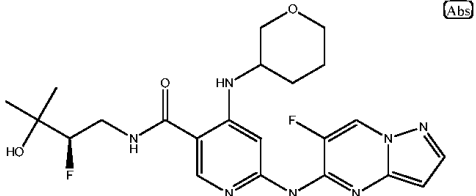
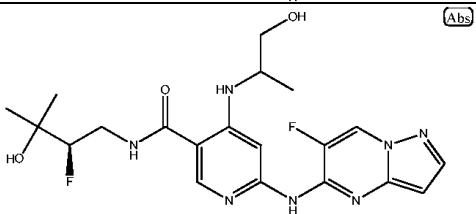
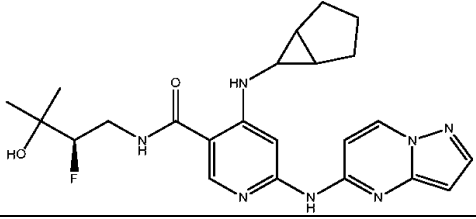
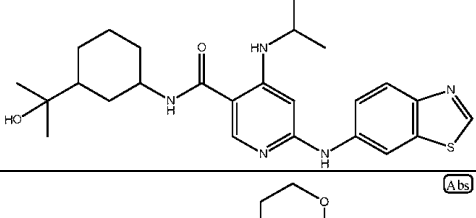
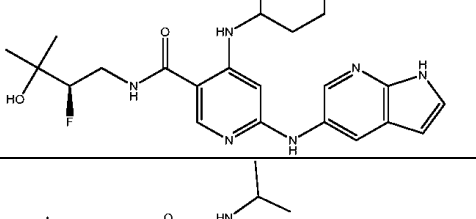
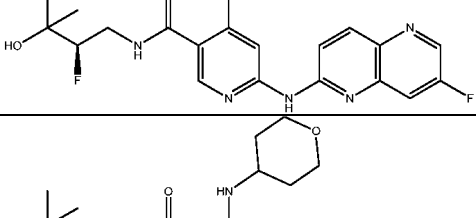
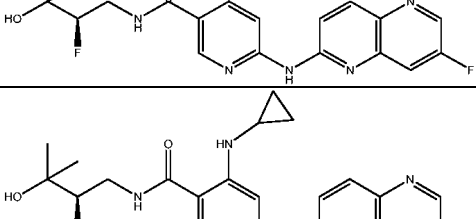
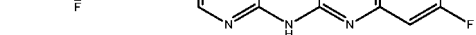
N.º de Ej.	Estructura	TR HPLC (min)	Cond. de HPLC	CLEM (M+H)
386		5,18	E	438,4
387		5,66	E	430,2
388		6,59	A	430,2

389		6,61	A	476,2
390		6,12	E	445,8
391		7,04	A	495,7
392		7,05	A	495,7
393		1,06	O	431,6
394		1,56	G	603,2
395		1,29	G	604,2
396		1,25	G	577,2

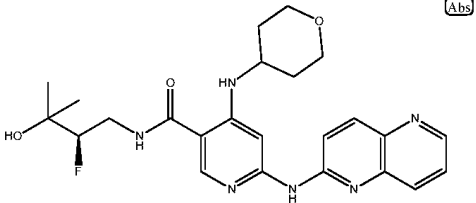
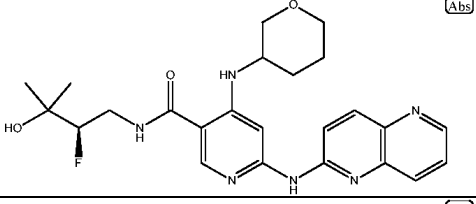
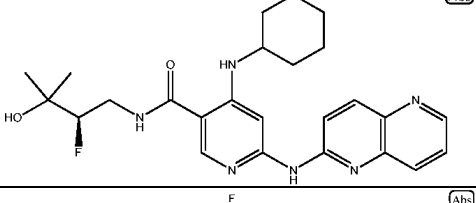
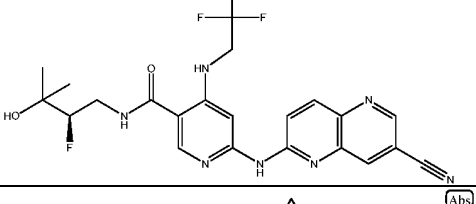
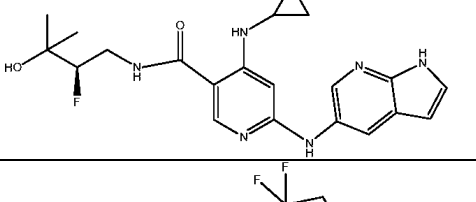
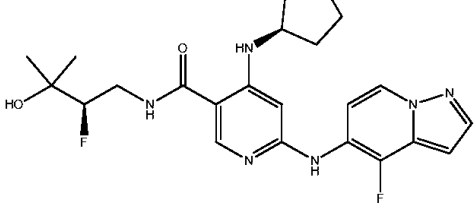
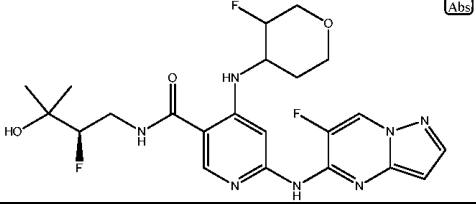
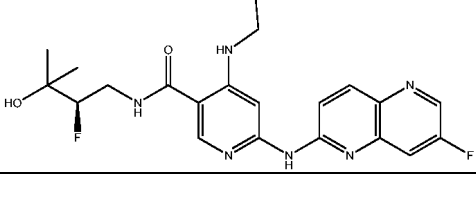
397		1,48	G	571,2
398		1,16	G	584,3
399		1,30	G	604,2
400		1,38	G	604,2
401		1,93	G	637,2 (M-H)
402		8,48	K	441,2
403		7,41	A	459,2
404		5,80	E	471,2

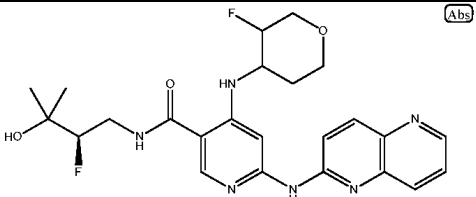
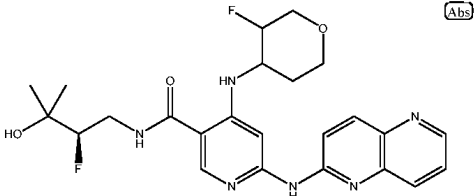
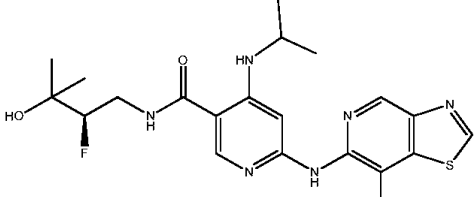
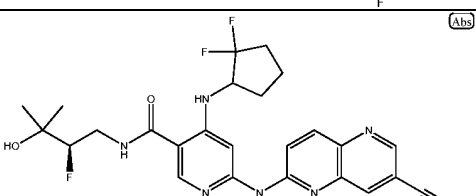
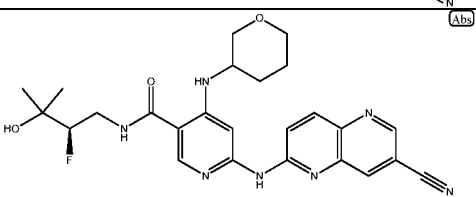
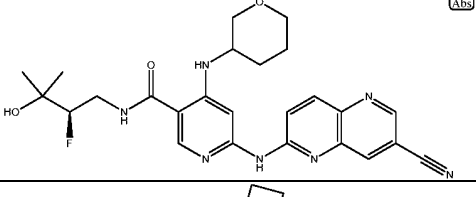
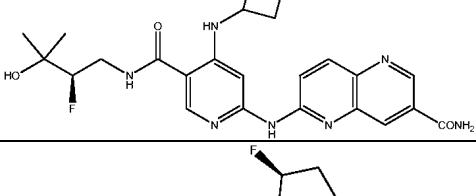
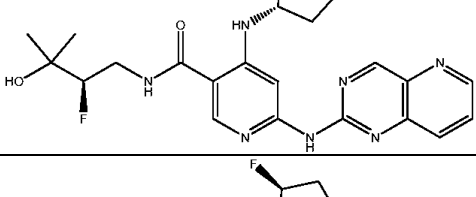
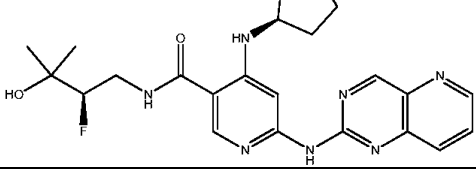
405		5,79	E	471,2
406		6,17	E	513,8
407		6,23	E	513,8
408		5,64	E	478,2
409		5,88	E	478,2
410		5,89	E	478,6
411		6,10	E	496,2
412		6,09	E	496,2

413		6,41	E	496,2
414		1,45	G	533,2
415		1,12	O	415,1
416		9,58	K	501,0 (M-H)
417		5,30	A	493,2
418		5,94	A	492,6
419		2,00	g	512,2
420		6,14	E	481,2

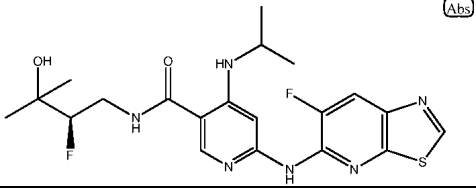
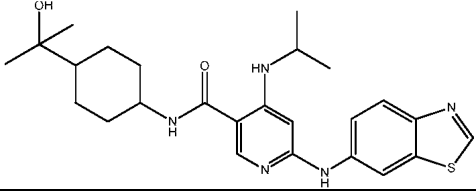
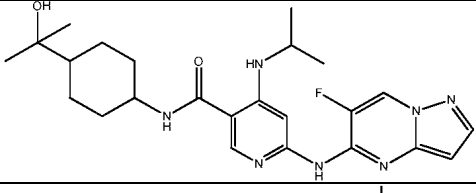
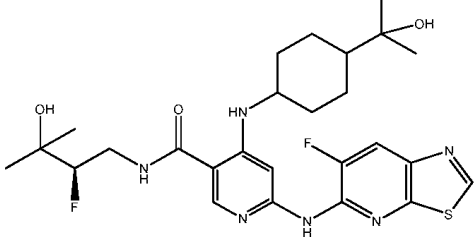
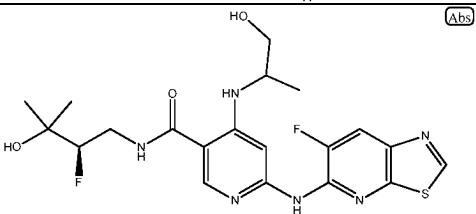
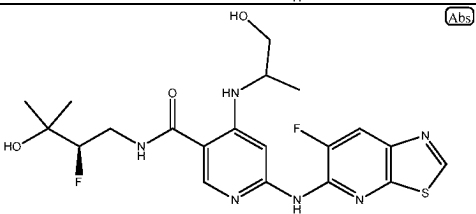
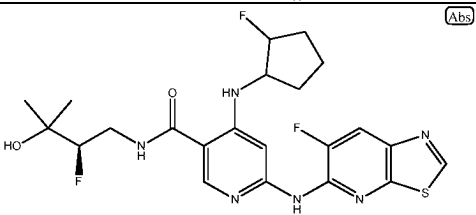
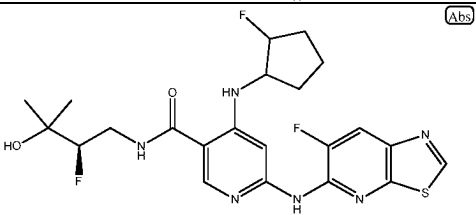
421	 (Abs)	5,25	E	515,2
422	 (Abs)	5,04	E	476,0
423	 (Abs)	8,55	K	450,2
424	 (Abs)	6,64	A	484,2 (M-H)
425	 (Abs)	6,49	E	468,9
426	 (Abs)	0,97	O	473,2 (M+Na)
427	 (Abs)	5,96	B	445,2
428	 (Abs)	5,53	B	487,2
429	 (Abs)	6,92	A	443,5

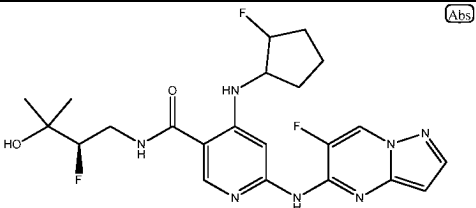
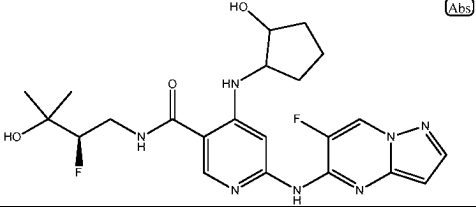
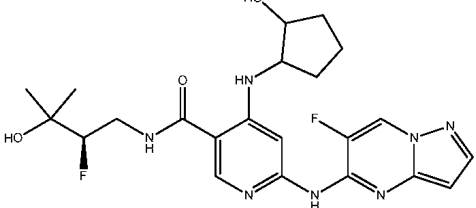
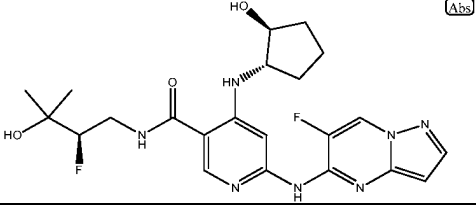
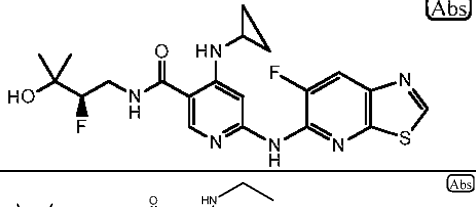
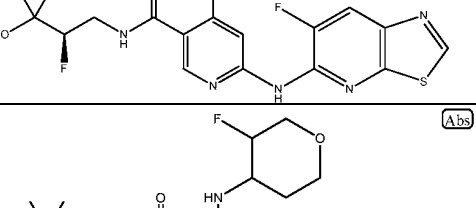
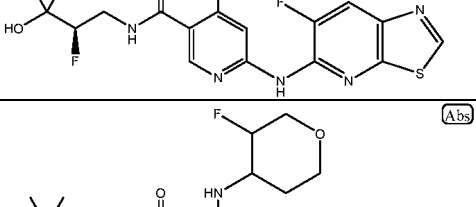
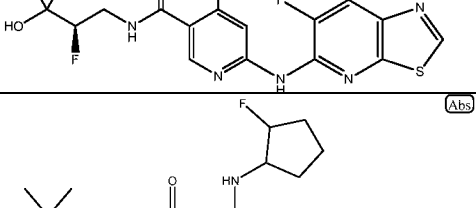
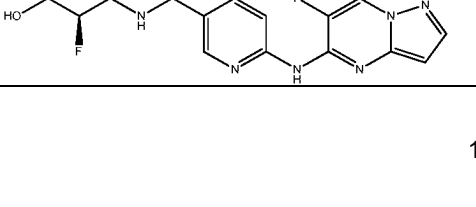
ES 2 616 812 T3

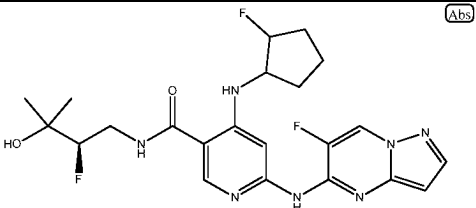
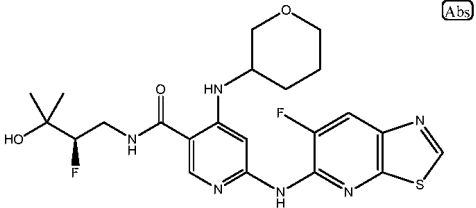
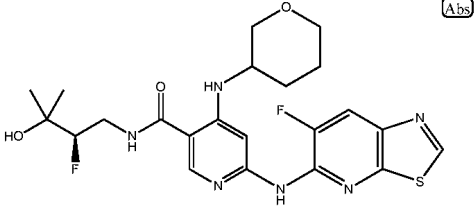
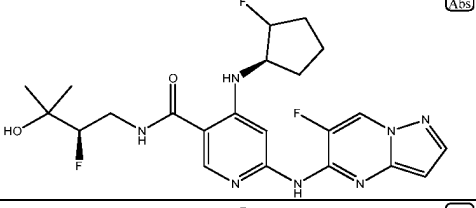
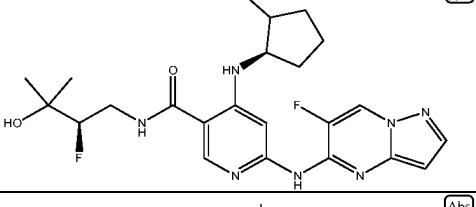
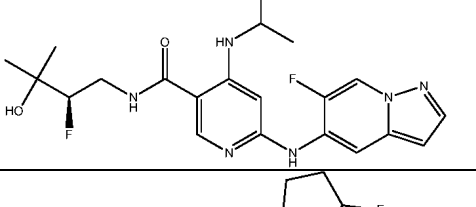
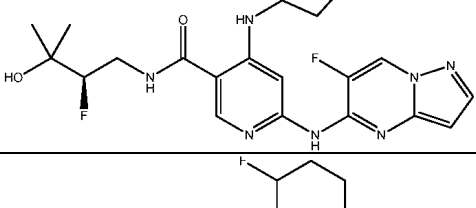
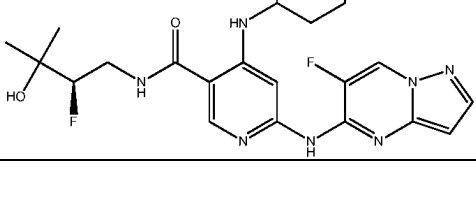
430		11,69	A, grad de 18 min	469,2
431		9,62	K	468,6
432		9,64	K	468,6
433		9,27	C	513,7
434		1,29	G	413
435		6,41	B	495,2
436		5,06	B	494,2
437		5,77	E	429,2 (M-H)

438		10,11	K	486,7
439		10,08	K	486,7
440		6,69	A	450,6
441		9,27	C	513,7
442		8,51	C	493,7
443		8,52	C	493,7
444		5,05	B	481,7
445		1,26	G	472,3
446		1,2	G	472,2

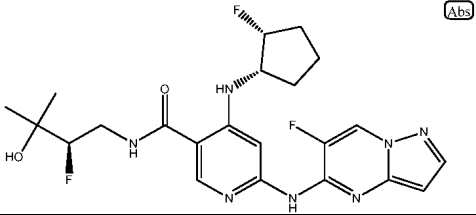
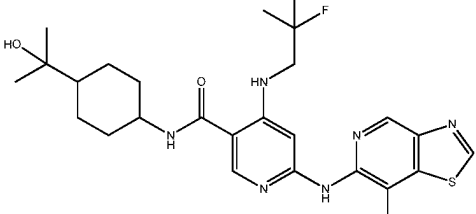
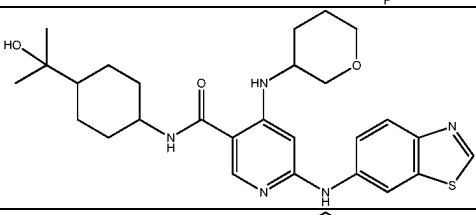
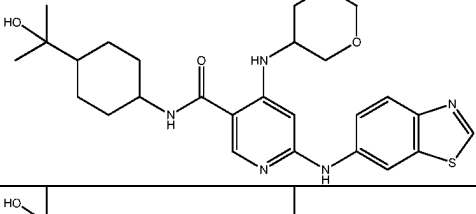
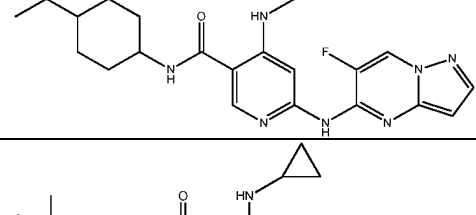
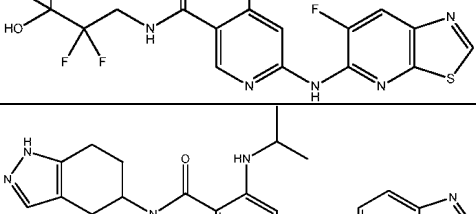
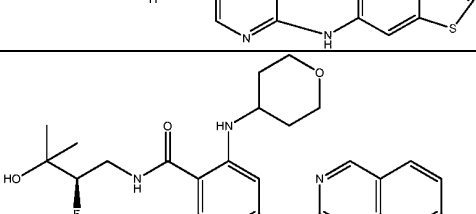
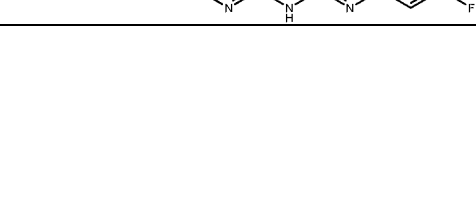
447		1,12	L	472,1
448		1,14	L	472,2
449		7,29	A	440,1
450		11,04	K	450,2
451		5,62	E	450,2
452		6,87	A	490,2
453		5,37	B	533
454		6,08	E	482,2

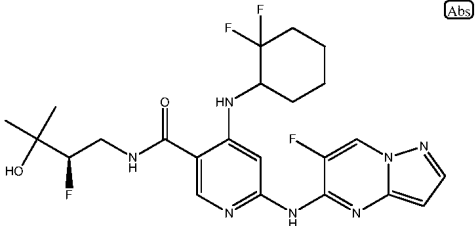
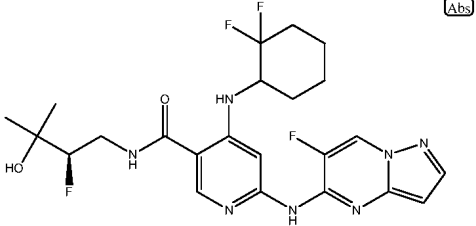
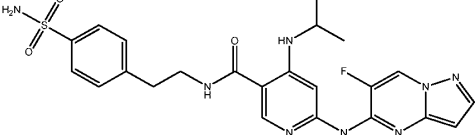
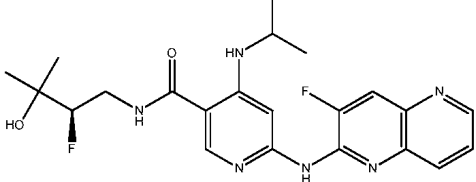
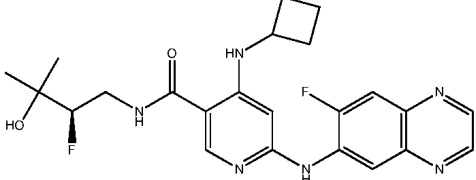
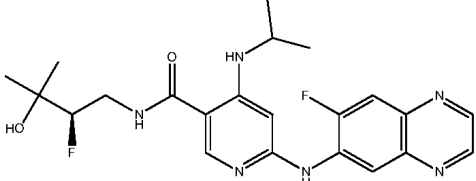
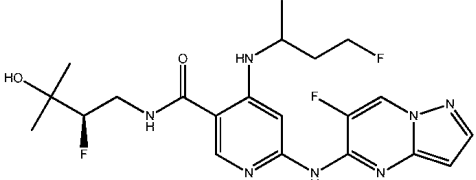
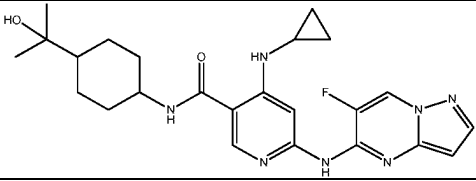
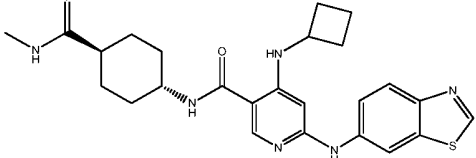
455		5,66	E	451,2
456		7,13	A	468,3
457		6,75	A	470,3
458		5,74	E	530,3
459		10,17	A, grad de 12 min	467,2
460		9,94	A	467,2
461		6,31	B	495,2
462		6,29	B	495,2

463		12,92	A, grad de 18 min	478,2
464		10,60	A, grad de 18 min	476,2
465		5,58	A	476,2
466		5,54	A	476,2
467		5,68	E	449,2
468		5,51	E	437,2
469		10,62	K,	511,5
470		10,63	K	511,5
471		7,46	A	476,0 (M-H)

472		7,45	A	476,0 (M-H)
473		6,25	A	493,5
474		6,25	A	493,5
475		6,08	B	496,2
476		6,08	B	496,2
477		6,42	A	433,2
478		6,19	A	478,2
479		7,12	A	492,2

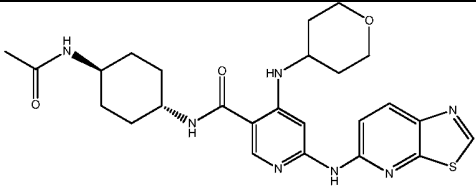
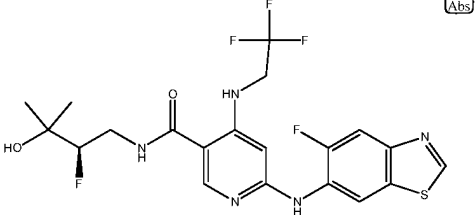
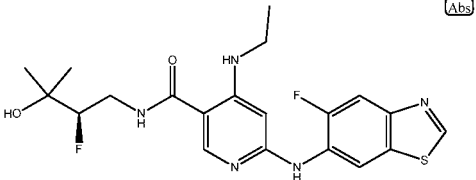
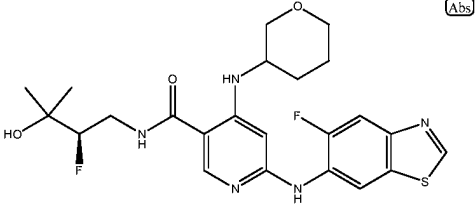
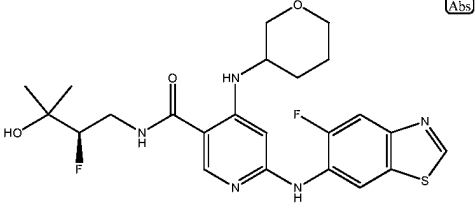
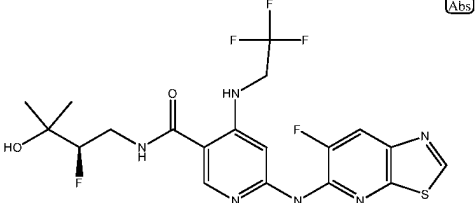
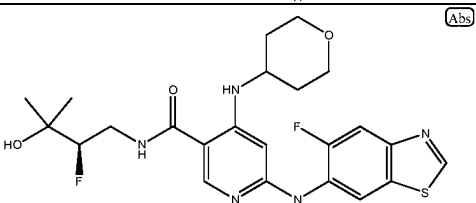
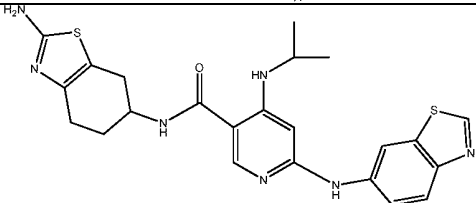
480		7,59	A	451,6
481		6,23	B	508,2
482		10,6	B	472,6
483		6,24	E	467,2 (M-H)
484		9,47	A, grad de 18 min	461,2
485		10,49	B, grad de 23 min	443,0
486		6,17	E	502,7
487		5,98	B	429,0

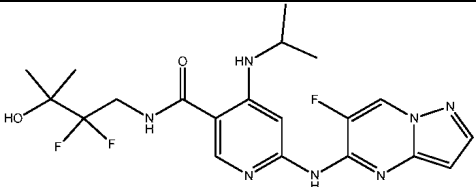
488		6,81	A	478
489		7,66	A	519,3
490		6,93	A	510,9
491		6,94	A	510,8
492		6,45	A	456,6
493		6,72	A	467,4
494		1,35	G	(M+)
495		1,43	G	487,2

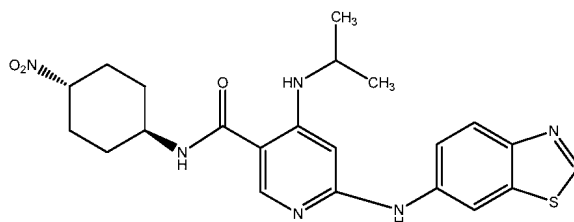
496		7,26	A	510,6
497		7,26	A	510,6
498		6,77	A	512
499		11,94	A	444
500		6,67	A	456,9
501		1,45	F	445,0
502		5,60	B	466,4
503		7,00	A	483,2 (M-H)
504		1,39	G	479,2

505		1,31	G	547,3 (M+Na)
506		1,34	G	507,1
507		1,02	O	450,2
508		1,32	G	467,1
509		1,22	G	511,5
510		1,11	G	510,3
511		1,23	G	527,2
512		5,63	A	469,2
513		1,0	O	511,1

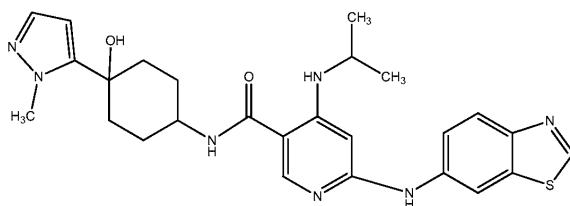
ES 2 616 812 T3

514		1,01	O	510,1
515		6,71	A	490,0
516		6,25	A	436,2
517		6,04	A	492,2
518		6,13	A	492,2
519		6,57	A	491,0
520		5,42	B	492,4
521		1,45	G	480,5

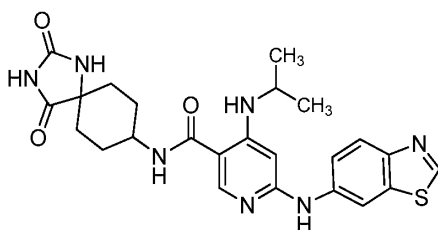
522		6,59	A	452,2
-----	---	------	---	-------

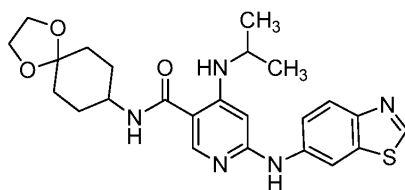
Ejemplo 523

5 Ácido 6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotínico (0,055 g, 0,166 mmol), trans-4-nitrociclohexanamina, HCl (0,030 g, 0,166 mmol) y Base de Hunig (0,290 ml, 1,661 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml) y a esta mezcla se añadió PiBOP (0,190 g, 0,365 mmol). La mezcla se agitó a TA y se monitorizó por CLEM. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por CL/EM preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para producir 8,3 mg (11 %) de 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)-N-((trans)-4-nitrociclohexil)nicotinamida. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85-9,18 (m, 1H), 8,65-8,22 (m, 3H), 8,09-7,91 (m, 1H), 7,52 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,83-4,54 (m, 1H), 3,98-3,55 (m, 1H), 2,30 (d, J=11,4 Hz, 2H), 2,00-1,69 (m, 4H), 1,64-1,38 (m, 2H), 1,20 (d, J=6,1 Hz, 6H). Tr HPLC 1,87 min, condiciones G, respectivamente. CLEM 455,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 524

20 4-Amino-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol, HCl (79 mg, 0,339 mmol) se añadió a una mezcla de ácido 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotínico (111 mg, 0,34 mmol) y Base de Hunig (0,592 ml, 3,39 mmol) en DMF (3 ml) y a esta mezcla se añadió PiBOP (388 mg, 0,746 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta y se monitorizó por CLEM. El día siguiente, la reacción se trató añadiendo EtOAc, lavando con NaOH 1 N (3x), salmuera (1x), secando (sulfato sódico) y retirando el disolvente al vacío para producir un aceite marrón. La mezcla bruta se purificó por CL/EM preparativa aislándose el aislado 02 en primer lugar seguido de la repurificación que recogió el aislado 1 impuro. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para producir los isómeros regioisoméricos 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-N-(4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida. Los pesos de los aislados 1 y 2 fueron 39,0 (23 %) y 5,6 mg (3 %), respectivamente. RMN ¹H aislado 1 (500 MHz, DMSO-d₆) δ (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,26 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,77 (s a, 1H), 3,64-3,51 (m, 1H), 3,17 (d, J=4,7 Hz, 1H), 2,03 (d, J=11,1 Hz, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 4H), 1,20 (d, J=6,4 Hz, 6H). tr HPLC aislado 1, 1,60 min, condiciones G. CLEM 506,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 525

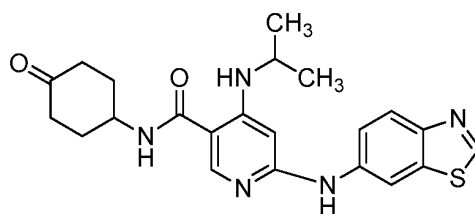


Etapa 1. ácido 6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotínico (0,066 g, 0,2 mmol), 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-amina (0,031 g, 0,200 mmol), y Base de Hunig (0,175 ml, 1,000 mmol) se disolvieron en DMF. A esta solución se añadió después PiBOP (0,104 g, 0,200 mmol) y los contenidos se agitaron a TA. La reacción se monitorizó por CLEM. Después de 2h, la reacción se inactivó con agua, y se añadió acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaOH 1,000 N (3x), salmuera (1x), la capa orgánica se secó (sulfato sódico), y el disolvente se retiró al vacío para rendir 0,158 g de 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)-N-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)nicotinamida como un aceite marrón. CLEM 468,3 (M+H)⁺.

Etapa 2. 6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)-N-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)nicotinamida (0,094 g, 0,2 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2 ml). A esta solución se añadió HCl 1 N (2,000 ml, 2,000 mmol). Los contenidos se agitaron a TA. Después de una hora, CLEM detectó producto. El día siguiente, la reacción se trató añadiendo 2 ml de NaOH 1,0 N seguido de EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío para producir un aceite marrón. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida en 1:1 hexanos/EtOAc hasta 100 % EtOAc. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se retiró al vacío para rendir 0,0784 g de 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)-N-(4-oxociclohexil)nicotinamida como una goma marrón. CLEM 424,3 (M+H)⁺.

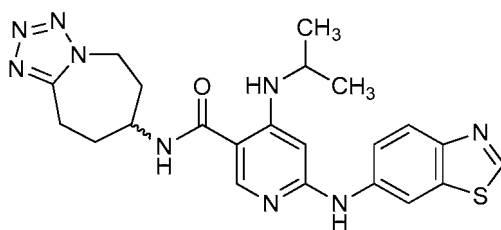
Etapa 3: 6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)-N-(4-oxociclohexil)nicotinamida (0,0784 g, 0,185 mmol), se suspendió en EtOH (1 ml). Se disolvieron ácido carbónico, sal de amonio (0,231 g, 2,406 mmol) (carbonato amónico) y cianuro potásico (0,030 g, 0,463 mmol) en agua (1 ml). Las dos mezclas se combinaron y se agitaron en un vial tapado de teflón de 20 dram equipado con una barra de agitación magnética a 80 °C durante 2,5 horas. La reacción se monitorizó por CLEM: 494,3 (M+H)⁺. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla y el material insoluble se filtró. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2x), se secó (sulfato sódico), y el disolvente se retiró al vacío para producir un sólido rosa. La mezcla bruta se purificó por CL/EM preparativa (Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para rendir los aislados regioisoméricos E- o Z-6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4,5]decan-8-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida. Los pesos de los aislados 1 y 2 fueron 11,0 (11 %) y 3,4 mg (4 %), respectivamente. RMN ¹H aislado 2 (500MHz, 1:1 cloroformo-d : metanol-d₄) δ 9,19 (s, 1H), 8,22-8,11 (m, 2H), 7,98 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,03-3,89 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 1H), 2,15-1,91 (m, 4H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H), 1,26 (d, J=6,4 Hz, 6H), tr HPLC aislado 2: 1,17 min, condiciones O. CLEM aislado 2, 494,2 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 526



Ácido 6-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotínico (0,318 g, 0,969 mmol), 4-aminociclohexanona, HCl (0,1450 g, 0,969 mmol) y Base de Hunig (1,693 ml, 9,69 mmol) se disolvieron en DMF (9 ml) y a esta mezcla se añadió PiBOP (0,555 g, 1,066 mmol). La mezcla se agitó a TA. El día siguiente, el producto se detectó por CLEM y la reacción se trató añadiendo EtOAc, lavando la mezcla orgánica con NaOH 1 N (3x), y salmuera (1x). La capa orgánica se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío para rendir 0,557 g de un sólido amarillo. El producto bruto se cromatografió ultrarrápido sobre gel de sílice en 100 % de EtOAc para rendir 0,272 g (64 %) de 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)-N-(4-oxociclohexil)nicotinamida como un vidrio blanquecino. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,70 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,20 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,33-4,17 (m, 1H), 3,71-3,51 (m, 1H), 2,49-2,42 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 2H), 2,08 (dd, J=12,8, 4,2 Hz, 2H), 1,86-1,71 (m, 2H), 1,22 (d, J=6,2 Hz, 6H). CLEM 424,2 (M+H)⁺, R_f (100 % EtOAc) = 0,2.

50 Ejemplo 527



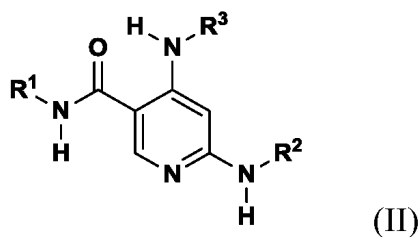
5 6-(Benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)-N-(4-oxociclohexil)nicotinamida (0,020 g, 0,047 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y a esto se añadió azida sódica (9,21 mg, 0,142 mmol) y en última instancia tetracloruro de silicio (5,42 ml, 0,047 mmol). Los contenidos se agitaron a ta durante toda la noche detrás de un escudo contra explosiones. El día siguiente, CLEM detecta el producto junto con el material de partida y varios picos distintos. La agitación durante otro día más rindió esencialmente un producto de pico por CLEM. La reacción se tomó en EtOAc y se lavó con agua (1x) La capa orgánica se evaporó, el producto bruto se purificó por CL/EM preparativa y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para

10 rendir 1,5 mg (7 %) de 6-(benzo[d]thiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepin-7-il)nicotinamida. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d) δ 9,25 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,68 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,02-7,85 (m, 2H), 7,56 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,91-4,79 (m, 1H), 4,51-4,39 (m, 1H), 4,32-4,23 (m, 1H), 3,58 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,18 (d, J=9,7 Hz, 1H), 2,08 (dt, J=6,9, 3,4 Hz, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,57 (dd, J=12,1, 1,8 Hz, 1H), 1,22 (d, J=6,1 Hz, 6H). CLEM 464,2 (M+H)⁺. Tr

15 HPLC 1,06 min, condiciones O, CLEM 463,8 (M+H)⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (II)



5

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

R¹ es:

10

(a) hidroxialquilo C₂₋₃ sustituido con cero a 4 R^{1a} en donde R^{1a} se selecciona independientemente de F, Cl, -OH, -CHF₂, -CN, -CF₃, -OCH₃ y ciclopropilo;

(b) alquilo C₄₋₈ sustituido con cero a 7 R^{1a} en donde R^{1a} se selecciona independientemente de F, Cl, -OH, -CHF₂, -CF₃, -CN, -OCH₃ y ciclopropilo;

15

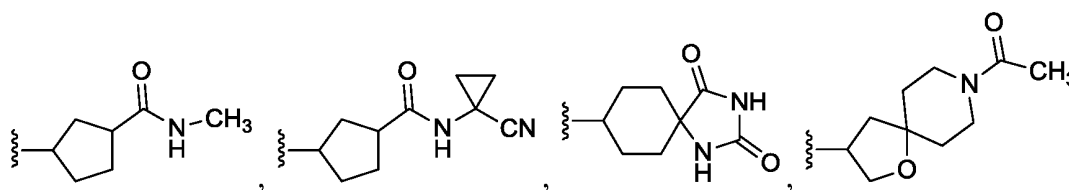
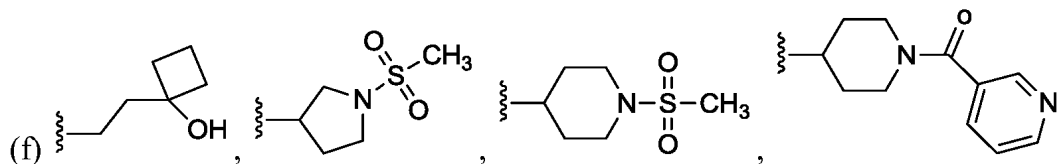
(c) -(CH₂)₂₋₄NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)O(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁N(alquilo C₁₋₄)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁(cicloalquilo C₃₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁(fluorocicloalquilo C₃₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(hidroxialquilo C₁₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)N(alquilo C₁₋₃)(fenilo) o -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁R en donde R es fenilo, morfolinilo, pirrolidinilo, triazolilo o tetrahidropiranilo;

20

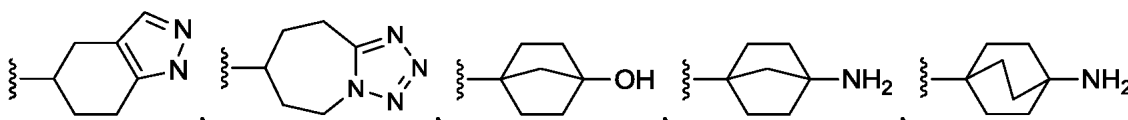
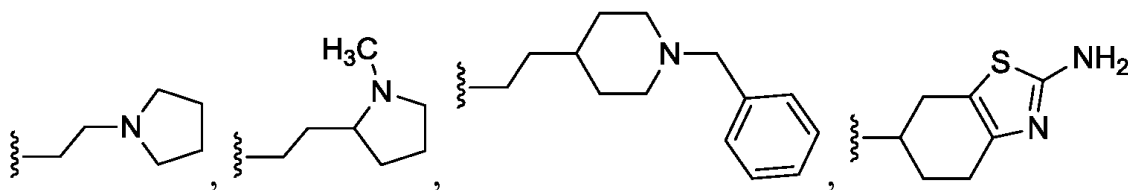
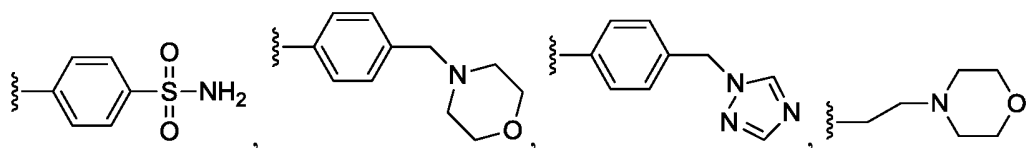
(d) ciclohexilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de -OH, -OCH₃, =O, -NH₂, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -NHS(O)₂CH₃, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH(hidroxialquilo C₁₋₆), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)NH(cianocicloalquilo C₃₋₆), -NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)(piridinilo), -NHC(O)(morfolinilo), -NHC(O)(hidroxi biciclo[2.2.1]heptanilo), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄) y metil pirazolilo; o

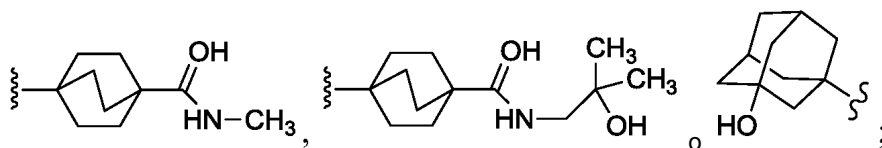
25

(e) -(CH₂)₂(fenilo) en donde dicho fenilo está sustituido con -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃) o -S(O)₂NH₂; o



30

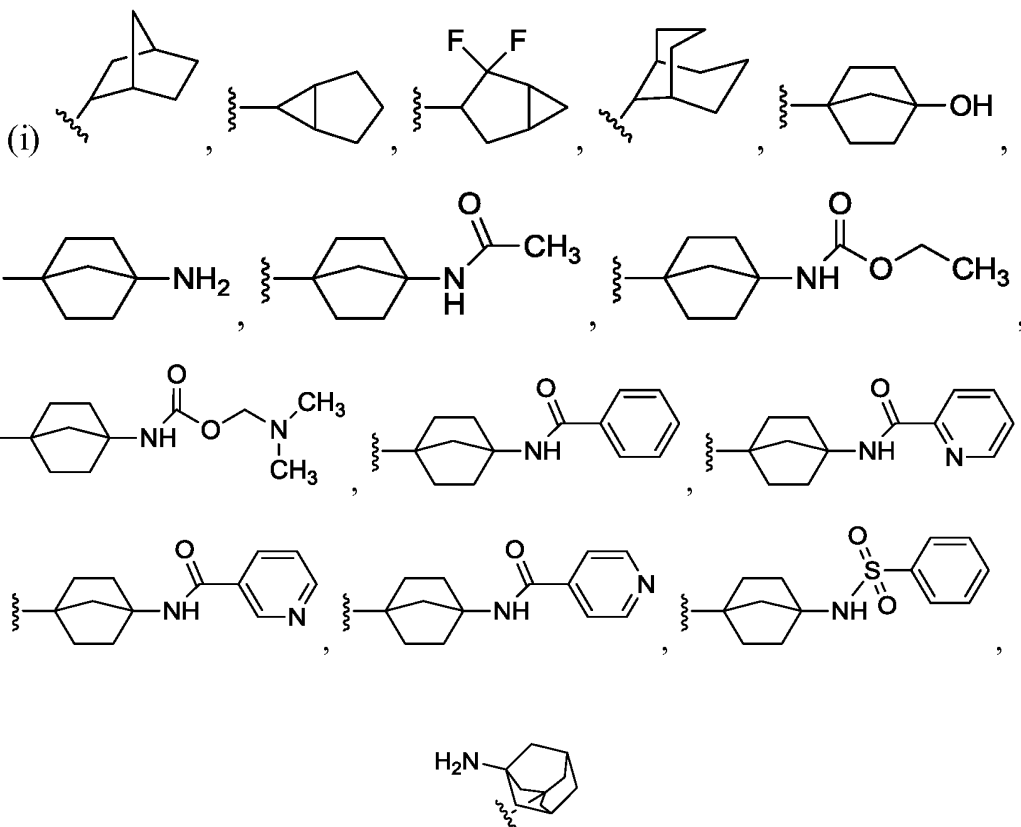




5 R^2 es benzoaxazolilo, pirazolopiridinilo, pirrolpiridinilo, benzotiazolilo, tiazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, benzoaxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,5-naftiridinilo, piridopirazinilo o piridopirimidinilo, cada uno sustituido con cero a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, $-CH_3$, $-CN$, $-NH_2$, $-OCH_3$, $=O$ y $-C(O)NH_2$;

R^3 es:

- 10 (a) alquilo C_{2-6} o fluoroalquilo C_{2-6} ;
 (b) alquilo C_{1-3} sustituido con 1 a 2 ciclopropilos;
 (c) alquilo C_{1-3} sustituido con fenilo, tetrahydrofuranilo o morfolinilo;
 (d) hidroxialquilo C_{2-6} sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados de F, fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo y diclorofenilo;
 15 (e) $-(CH_2)_{0-2}$ (cicloalquilo C_{3-7}) sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de F, $-OH$, hidroxialquilo C_{1-3} , $-CF_2H$, $-NH_2$ y $-C(O)OCH_2CH_3$;
 (f) tetrahidropirranilo o tetrahidrotiopianilo sustituido con cero a 1 sustituyente seleccionado de F y $-CH_3$;
 (g) $-(CH_2)_{0-2}$ fenilo en donde dicho fenilo está sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de F, Cl, alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo, $-OH$, $-O$ (alquilo C_{1-3}), $-OCF_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-3}), $-C(O)NH$ (fluoroalquilo C_{1-3}), $-C(O)NH$ (hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)NH$ (cicloalquilo C_{3-5}), $-C(O)N$ (alquilo C_{1-3}) $_2$, $-S(O)_2CH_3$ y pirazolilo;
 20 (h) tiazolilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de hidroxialquilo C_{1-3} ; o



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

40 R^1 es:

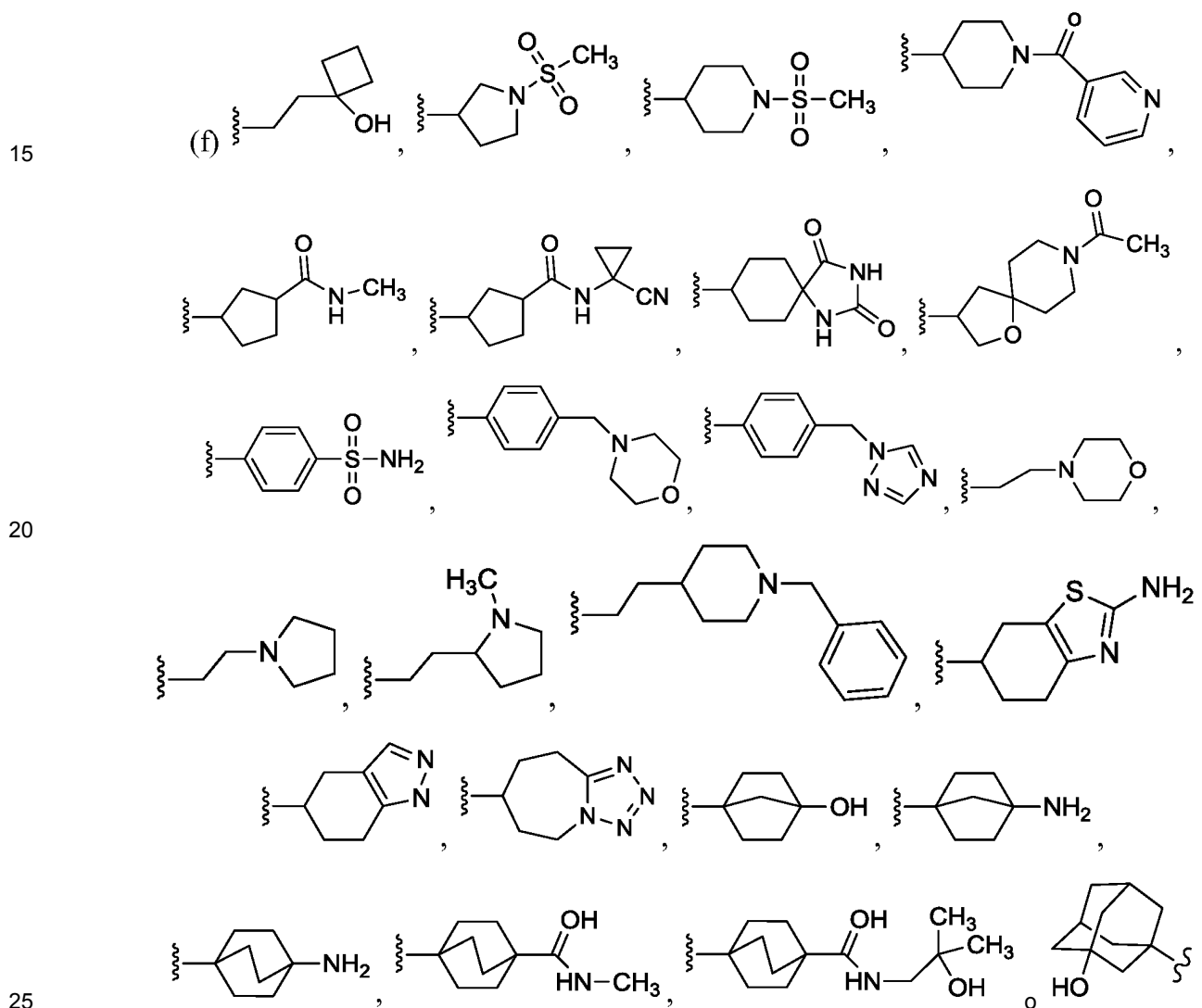
- (a) hidroxipropilo sustituido con cero a 3 R^{1a} en donde R^{1a} se selecciona independientemente de F, $-CF_3$ y ciclopropilo;

(b) alquilo C₄₋₈ sustituido con cero a 5 R^{1a} en donde R^{1a} se selecciona independientemente de F, Cl, -OH, -CHF₂, -CF₃, -CN, -OCH₃ y ciclopropilo;

(c) -(CH₂)₂₋₄NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)O(alquilo C₁₋₃), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁NH(alquilo C₁₋₃), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁N(alquilo C₁₋₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁(cicloalquilo C₃₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁(fluorocicloalquilo C₃₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(hidroxialquilo C₁₋₆), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)N(CH₃)(fenilo) o (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁R en donde R es fenilo, morfolinilo, pirrolidinilo, triazolilo o tetrahidropiranilo;

(d) ciclohexilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de -OH, -OCH₃, =O, -NH₂, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, -NHS(O)₂CH₃, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₂), -C(O)NH(hidroxialquilo C₁₋₄), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)NH(cianocicloalquilo C₃₋₄), -NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)(piridinilo), -NHC(O)(morfolinilo), -NHC(O)(hidroxi biciclo[2.2.1]heptanilo), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄) y metil pirazolilo;

(e) -(CH₂)₂(fenilo) en donde dicho fenilo está sustituido con -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃) o -S(O)₂NH₂; o -CH₂(fenilo) o



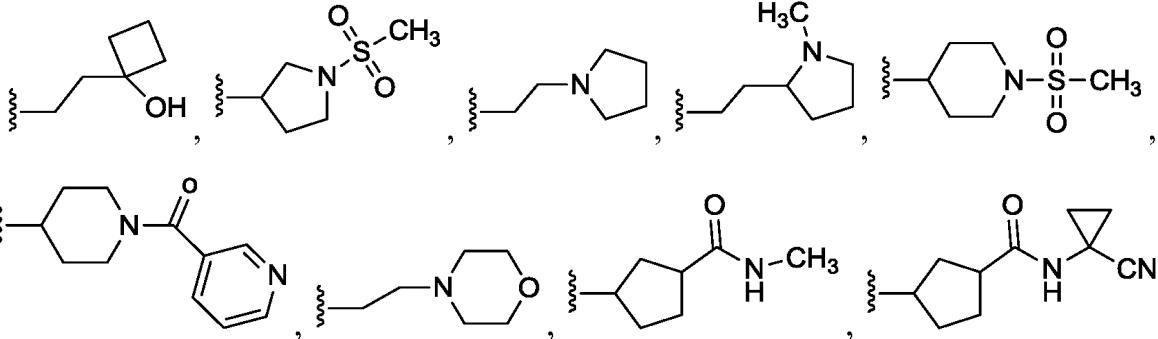
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R¹
 es: -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHFCH₂OH, -CH₂CHFCH(CH(CH₃)₂)OH, -CH₂CHFCH(ciclopropil)OH, -CH₂CHFCH(CH₃)OH, -CH₂CHFCH(ciclopropil)(CF₃)OH, -CH₂CHFCH(CH₃)₂OH, -CH₂CHFCH(CH₃)(CH₂CH₃)OH, -CH₂CHFCH(CH₃)(CH₂CH₃)₂OH, -CH₂CHFCH(CH₃)(CF₃)OH, -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH, -(CH₂)₂NHC(O)CH₃, -(CH₂)₃NHC(O)CH₃, -(CH₂)₄NHC(O)CH₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)OCH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)OC(CH₃)₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂N(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)NHCH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(ciclopropilo), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(3-fluorocyclopentyl), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(3,3-difluorocyclopentyl), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(morfolinilo), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(fenilo), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(pirrolidinilo),

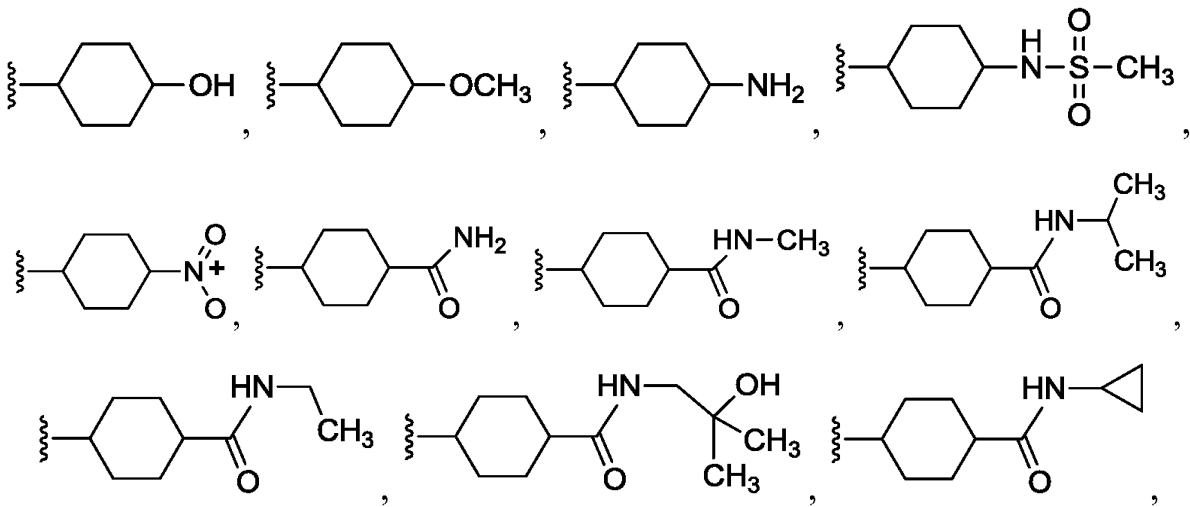
(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂(tetrahidropiraniolo),
 (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂(triazolilo),
 (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₄C(CH₃)₂OH, -

-(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂(2,2-difluorociclohexilo),
 -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₃C(CH₃)₂OH, -
 -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)N(CH₃)(fenilo),

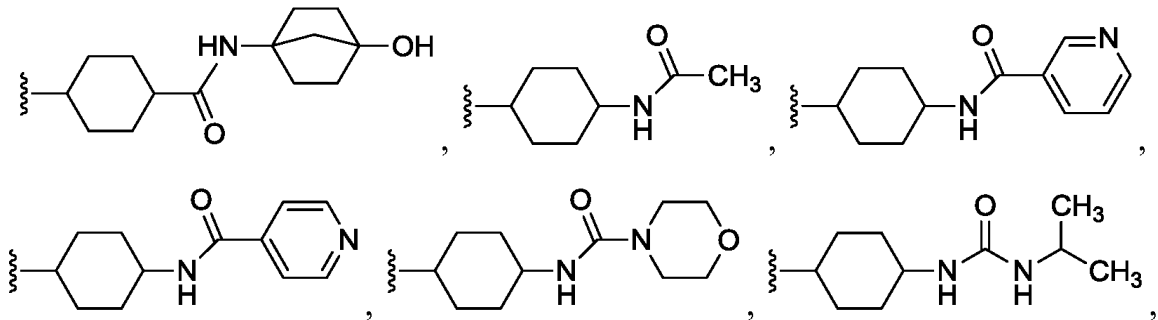
5



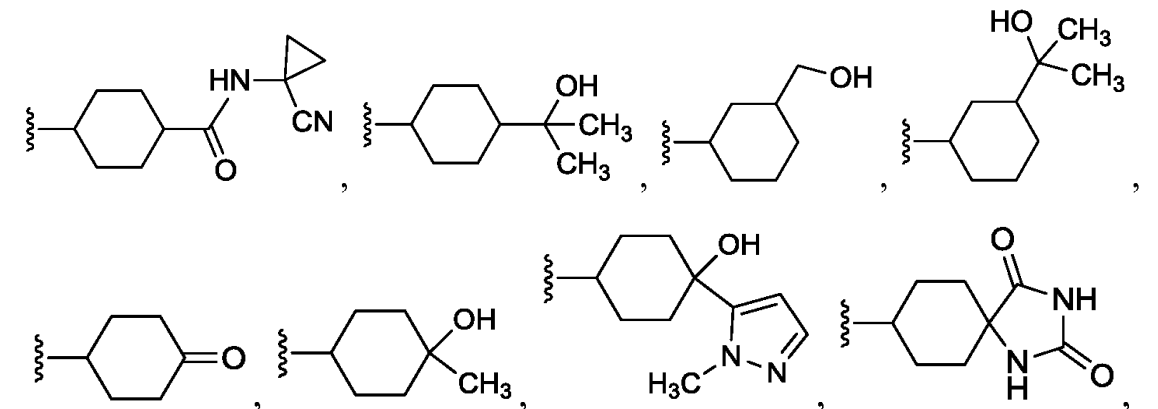
10

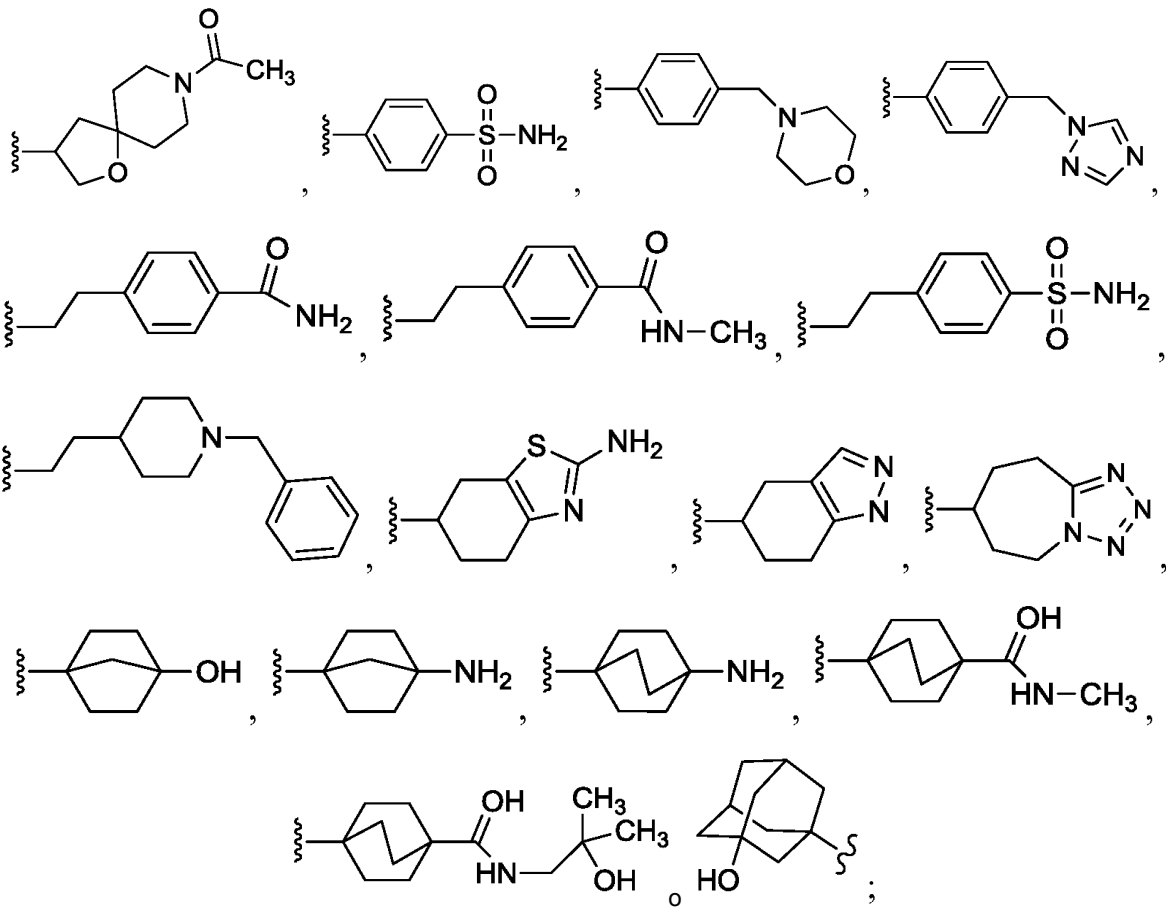


15



20

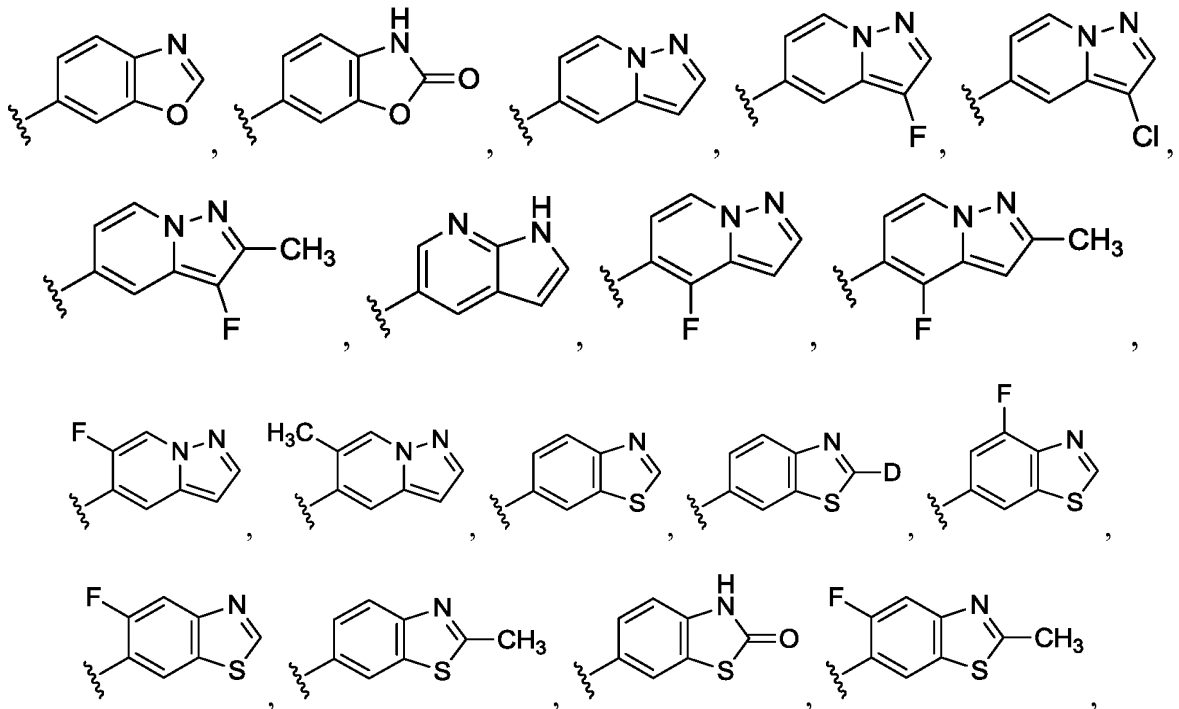




5

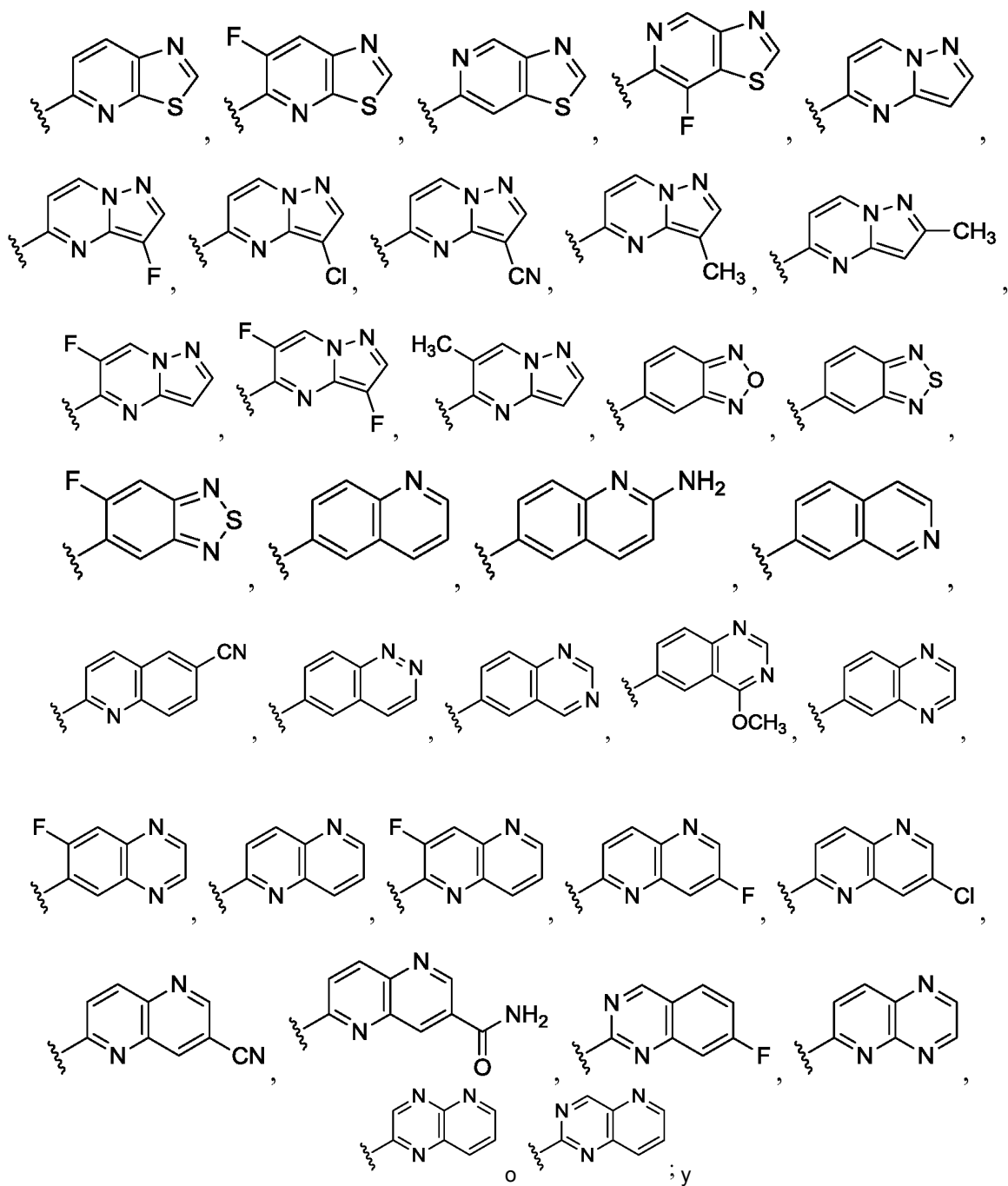
10

R² es:

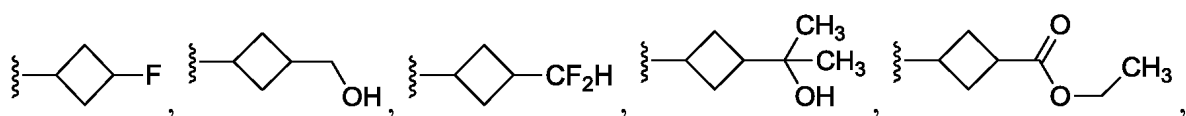


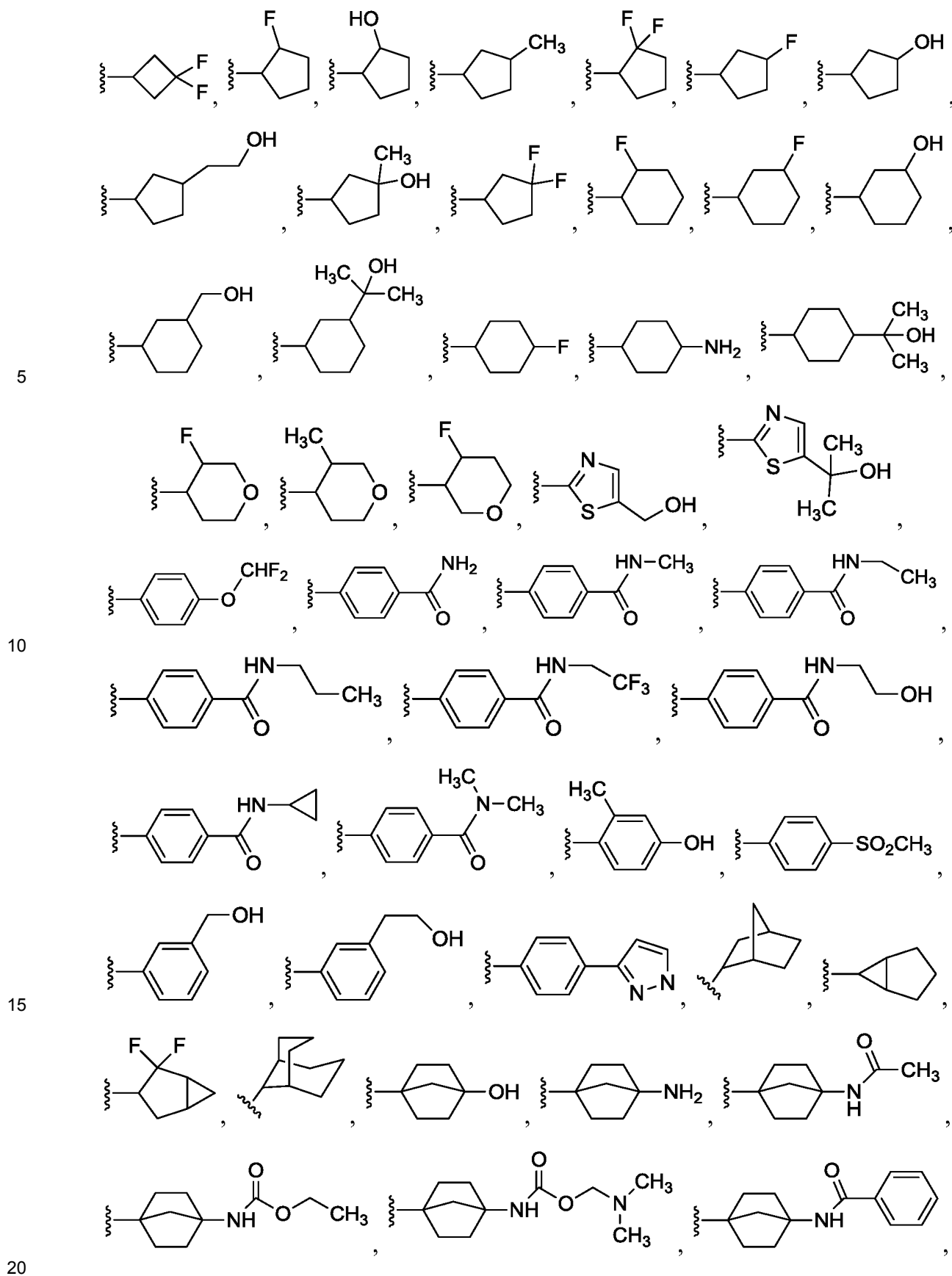
15

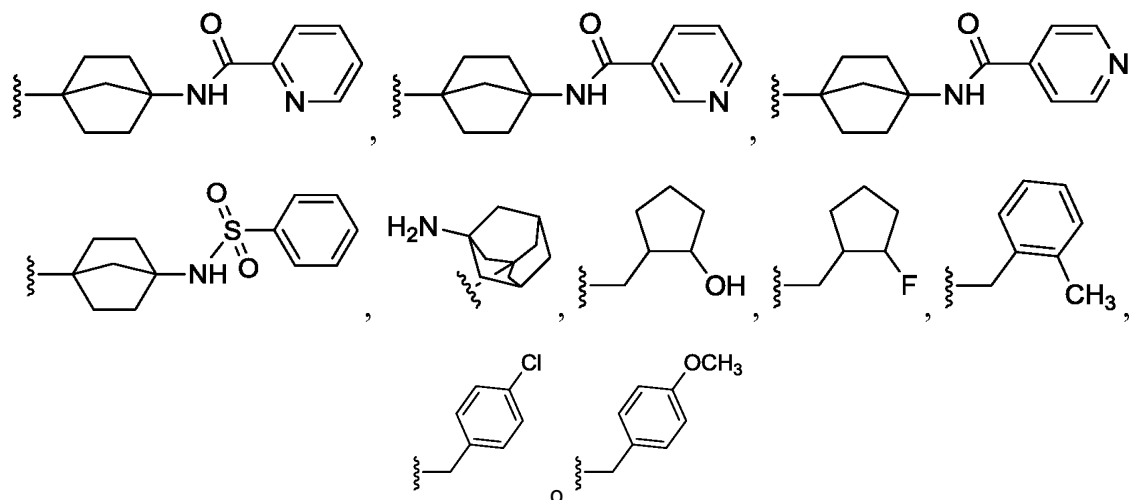
20



R³ es alquilo C₂₋₅, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHFCH₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH(CH₃)CF₃, CH₂CF(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₂F, -CH(CH₃)(ciclopropilo), -CH(ciclopropilo)₂, -CH₂(ciclopropilo), -CH₂(tetrahidrofurano), -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -(CH₂)₂(ciclopropilo), cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidropirano, tetrahidropirano, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH(fenil)CH₂OH, -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH, -CH(fenil)CH(OH)CH₂OH, -CH(3-fluorofenil)CH(OH)CH₂OH, -CH(3,5-difluorofenil)CH(OH)CH₂OH, -CH(2,5-difluorofenil)CH(OH)CH₂OH, -CH(3,5-diclorofenil)CH(OH)CH₂OH, -(CH₂)₂(morfolinilo), -(CH₂)₂(fenilo),







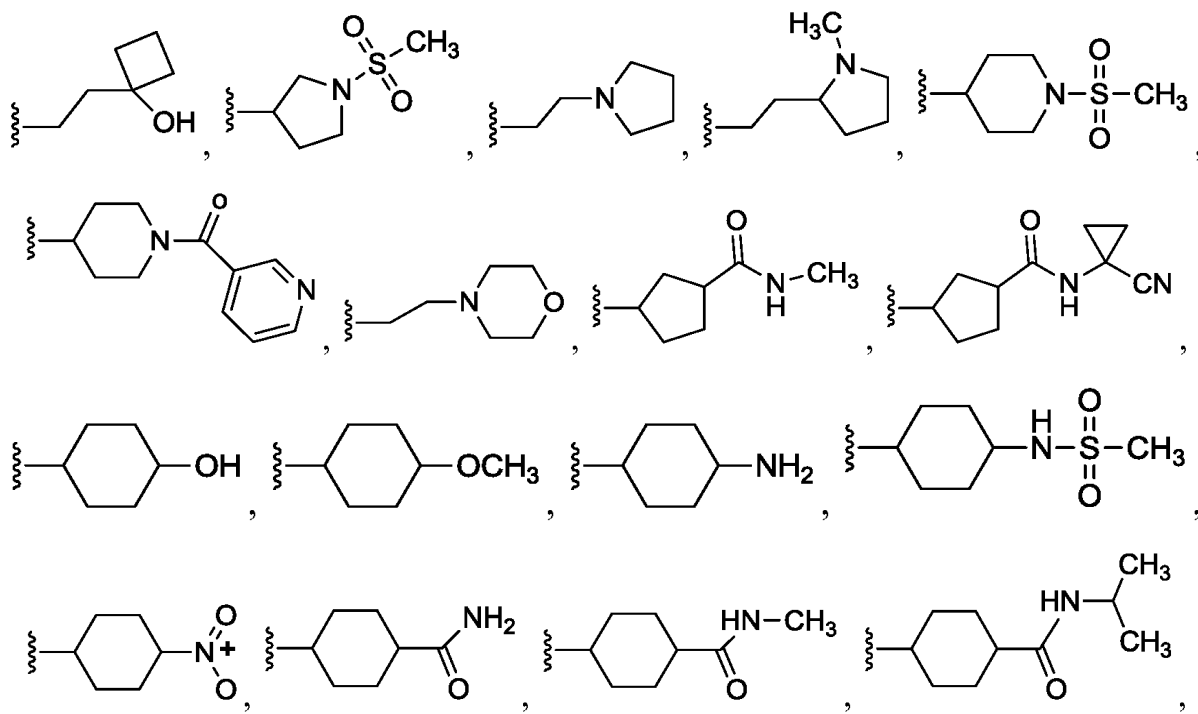
5

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹

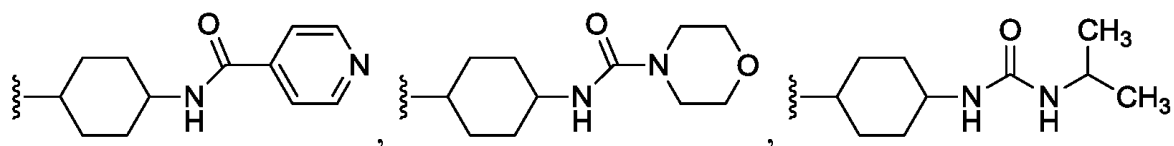
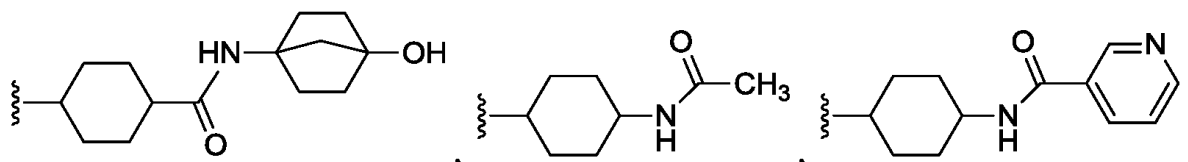
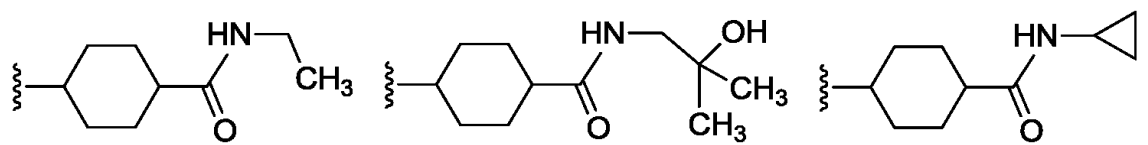
- 10 es -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHFCH₂OH, -CH₂CHFCH(CH(CH₃)₂)OH, -
 CH₂CHFCH(ciclopropil)OH, -CH₂CHFCH(CH₃)OH, -CH₂CHFCH(ciclopropil)(CF₃)OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -
 CH₂CHFC(CH₃)(CH₂CH₃)OH, -CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(CH₃)(CF₃)OH, -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH, -
 (CH₂)₂NHC(O)CH₃, -(CH₂)₃NHC(O)CH₃, -(CH₂)₄NHC(O)CH₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)O
 CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)OC(CH₃)₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂N(CH₃)₂, -
 (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)NHCH(CH₃)₂, (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(ciclopropilo), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(3-
 15 fluorociclopentilo), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(3,3-difluorociclopentilo), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(morfolinilo), -
 (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(fenilo), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(pirrolidinilo), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂(tetrahidropirranilo), -
 (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂(2,2-difluorociclohexilo), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂(triazolilo), -
 (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₃C(CH₃)₂OH, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₄C(CH₃)₂OH, o -
 (CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)N(CH₃)(fenilo).

20

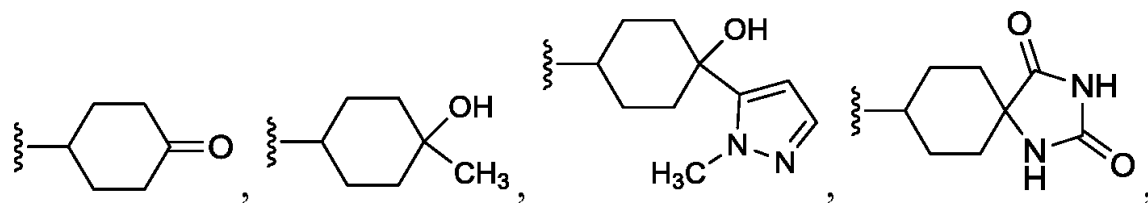
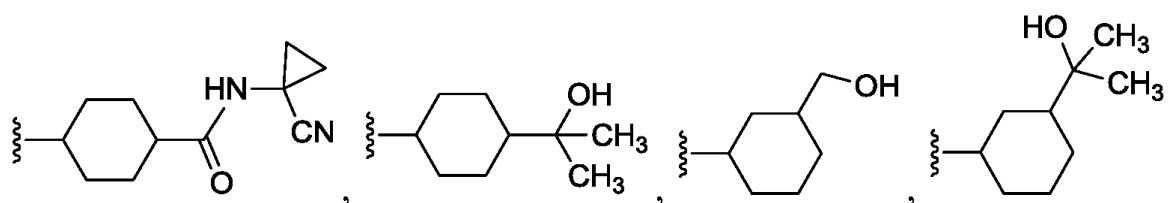
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es:



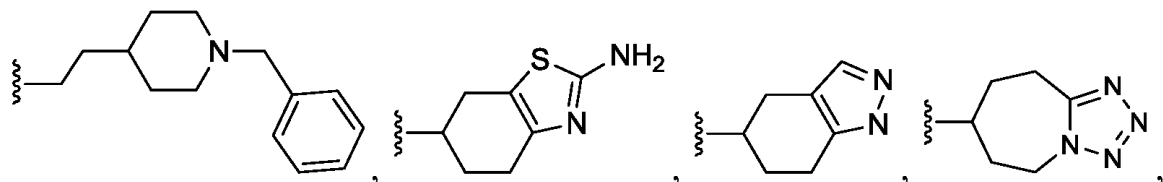
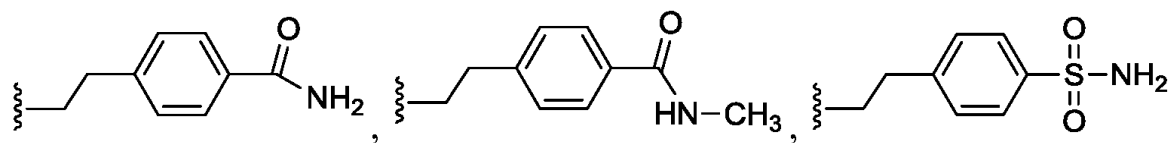
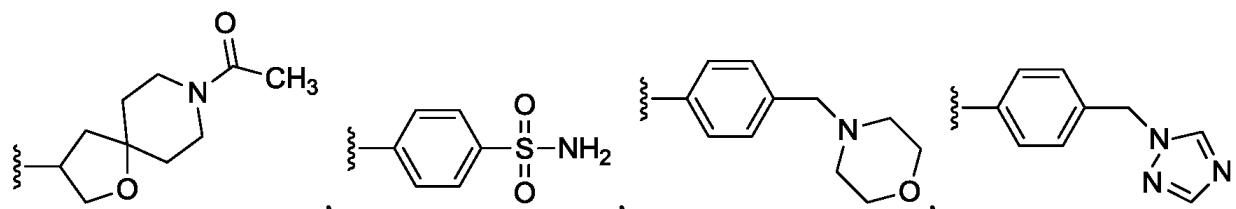
30



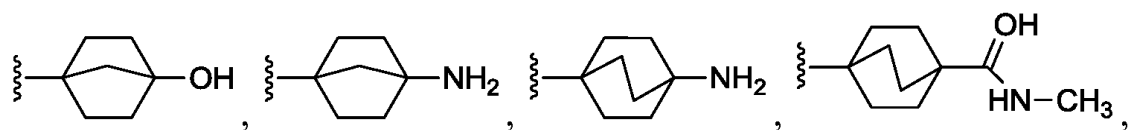
5

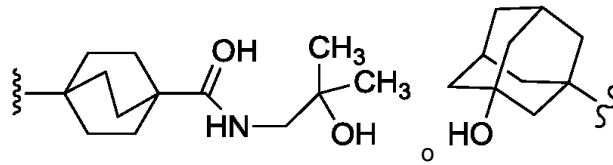


10



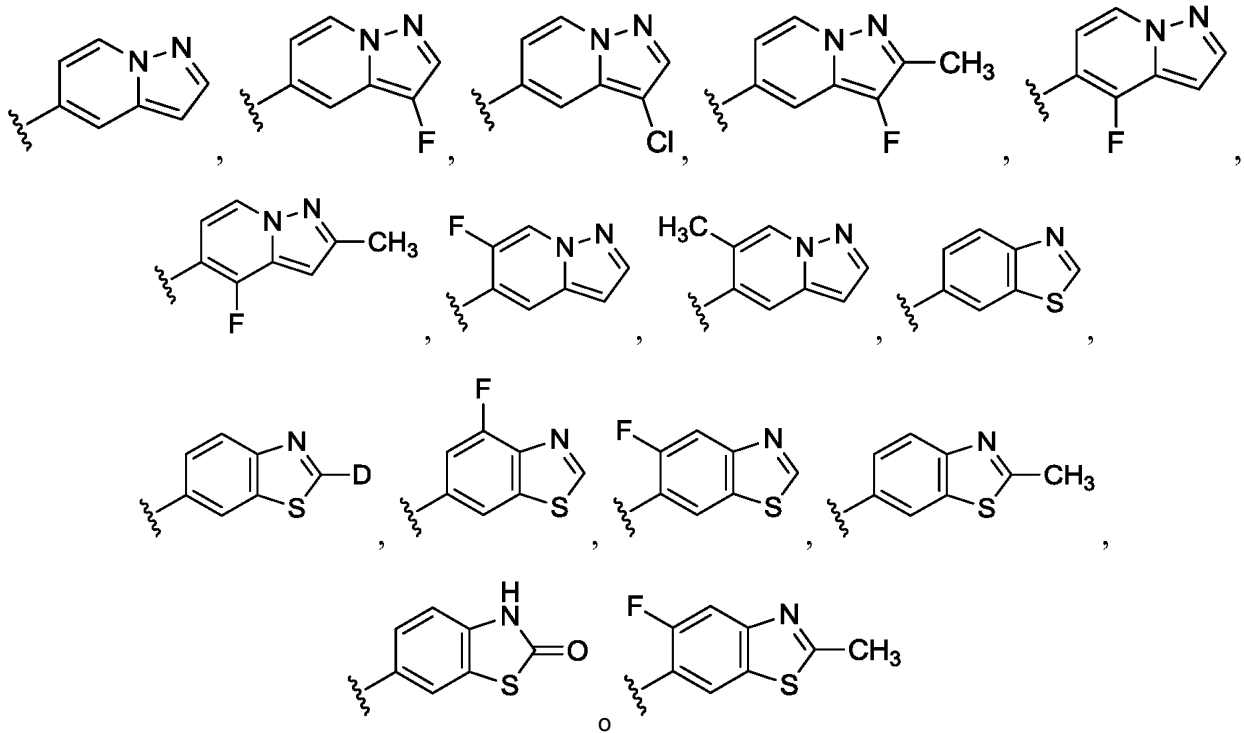
15





6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es:

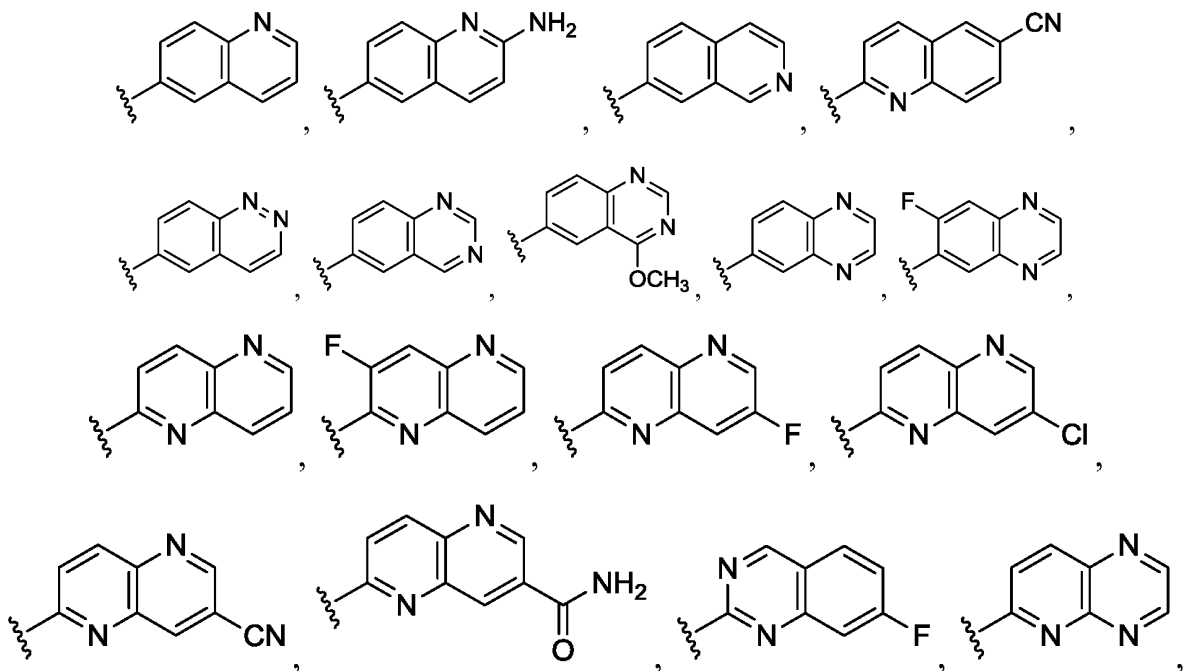
5



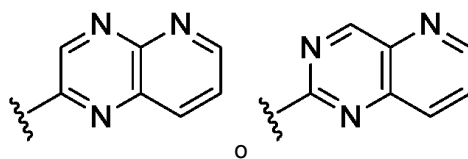
10

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es:

15



20



8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es:

- 5
- (a) alquilo C₂₋₆ o fluoroalquilo C₂₋₆;
 - (b) alquilo C₁₋₃ sustituido con 1 a 2 ciclopropilos;
 - (c) alquilo C₁₋₃ sustituido con fenilo, tetrahydrofuranilo o morfolinilo;
 - (d) hidroxialquilo C₂₋₆ sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados de F, fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo y diclorofenilo; o
 - 10 (e) -(CH₂)₀₋₂(cicloalquilo C₃₋₆) sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de F, -OH, hidroxialquilo C₁₋₃, -CH₃, -CF₂H, -NH₂ y -C(O)OCH₂CH₃.

9. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en terapia.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune en donde dicha enfermedad se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, asma, enfermedad de injerto frente a hospedador, 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 de aparición en adultos, artritis idiopática sistémica de aparición juvenil, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.