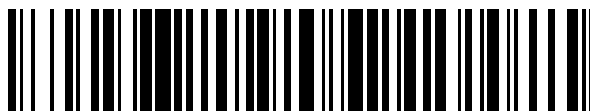


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 873**

51 Int. Cl.:

C07C 237/30	(2006.01) C07D 319/18	(2006.01)
C07C 237/44	(2006.01) C07D 333/38	(2006.01)
C07C 255/58	(2006.01) C07D 405/12	(2006.01)
C07C 323/63	(2006.01) C07D 417/12	(2006.01)
C07D 209/08	(2006.01) A61K 31/166	(2006.01)
C07D 213/81	(2006.01)	
C07D 213/82	(2006.01)	
C07D 215/48	(2006.01)	
C07D 239/42	(2006.01)	
C07D 317/58	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2013 PCT/FI2013/000034**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2014 WO14053694**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2013 E 13779617 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2903965**

54 Título: **DERIVADOS DE N-PROP-2-IL CARBOXAMIDA Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DE TRPA1**

30 Prioridad:

01.10.2012 US 201261708330 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2017

73 Titular/es:

ORION CORPORATION (100.0%)
Orionintie 1
02200 Espoo, FI

72 Inventor/es:

ARVELA, RIINA;
HEIKKINEN, TERHI;
HOLM, PATRIK;
PRUSIS, PETERIS;
ROSLUND, MATTIAS y
SALO, HARRI

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 624 873 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de N-prop-2-inil carboxamida y su uso como antagonistas de TRPA1

5 **Campo técnico**

La presente descripción se refiere a derivados de arilamida farmacológicamente activos o sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos, así como a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a aquellos compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de enfermedades ligadas a la activación de los receptores TRPA1 (subfamilia A del receptor de potencial transitorio, miembro 1).

Antecedentes de la invención

El TRPA1 humano se clonó por primera vez de fibroblastos pulmonares. El TRPA1 se caracterizó funcionalmente como un canal de cationes no selectivo permeable a calcio que está localizado selectivamente en neuronas sensoriales amielínicas peptidérgicas que detectan el dolor, que coexpresan TRPV1, sustancia P y CGRP. El TRPA1 existe tanto en terminales periféricos como en terminales centrales de neuronas sensoriales. La comparación de secuencias de aminoácidos reveló que el TRPA1 es un miembro de la subfamilia de canales de iones receptores de potencial transitorio. Un estudio reciente ha encontrado una expresión algo más amplia de TRPA1 incluso en fibras mielinizadas.

Estudios en animales sanos sugieren que TRPA1 no se activa en condiciones fisiológicas. La administración aguda de agonistas de TRPA1, tales como aceite de mostaza y cinamaldehído a la piel causa dolor agudo y comportamiento nocifensivo en animales y seres humanos sanos. Varias afecciones fisiopatológicas, tales como dolor neuropático agudo y crónico, diabetes, cáncer, inflamación, asma, artritis, migraña, osteoartritis, privación del sueño e insuficiencia vesical son conocidas por tener producción aumentada de compuestos reactivos endógenos tales como 4-hidroxinonenal, acetaldehído, peróxido de hidrógeno, prostaglandina J2, prostaglandina A2, metilglioxal, que se sabe que actúan como agonistas de TRPA1. Curiosamente, varios agonistas de TRPA1 también pueden producirse a través de una ruta no enzimática relacionada con estrés oxidativo.

El TRPA1 es un canal de cationes no selectivo con permeabilidad sustancial a calcio. El TRPA1 se activa a través de un mecanismo inusual en que los compuestos reactivos se unen covalentemente a restos de aminoácido cisteína y lisina en el extremo N-terminal de la proteína canal. La activación fisiopatológica de TRPA1 sostenida por agonistas reactivos en neuronas sensoriales puede producir una desregulación del calcio axoplásmico que causa axonopatía periférica. La axonopatía es un diagnóstico habitual encontrado en pacientes con dolor crónico y pacientes que padecen exposición relacionada con el trabajo a compuestos neurotóxicos. La axonopatía de las neuronas sensoriales a menudo se diagnostica en pacientes diabéticos, que padecen dolor crónico, hipersensibilidad mecánica, disfunción eréctil, curación de heridas alterada, entumecimiento y, en una fase posterior, amputaciones de las piernas.

La activación de TRPA1 presináptico facilita la liberación de glutamato desde los terminales axónicos de las neuronas sensoriales en la médula espinal. Se demuestra que la liberación potenciada de glutamato causa dolor central e hipersensibilidad mecánica secundaria. El dolor espontáneo, la hipersensibilidad mecánica secundaria y la hiperalgesia mecánica son síntomas comunes de pacientes con dolor neuropático. Recientemente, se descubrieron portadores de una mutación de ganancia de función de TRPA1 humano y demostraron tener hiperalgesia secundaria potenciada a estimulación de TRPA1 periférico, que confirma la función del TRPA1 espinal en el procesamiento de la hiperalgesia secundaria. Un estudio reciente reveló que el TRPA1 espinal desempeña una función clave en el reflejo de inflamación neurogénica, que está provocada por lesión periférica. La inflamación neurogénica se potencia en varias enfermedades tales como fibromialgia, migraña, síndromes de dolor regional complejo, dolor en y alrededor del ojo y urticaria.

La activación del TRPA1 en el tracto gastrointestinal ha demostrado liberar serotonina desde las células enteroendocrinas. La liberación aumentada de serotonina induce hipermotilidad del intestino. El tratamiento del cáncer con compuestos reactivos aumenta el nivel de serotonina en plasma, lo que se sabe bien que induce náuseas y vómitos. La activación del TRPA1 en las vías respiratorias ha demostrado contribuir a la hipersensibilidad neuronal sensorial en varias enfermedades de las vías respiratorias, tales como tos crónica, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La activación del TRPA1 ha demostrado liberar noradrenalina desde las neuronas simpáticas del ganglio cervical superior. Varios trastornos cardiovasculares, tales como disritmias cardíacas e hipertensión, son bien conocidos por estar causados por un nivel aumentado de noradrenalina en plasma. El TRPA1 ha demostrado desempeñar una función crítica en la transducción del picor independiente de histaminas. La activación del TRPA1 ha demostrado producir hipersensibilidad al frío. El dolor por frío es un síntoma habitual presente en varias afecciones patológicas tales como dolor dental, fibromialgia, síndrome de dolor regional complejo, dolor por cáncer y dolor neuropático. Pueden usarse moduladores selectivos de TRPA1 para el tratamiento de una gran cantidad de enfermedades y síntomas dependientes de la activación aguda y crónica del TRPA1.

Se han descrito previamente diversos modulares del TRPA1, por ejemplo, en las publicaciones internacionales WO

2009/118596, WO 2009/144548, WO 2009/147079, WO 2010/004390, WO 2010/075353, WO 2010/109287, WO 2010/109329, WO 2010/109328, WO 2010/109334, WO 2010/125469, WO 2010/132838, WO 2010/138879, WO 2010/141805, WO 2011/043954, WO 2011/132017, WO 2011/11418 y WO 2012/085662. El documento WO 2004/060286 describe ciertos derivados de benzamida para el tratamiento del dolor y de lesión traumática.

Vallin, Karl S. et al. Bioorg. & Med. Chem. Letters, (2012) Vol. 22, n.º 17, 5485-5492 se refiere a N-1-alkil-2-oxo-2-aryl amidas como antagonistas novedosos del receptor TRPA1. Reisch J. et al., Pharmazie (1992), 47(1), 18-20 se refiere a la reacción de anhídrido N-metilsatoico con aminas acetilénicas: la formación de oxazoles y quinazolinonas.

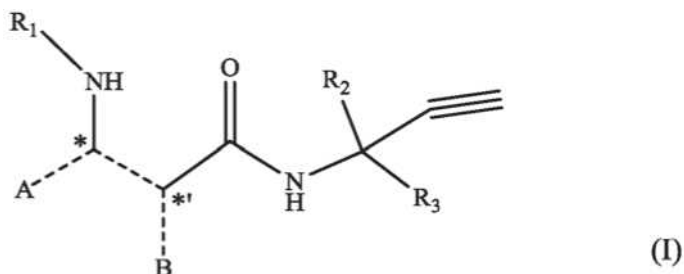
Sumario de la invención

Un objetivo de la presente descripción es proporcionar moduladores del TRPA1 novedosos que puedan usarse para el tratamiento de trastornos, afecciones o enfermedades mediadas por la actividad del TRPA1. En consecuencia, un objetivo de la presente descripción es proporcionar compuestos adicionales a usarse como moduladores del TRPA1 en el tratamiento de mamíferos. Además, también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos por la presente.

Los moduladores del TRPA1 de la presente divulgación tienen una potencia mejorada y/o estabilidad metabólica mejorada y/o solubilidad mejorada.

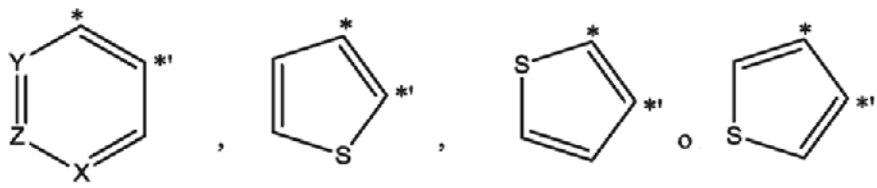
Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevos moduladores de TRPA1 que tienen la fórmula general I,



en la que

A y B forman, junto con los átomos a los que están unidos,



en las que los átomos marcados con * y * están enlazados al resto molecular precursor;

X es CR₅ o N;

Y es CR₆ o N;

Z es CR₄ o N, con la condición de que cuando Y o X es N, entonces Z no es N;

R₁ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-alquilo (C₁-C₆), heterociclilo, heterociclil-alquilo (C₁-C₃), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃) o fenoxialquilo (C₁-C₆), en los que dicho cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo o fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₅), haloalquilo (C₁-C₅), alcoxi (C₁-C₅), cicloalquilo (C₃-C₆), CN, haloalcoxi (C₁-C₅), alquil (C₁-C₅)-S-, alquil (C₁-C₅)-(S=O)-, alquil (C₁-C₅)-(O=S=O)-, alquilamino (C₁-C₃) o di-alquilamino (C₁-C₃);

R₂ es alquilo (C₁-C₆);

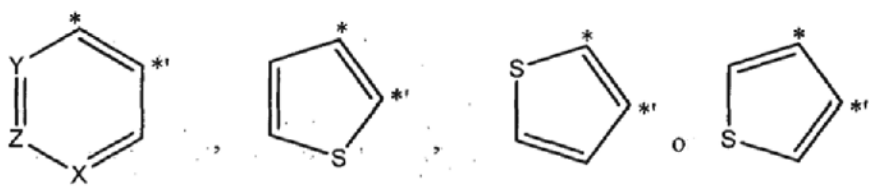
R₃ es alquilo (C₁-C₆);

R₄ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), halo-alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquilamino (C₁-C₆), halo-alquilamino (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O), CN o heterociclilo;

R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-(O=S=O)-, halo-alquil (C₁-C₆)-S-, halo-alquilamino (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O) o CN; y

R_6 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o halo-alquilo (C_1-C_6);
 o R_1 y R_6 forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo heterocíclico saturado o insaturado condensado de 5 o 6 miembros que contiene, además del átomo de nitrógeno al que R_1 está unido, 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S, en el que dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C_1-C_2) o halógeno;
 o R_4 y R_5 forman, junto con los átomos de carbono en el anillo a los que están unidos, un anillo carbocíclico condensado, saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros o un anillo heterocíclico condensado, saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C_1-C_2) o halógeno;
 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo;
 con la condición de que el compuesto no sea 2-(metilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida o N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida.

En al menos una realización,
 A y B forman, junto con los átomos a los que están unidos,



en la que,

X es CR_5 o N;

Y es CR_6 o N;

Z es CR_4 o N;

R_1 es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), heterociclilo, heterocicliil-alquilo (C_1-C_3), fenilo, fenilalquilo (C_1-C_3) o fenoxialquilo (C_1-C_6), en los que dicho cicloalquilo (C_3-C_6), heterociclilo o fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6) o CN;

R_2 es alquilo (C_1-C_6);

R_3 es alquilo (C_1-C_6);

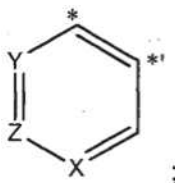
R_4 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), CN o heterociclilo;

R_5 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S- o CN; y

R_6 es H o halógeno;

o R_1 y R_6 forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo heterocíclico saturado o insaturado condensado de 5 o 6 miembros que contiene, además del átomo de nitrógeno al que R_1 está unido, 0 heteroátomos adicionales, en el que dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C_1-C_2); o R_4 y R_5 forman, junto con los átomos de carbono en el anillo a los que están unidos, un anillo heterocíclico saturado condensado de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos que son O, en el que dicho anillo heterocíclico está sin sustituir.

En otra realización, A y B forman, junto con los átomos a los que están unidos,



en la que,

X es CR_5 o N;

Y es CR_6 o N;

Z es CR_4 o N;

R_1 es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), heterociclilo, heterocicliil-alquilo (C_1-C_3), fenilo, fenilalquilo (C_1-C_3) o fenoxialquilo (C_1-C_6),

en los que dicho cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo o fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₆);

R₂ es alquilo (C₁-C₆);

R₃ es alquilo (C₁-C₆);

R₄ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), CN o heterociclilo;

R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S- o CN; y

R₆ es H o halógeno;

o R₁ y R₆ forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo heterocíclico saturado o insaturado condensado de 5 o 6 miembros que contiene, además del átomo de nitrógeno al que R₁ está unido, 0 heteroátomos adicionales, en el que dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C₁-C₂); o R₄ y R₅ forman, junto con los átomos de carbono en el anillo a los que están unidos, un anillo heterocíclico saturado condensado de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos que son O, en el que dicho anillo heterocíclico está sin sustituir.

En otra realización,

X es CR₅ o N;

Y es CR₆ o N;

Z es CR₄;

R₁ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), halo-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆) o fenilo, en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₃);

R₂ es alquilo (C₁-C₃);

R₃ es alquilo (C₁-C₃);

R₄ es H, halógeno, alcoxi (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄);

R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquil (C₁-C₄)-S-; y

R₆ es H o halógeno;

En otra realización,

X es CR₅ o N;

Y es CR₆ o N;

Z es CR₄;

R₁ es, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) o fenilo, en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₃);

R₂ es alquilo (C₁-C₃);

R₃ es alquilo (C₁-C₃);

R₄ es H, halógeno, alcoxi (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄);

R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquil (C₁-C₄)-S-; y

R₆ es H o halógeno.

En otra realización,

X es CR₅;

Y es CR₆;

Z es CR₄;

R₁ es, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) o fenilo, en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₂) o alcoxi (C₁-C₂);

R₂ es alquilo (C₁-C₂);

R₃ es alquilo (C₁-C₂);

R₄ es H, halógeno, alcoxi (C₁-C₂) o haloalquilo (C₁-C₂);

R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₂), haloalcoxi (C₁-C₂) o alquil (C₁-C₂)-S-; y

R₆ es H o halógeno.

En otra realización,

X es CR₅;

Y es N;

Z es CR₄.

R₁ es, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) o fenilo, en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₂) o alcoxi (C₁-C₂);

R₂ es alquilo (C₁-C₂);

R₃ es alquilo (C₁-C₂);

R₄ es H, halógeno, alcoxi (C₁-C₂) o haloalquilo (C₁-C₂); y

R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₂), haloalcoxi (C₁-C₂) o alquil (C₁-C₂)-S-.

En otra realización,

X es CR₅ o N;

5 Y es CR₆ o N;

Z es CR₄;

R₁ es fenilo, en el que dicho fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₃);

R₂ es alquilo (C₁-C₃);

10 R₃ es alquilo (C₁-C₃);

R₄ es H, halógeno, alcoxi (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄);

R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquil (C₁-C₄)-S-; y

R₆ es H o halógeno.

15 En otra realización más,

X es CR₅;

Y es N;

Z es CR₄;

R₁ es fenilo, en el que dicho fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₂) o alcoxi (C₁-C₂);

20 R₂ es alquilo (C₁-C₂);

R₃ es alquilo (C₁-C₂);

R₄ es H, halógeno, alcoxi (C₁-C₂) o haloalquilo (C₁-C₂); y

R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₂), haloalcoxi (C₁-C₂) o alquil (C₁-C₂)-S-.

25

En una realización más, X es CR₅, Y es N y Z es CR₄.

En otra realización, X es CR₅, Y es CR₆ y Z es CR₄.

30 En otra realización más, el compuesto de fórmula I es 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)nicotinamida, 5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida, 5-cloro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 5-cloro-2-(2,2-difluoroetilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-7-(3,3,3-trifluoropropilamino)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-carboxamida, 6-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida, 8-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carboxamida, 7-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-carboxamida, 2-(2,2-difluoroetilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(trifluorometil)-4-(3,3,3-trifluoropropilamino)pirimidin-5-carboxamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, 4-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida, 5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzamida, 3-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, 3-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)-benzamida, 2-(ciclobutilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-5-(trifluorometil)benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)benzamida, 2-(2,2-difluoroetilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzamida, 2-(ciclobutilamino)-3-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzamida, 2-(ciclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(ciclobutilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 2-(ciclobutilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-cloro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-cloro-2-(ciclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)nicotinamida, 5-metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)benzamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)benzamida, 5-cloro-2-(2,2-difluoroetilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)nicotinamida, 5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-5-(trifluorometil)nicotinamida, 5-ciano-2-(ciclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 4-ciano-2-(ciclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-5-(trifluorometil)benzamida, 5-metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzamida, 5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)nicotinamida, 2-(butilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 5-bromo-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-2-(2-metoxietilamino)benzamida, 5-cloro-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-2-(2-metoxietilamino)benzamida, N-(3-etilpent-1-in-3-il)-4,5-difluoro-2-(2-metoxietilamino)benzamida, N-(3-etilpent-1-in-3-il)-2-(2-metoxietilamino)-5-(trifluorometil)benzamida, N-(3-etilpent-1-in-3-il)-5-yodo-2-(2-metoxietilamino)-benzamida, 2-(2-metoxietilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)-benzamida, 2-(butilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 5-yodo-2-(2-metoxietilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 5-fluoro-2-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-fluoro-2-(isopentilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2-(trifluorometoxi)etilamino)-benzamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutilamino)benzamida, 3,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, 2-(2,2-difluoroetilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida, 2-(2,2-difluoropropilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3,3-

difluoropropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida, 5-cloro-2-(2,2-difluoropropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-cloro-2-(3,3-difluoro-propilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(neopentilamino)benzamida, 4,5-difluoro-2-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida, 2-(butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 2-(etilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, 4,5-difluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, N-(3,5-dimetilhex-1-in-3-il)-4,5-difluoro-2-(isobutilamino)benzamida, N-(3,4-dimetilpent-1-in-3-il)-4,5-difluoro-2-(isobutilamino)benzamida, 4,5-difluoro-2-(isobutilamino)-N-(3-metilhex-1-in-3-il)benzamida, 4-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, 4-metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, 4-metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)-benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometoxi)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-benzamida, 5-metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-benzamida, 5-metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, 2-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(neopentilamino)benzamida, 2-(*terc*-butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 4-fluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 2-(metilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida, 2-(metilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometoxi)benzamida, 2-(ciclopropilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, N-(3,4-dimetilpent-1-in-3-il)-2-(etilamino)-4,5-difluorobenzamida, 2-(isobutilamino)-4,5-dimetoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 2-(2-metoxi-etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida, 2-(ciclopropil-amino)-4-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 2-(ciclopropilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 5-fluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 2-(isopropilamino)-5-metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 4-metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, 5-cloro-3-fluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 5-metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutilamino)benzamida, 2-(3-metoxibencilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3-fluorobencilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)-6-(trifluorometil)-nicotinamida, 2-(butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(*terc*-butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(butilamino)-5-fluoro-N-(3-metilpent-1-in-3-il)benzamida, 2-(etilamino)-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-5-fluorobenzamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, 2-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)nicotinamida, 2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)nicotinamida, 2-(etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)nicotinamida, 4-(*terc*-butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(*terc*-pentilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida, 4-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida, 2-(*terc*-butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)nicotinamida, 6-cloro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 6-cloro-2-(etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-fluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-morfolinonicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-6-(trifluorometil)nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinamida, 2-(ciclopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)-nicotinamida, 2,3-dimetil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-1H-indolo-7-carboxamida, N-(3-etilpent-1-in-3-il)-1H-indolo-7-carboxamida, N-(3-etilpent-1-in-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-carboxamida, 2-(3-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(2-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(4,4-difluorociclohexilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-bromo-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilamino)nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(propilamino)tiofeno-3-carboxamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(fenilamino)-nicotinamida, 2-(*terc*-butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamida, 5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(fenilamino)nicotinamida, 2-(butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)tiofeno-3-carboxamida, 2-(4-fluorofenil-amino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)pirimidin-5-carboxamida, 2-(3,3-difluorociclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 3-((4-clorofenil)amino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)isonicotinamida, 2-(3,3-difluoropropilamino)-3,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 3-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)tiofeno-2-carboxamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3-metilisotiazol-5-ilamino)nicotinamida, 5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(piridin-3-ilamino)nicotinamida, 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(6-ciclopentilpiridin-3-ilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3,3-difluorociclo-butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(fenetilamino)nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3-fenilpropil-amino)nicotinamida, 5-fluoro-2-(3-(4-fluorofenoxi)propilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-fluoro-2-(2-(4-fluorofenoxi)etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-cloro-2-(3-etoxipropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(2-*terc*-butoxietilamino)-5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-cloro-2-(2-etoxietilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3-fluoro-4-metilfenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3-cloro-4-metoxifenil-amino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3,5-difluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-(difluorometil)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-bromo-2-(etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-etoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida, 2-(*terc*-butilamino)-5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-fluoro-2-(4-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)nicotinamida, 4-(4-clorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotiriamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(fenilamino)nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-5-carboxamida, 2-(*terc*-butilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-5-fluoronicotinamida, 2-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-fluoro-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(3-fluoro-5-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3-fluoro-5-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-

il)nicotinamida, 2-(3-cloro-5-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3-cloro-5-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-nicotinamida, 2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 5-fluoro-2-(4-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 5-fluoro-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-2-(fenilamino)nicotinamida, 2-(2,4-difluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(2,4-difluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-nicotinamida, 5-fluoro-2-(3-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-fluoro-2-(3-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(3-cianofenil-amino)-5-fluoro-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(2-fluoro-5-metoxifenil-amino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(2-fluoro-5-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(3-ciano-4-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3-ciano-4-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-nicotinamida, 2-(3-ciano-5-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(2-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(3,5-difluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(3-ciano-5-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-nicotinamida, 2-(2-cloro-5-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(2-cloro-5-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, N-(3-metilpent-1-in-3-il)-2-(fenilamino)nicotinamida, 2-(4,4-difluorociclohexilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(3-cloro-4-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(3,4-difluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(4-cloro-3-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(4-cloro-3-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida o 2-(4-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida.

Los términos empleados en el presente documento tienen los significados que se indican a continuación. La expresión "al menos uno" empleada en los significados posteriores se refiere a uno o varios, tal como uno. Por ejemplo, la expresión "al menos un flúor" se refiere a uno o varios flúor, por ejemplo tres, dos o un flúor, tal como tres flúor.

El término "halo" o "halógeno", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión "alquilo (C₁-C₂)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que tiene un resto lineal o ramificado, que contiene 1 o 2 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo (C₁-C₂) incluyen metilo y etilo.

La expresión "alquilo (C₁-C₃)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que tiene un resto lineal o ramificado, que contiene 1, 2 o 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo (C₁-C₃) incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

La expresión "alquilo (C₁-C₄)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que tiene un resto lineal o ramificado, que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo (C₁-C₄) incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

El término "alquilo (C₁-C₅)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que tiene un resto lineal o ramificado, que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo (C₁-C₅) incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo y neopentilo.

El término "alquilo (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que tiene un resto lineal o ramificado, que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, neopentilo y n-hexilo.

La expresión "cicloalquilo (C₃-C₆)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que tiene un resto cíclico, que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de cicloalquilo (C₃-C₆) incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión "alcoxi (C₁-C₂)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₂), como se define en el presente documento, enlazado a un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₂) incluyen metoxi y etoxi.

La expresión "alcoxi (C₁-C₃)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₃), como se define en el presente documento, enlazado a un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₃) incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi y n-propoxi.

La expresión "alcoxi (C₁-C₄)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₄), como se define en el presente documento, enlazado a un átomo de oxígeno. Los

ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₄) incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi.

5 La expresión "alcoxi (C₁-C₅)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₅), como se define en el presente documento, enlazado a un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₅) incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, 2,2-dimetilpropoxi y 3-metilbutoxi.

10 La expresión "alcoxi (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento, enlazado a un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 3-metilbutoxi y n-hexoxi.

15 Las expresiones "alquil (C₁-C₂)-S-", "alquil (C₁-C₄)-S-", "alquil (C₁-C₅)-S-" o "alquil (C₁-C₆)-S-", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refieren a un alquilo (C₁-C₂), alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₅) o grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento, enlazado a un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquil (C₁-C₂)-S-, alquil (C₁-C₄)-S-, alquil (C₁-C₅)-S- o alquil (C₁-C₆)-S- incluyen, pero sin limitación, tiometilo, tioetilo, tiopropilo y tiobutilo.

20 La expresión "alquil (C₁-C₆)-(C=O)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento, enlazado a un grupo carbonilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo e isopropilcarbonilo.

25 La expresión "alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento, enlazado a un grupo alquilo (C₁-C₆), como se definen en el presente documento. Cuando hay varios grupos alcoxi (C₁-C₆), los grupos alcoxi (C₁-C₆) pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), pero sin limitación, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2,2-dimetoxietilo, 1-metil-2-propoxietilo, 1-metoxi-1-metiletilo y 4-metoxibutilo.

30 La expresión "alquil (C₁-C₆)-S-alquilo (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo alquil (C₁-C₆)-S-, como se define en el presente documento, enlazado a un grupo alquilo (C₁-C₆), como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos de un alquil (C₁-C₆)-S-alquilo (C₁-C₆), pero sin limitación, metiltiometilo, etiltiometilo, propiltiometilo, 2-metiltioetilo, 2-etiltioetilo, 2,2-dimetiltioetilo, 1-metil-2-propiltioetilo, 1-metiltio-1-metiletilo y 4-metiltiobutilo.

35 Las expresiones "alquil (C₁-C₅)-(S=O)-" o "alquil (C₁-C₆)-(S=O)-", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₅) o alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento, enlazado a un grupo sulfóxido. Los ejemplos representativos de alquil (C₁-C₅)-(S=O)- o alquil(C₁-C₆)-(S=O)- incluyen, pero sin limitación, metilsulfóxido, etilsulfóxido, propilsulfóxido e isopropilsulfóxido.

40 Las expresiones "alquil (C₁-C₅)-(O=S=O)-" o "alquil (C₁-C₆)-(O=S=O)-", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₅) o alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento, enlazado a un grupo sulfona. Los ejemplos representativos de alquil (C₁-C₅)-(O=S=O)- o alquil (C₁-C₆)-(O=S=O)- incluyen, pero sin limitación, metilsulfona, etilsulfona, propilsulfona e isopropilsulfona.

45 Las expresiones "haloalquilo (C₁-C₂)", "haloalquilo (C₁-C₃)", "haloalquilo (C₁-C₄)", "haloalquilo (C₁-C₅)" o "haloalquilo (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refieren a al menos un halógeno, como se define en el presente documento, enlazado a un alquilo (C₁-C₂), alquilo (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₅) o grupo alquilo (C₁-C₆), como se definen en el presente documento. Cuando hay varios halógenos, los halógenos pueden estar unidos al mismo átomo o a átomos de carbono diferentes y los halógenos pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de haloalquilo (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₅) o haloalquilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, 1,1-difluoropropilo, 1,3-difluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropanilo y 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo.

50 El término "haloalquil (C₁-C₆)-S-", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo haloalquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento, enlazado a un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de haloalquil (C₁-C₆)-S- incluyen, pero sin limitación, fluorometanotiol, 1-fluoroetanotiol, 2-fluoroetanotiol y 1-fluoropropano-2-tiol.

55 Las expresiones "haloalcoxi (C₁-C₂)", "haloalcoxi (C₁-C₄)", "haloalcoxi (C₁-C₅)" o "haloalcoxi (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refieren a al menos un halógeno enlazado a un alcoxi (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₅) o grupo alcoxi (C₁-C₆), como se definen en el presente

documento. Cuando hay varios halógenos, los halógenos pueden estar unidos al mismo átomo o a átomos de carbono diferentes y los halógenos pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de haloalcoxi (C₁-C₂), haloalcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₅) o haloalcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3-fluoropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi y 4-fluorobutoxi.

La expresión "haloalcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo haloalcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento, enlazado a un grupo alquilo (C₁-C₆), como se definen en el presente documento. Cuando hay varios grupos haloalcoxi (C₁-C₆), los grupos haloalcoxi (C₁-C₆) pueden ser átomos de carbono iguales o diferentes y los grupos haloalcoxi (C₁-C₆) pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de haloalcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, fluorometoximetilo, difluorometoximetilo, trifluorometoximetilo y 2-trifluorometoxietilo.

La expresión "alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento, enlazado a un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se definen en el presente documento. Cuando hay varios grupos alcoxi (C₁-C₆), los grupos alcoxi (C₁-C₆) pueden ser átomos de carbono iguales o diferentes y los grupos alcoxi (C₁-C₆) pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, metoximetoxi, propoximetoxi, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 2-butoxietoxi, 2,2-dimetoxietoxi, 1-metil-2-propoxietoxi, 2-metoxipropoxi y 4-metoxibutoxi.

La expresión "alquilamino (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a uno o dos grupos alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento, enlazados a un grupo amino. Cuando hay dos grupos alquilo (C₁-C₆), los grupos alquilo (C₁-C₆) pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de alquilamino (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, N-metilamino, N-etilamino, N-butilamino, N,N-dimetilamino y N,N-dietilamino.

La expresión "haloalquilamino (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a uno o dos grupos haloalquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento, enlazados a un grupo amino. Cuando hay dos grupos haloalquilo (C₁-C₆), los grupos haloalquilo (C₁-C₆) pueden ser idénticos o diferentes. Cuando hay un grupo haloalquilo (C₁-C₆), el otro grupo enlazado a un grupo amino puede ser H o alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos representativos de haloalquilamino (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, 3,3,3-trifluoropropilamino y 2,2-difluoroetil(metil)amino.

Las expresiones "heterociclilo" o "anillo heterocíclico", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo monocíclico, saturado o insaturado, de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo cada uno seleccionado independientemente entre N, O y S o a un grupo bicíclico, saturado o insaturado, de 8, 9 o 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo, cada uno seleccionado independientemente entre N, O y S. Los ejemplos representativos de heterociclilo incluyen, pero sin limitación, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, morfolino, piridin-3-ilo y 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo.

La expresión "heterociclilalquilo (C₁-C₃)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo heterociclilo, como se define en el presente documento, enlazado a un grupo alquilo (C₁-C₃), como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos de heterociclilalquilo (C₁-C₃) incluyen, pero sin limitación, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, morfolinometilo y 3-(pirrolidin-1-il)propilo.

La expresión "fenilalquilo (C₁-C₃)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo fenilo, enlazado a un grupo alquilo (C₁-C₃), como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos de fenilalquilo (C₁-C₃) incluyen, pero sin limitación, bencilo y fenetilo.

La expresión "fenilalcoxi (C₁-C₃)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo fenilo, enlazado a un grupo alcoxi (C₁-C₃), como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos de fenilalcoxi (C₁-C₃) incluyen, pero sin limitación, fenoxi.

La expresión "fenilalcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo fenilalcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento, enlazado a un grupo alquilo (C₁-C₆), como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos de fenilalcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, fenilmetoximetilo, fenilmetoxietilo, feniletoxietilo, fenilmetoxipropilo y feniletoxipropilo.

El término "fenoxi", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo fenilo, como se define en el presente documento, enlazado a un átomo de oxígeno.

La expresión "fenoxialquilo (C₁-C₃)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro

grupo, se refiere a un grupo fenoxi, enlazado a un grupo alquilo (C_1-C_3), como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos de fenoxialquilo (C_1-C_3) incluyen, pero sin limitación, fenoximetilo, fenoxietilo y fenoxipropilo.

- 5 La expresión "compuestos de la presente divulgación" como se emplea en el presente documento se refiere a los compuestos de fórmula I.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" de acuerdo con la presente invención incluyen formas de sal de ácido y base, no tóxicas, terapéuticamente aceptables, que los compuestos de fórmula I son capaces de formar con bases y ácidos tanto orgánicos como inorgánicos. Los ejemplos representativos de formas de sal de adición de bases farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de metal o amina, incluyen, pero sin limitación, sales de amonio, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y sales de cinc, sales con bases orgánicas, tales como N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los ejemplos representativos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, metano sulfonatos, formiatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbatos, acetatos y oxalatos, fumaratos y succinatos.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables, cuando sea aplicable, pueden prepararse por métodos conocidos usando ácidos farmacéuticamente aceptables que son convencionales en el campo de productos farmacéuticos y conservan las propiedades farmacológicas de la forma libre. Los ejemplos no limitantes de estos ésteres incluyen ésteres de alcoholes alifáticos o aromáticos. Los ejemplos representativos de ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, ésteres de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc-butilo* y bencilo.

La presente divulgación incluye todos los isómeros geométricos posibles, por ejemplo isómeros Z y E (isómeros *cis* y *trans*), de los compuestos, así como todos los isómeros ópticos posibles, tales como diastereómeros y enantiómeros, de los compuestos. Además, la presente divulgación incluye tanto los isómeros individuales como cualquier mezcla de los mismos, tal como mezcla racémica. Los isómeros individuales pueden obtenerse usando las formas isoméricas correspondientes del material de partida o pueden separarse después de la preparación del compuesto final de acuerdo con métodos de separación convencionales. Para la separación de isómeros ópticos, tal como enantiómeros, de la mezcla de los mismos, pueden usarse métodos de resolución convencionales, por ejemplo cristalización fraccionada o cromatografía preparativa quiral.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por una diversidad de rutas sintéticas de manera análoga a, o de acuerdo con, métodos conocidos en la bibliografía usando material de partida adecuados. Con respecto al Esquema 1, los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir de ésteres 1-amino-2-carboxílicos aromáticos (1) o ésteres 1-halo-2-carboxílicos aromáticos (2) adecuadamente sustituidos. Con respecto al Esquema 2, los mismos compuestos pueden prepararse a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes. El sustituyente de la amina, R_1 , puede estar unido al núcleo aromático, por ejemplo, usando algunos de los métodos A-F.

A. Aminación reductora, usando un aldehído adecuado y un agente reductor, tal como tris(acetoxi)borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico.

B. Usando un procedimiento de dos etapas donde la amina se acila usando un método de acilación adecuado y posteriormente se reduce con un agente reductor adecuado, tal como complejo de borano sulfuro de dimetilo.

C. Cuando el material de partida es un éster: alquilación, usando un agente de alquilación adecuado, tal como un haluro de alquilo o éster de alquil sulfonato.

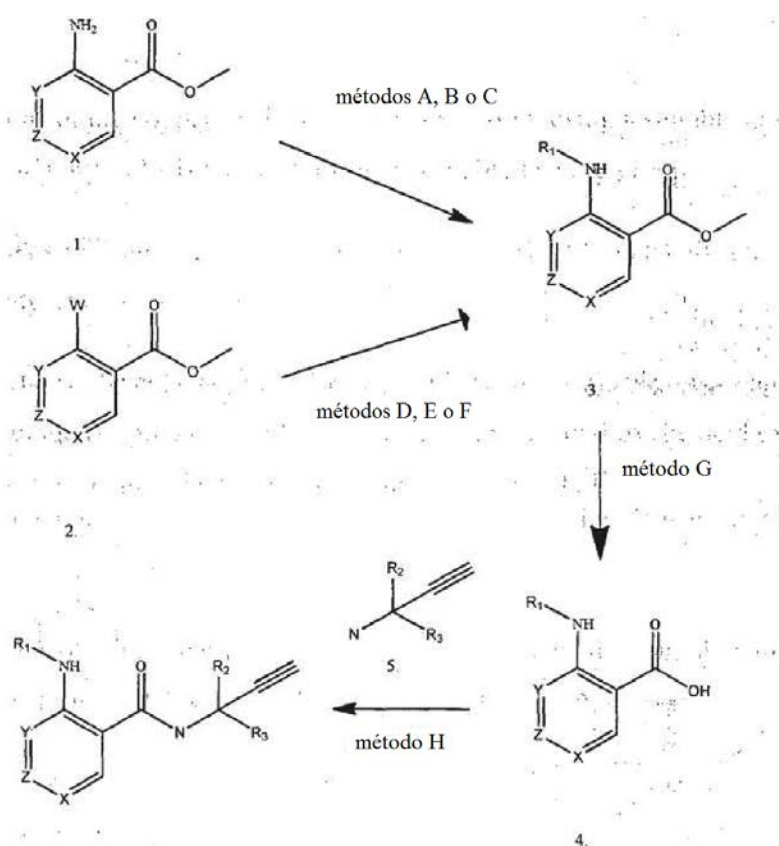
D. Las condiciones de la reacción de Buchwald-Hartwig, usando una amina adecuada y un sistema de catalizador de Pd adecuado.

E. Sustitución aromática, usando una amina adecuada, especialmente cuando Y es N y W es F o Cl.

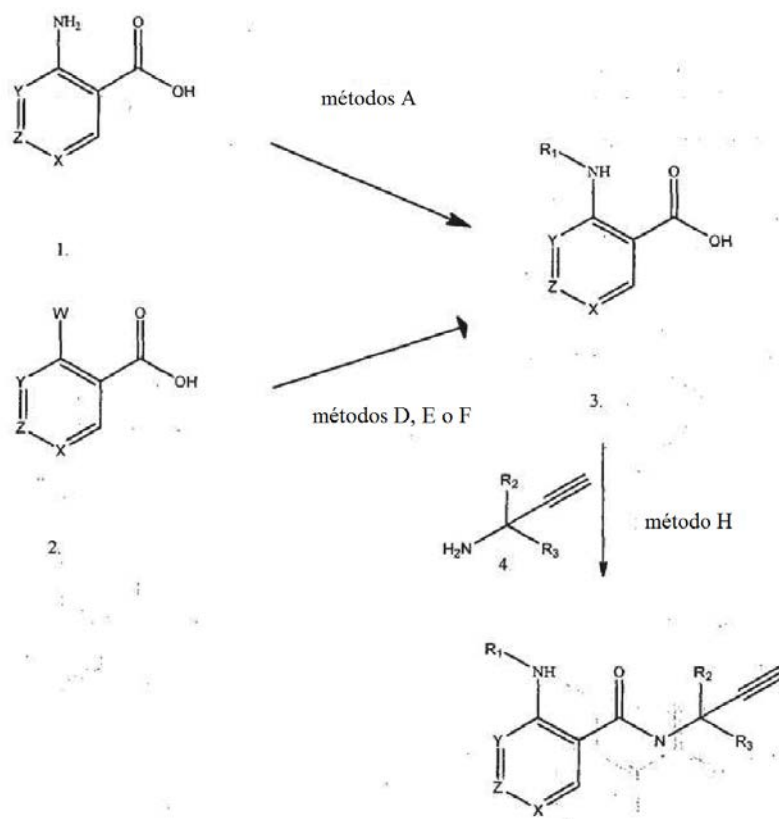
F. Las condiciones de la reacción de Ullman mediada por cobre, usando una amina adecuada y una fuente de Cu(I), cuando W es Cl, Br, I u otro grupo saliente adecuado.

G. En aquellos casos en los que se usa un éster, el éster se hidroliza para dar el ácido correspondiente.

H. El ácido carboxílico puede convertirse en una amida usando una amina adecuada y algunos de los métodos de acoplamiento de amida conocidos o convirtiendo el ácido carboxílico en el cloruro de acilo correspondiente, para formar las amidas de fórmula I.



Esquema 1.

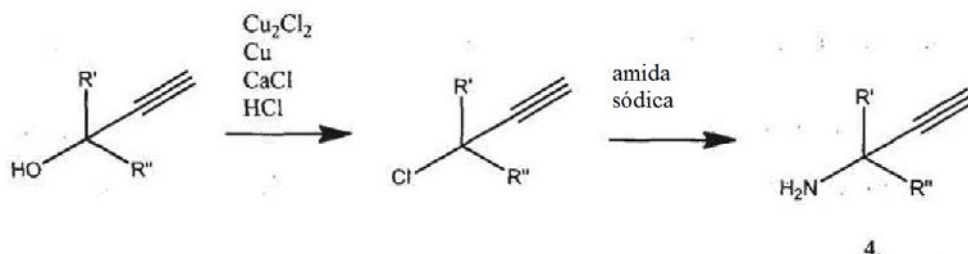


Esquema 2.

Como alternativa, la reacción de acoplamiento de amida puede realizarse antes de la construcción del patrón de sustitución del anillo aromático y la unión del sustituyente de amina adecuado.

De una manera similar, las estrategias mencionadas anteriormente pueden aplicarse cuando el núcleo aromático es un heterociclo de cinco miembros, tal como un tiofeno, pirrol, tiazol, oxazol o pirazol.

Los materiales de partida representados anteriormente, de las fórmula 1 y 2, están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante rutas sintéticas conocidas en la bibliografía. Las aminas requeridas de fórmula 4, ramificadas en la posición α , están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando el método ilustrado en el Esquema 3. (Kopka et al., Journal of Organic Chemistry, 1980, vol. 45, 4616 - 4622).



Esquema 3.

Un experto en la materia se dará cuenta de que cualquier material de partida o intermedio en las reacciones descritas anteriormente puede protegerse, si es necesario, de una manera conocida en la técnica. Cualquier funcionalidad protegida puede desprotegerse posteriormente de una manera conocida en la técnica.

Las rutas sintéticas descritas anteriormente están destinadas a ilustrar la preparación de los compuestos de fórmula I y la preparación no se limita de ningún modo a las mismas, es decir, también otros métodos sintéticos posibles que están dentro del conocimiento general de un experto en la materia.

Los compuestos de fórmula I pueden convertirse, si se desea, en sus formas de éster o sal farmacéuticamente aceptable usando métodos conocidos en la técnica.

La presente divulgación se explicará con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos están destinados únicamente a propósitos ilustrativos y no limitan el alcance de la invención definida en las reivindicaciones.

Se realizó cromatografía ultrarrápida de fase normal y de fase inversa usando instrumentos CombiFlash junto con columnas Redisep desechables (Teledyne ISCO). Se realizaron purificaciones de HPLC preparativa con un sistema de autopurificación de HPLC preparativa/EM Waters equipado con una columna XBridge Prep C18 (5 μ m, 30 x 150 mm). Típicamente, se usó un gradiente de agua/acetonitrilo con 0,1 % de ácido fórmico como eluyente. Se realizó calentamiento por microondas usando reactores de microondas de Biotage. Las estructuras de los productos se confirmaron por RMN 1 H. Los espectros se midieron con un instrumento Bruker Avance 400. Se realizaron análisis de CL-EM usando un Waters Acquity UPLC/MS con un detector SQD o TQ, un instrumento Waters 2690 Micromass ZQ4000 o un Agilent 1100 Series LC/MS.

Se usaron las siguientes abreviaturas generales: EDCI = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, DIPEA = N,N-disopropiletilamina, HOBt = 1-hidroxibenzotriazol, DCM = diclorometano, EtOAc = acetato de etilo, DMF = N,N-dimetilformamida, DCE = 1,2-dicloroetano, NMP = N-metilpirrolidona, MeOD-d = metanol deuterado, CDCl_3 -d = cloroformo deuterado, HATU = (Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio), ACN = acetonitrilo, LiHMDS = hexametil-disilazida de litio, THF = tetrahidrofurano, BH_3 -DMS = borano dimetilsulfuro.

Preparación de los compuestos de la presente divulgación

EJEMPLO 1: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-nicotinamida

Etapas 1: Ácido 5-fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)nicotínico

Se añadieron ácido 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carboxílico (0,800 g, 4,56 mmol), clorhidrato de 3,3,3-trifluoropropilamina (1,022 g, 6,84 mmol), carbonato potásico (1,071 g, 7,75 mmol), bromuro de cobre (I) (0,033 g, 0,228 mmol), cobre (0,017 g, 0,273 mmol) y N,N-dimetilformamida (13 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 150 °C durante 60 minutos a alta absorbancia. Se añadieron DCM y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se acidificó con HCl. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se evaporó a sequedad para producir 1,054 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d) δ ppm 2,36 - 2,61 (m, 2 H) 3,77 (t, 2 H) 7,92 - 8,12 (m, 2 H) 8,17 - 8,30 (m, 1 H).

Etapla 2: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino) nicotinamida

- 5 Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)nicotínico (1000 mg, 3,97 mmol), diclorometano (30 ml), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (912 mg, 4,76 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (536 mg, 3,97 mmol), N,N-diisopropiletilamina; DIPEA (0,424 ml, 2,432 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (1,381 ml, 7,93 mmol) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó una vez con NaOH 1 M, HCl 1 M y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 673 mg del compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,67 - 1,80 (s, 6 H) 2,34 - 2,57 (m, 2 H) 2,41 (s, 1H) 3,62 - 3,76 (m, 2H) 5,97 (s a, 1 H) 7,32 (dd, 1H) 8,00 (s a, 1 H) 8,13 (d, 1 H).

EJEMPLO 2: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino) nicotinamida

- 15 **Etapla 1: Ácido 5-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)nicotínico**

Una mezcla de ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico (0,32 g, 1,42 mmol), clorhidrato de 3,3,3-trifluoropropilamina (0,36 g, 2,41 mmol), cobre (5,4 mg, 0,085 mmol), bromuro de cobre (I) (10,2 mg, 0,071 mmol) y carbonato potásico (0,33 g, 2,41 mmol) en DMF (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución 0,5 M de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa. Rendimiento: 0,102 g.

20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,57 (ct, 2 H), 3,86 (t, 2 H), 8,36 (d, 1 H), 8,53 (d, 1 H).

- 25 **Etapla 2: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-nicotinamida**

Una mezcla de ácido 5-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)nicotínico (102 mg, 0,34 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,039 ml, 0,37 mmol), EDCI (78 mg, 0,405), DIPEA (0,12 ml, 0,68 mmol) y HOBt (23 mg, 0,17 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 61 mg.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (s, 6 H), 2,40 - 2,54 (m, 2 H), 2,42 (s, 1H), 3,72 - 3,81 (m, 2 H), 6,19 (s a, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 8,43 (dd, 1 H), 8,62 (t, 1H).

- 35 **EJEMPLO 3: 5-Cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida**

Etapla 1: Ácido 5-cloro-2-(propilamino)benzoico

- 40 Se disolvió ácido 2-amino-5-clorobenzoico (1,166 mmol, 0,2 g) en DCE seco, se añadieron propionaldehído (1,224 mmol, 0,089 ml) y ácido acético glacial (2,91 mmol, 0,167 ml) a 0 °C. Se añadió triacetoxi borohidruro sódico (2,331 mmol, 0,494 g) en una porción y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con agua y la fase acuosa se lavó con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con Na₂CO₃ acuoso y NaCl y finalmente se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 71 mg del compuesto del título.
- 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,03 (t, 3H) 1,71 (tc, 2 H) 3,17 (t, 2 H) 6,64 (d, 1 H) 7,32 (dd, 1 H) 7,93 (d, 1H).

Etapla 2: 5-Cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida

- 50 Se disolvieron ácido 5-cloro-2-(propilamino)benzoico (0,332 mmol, 71 mg), DIPEA (0,399 mmol, 0,069 ml), HOBt (0,432 mmol, 58,4 mg), 1,1-dimetilpropargilamina (0,399 mmol, 0,042 ml) y EDCI (0,432 mmol, 83 mg) en 5 ml de DCM. La reacción se agitó durante una noche y se extrajo tres veces con NaOH 1 M. La fase orgánica se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa para dar 35 mg del compuesto del título.
- 55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,99 (t, 3H) 1,66 (tc, 2 H) 1,73 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 3,07 (t, 2H) 6,03 (s a, 1 H) 6,59 (d, 1 H) 7,20 (dd, 1 H) 7,24 (d, 1 H) 7,45 (d, 1H).

EJEMPLO 4: 5-Cloro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Etapla 1: Ácido 5-cloro-2-(isopropilamino)benzoico

- 60 Se calentaron ácido 2,5-diclorobenzoico (1,309 mmol, 250 mg), propan-2-amina (2,62 mmol, 0,223 ml), acetato potásico (2,62 mmol, 257 mg), monohidrato de acetato de cobre (II) (0,131 mmol, 26,1 mg) y trietilamina (1,571 mmol, 0,219 ml) en 3 ml de DMF a 180 °C durante 50 min usando un reactor de microondas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la solución se hizo ácida con HCl y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó, y se usó como tal sin purificación adicional.
- 65 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,25 (d, 6H) 3,73 (sept., 1 H) 6,75 (d, 1 H) 7,29 (dd, 1 H) 7,81 (d, 1H).

Etapas 2: 5-Cloro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se disolvieron 405 mg de la mezcla de reacción de ácido 5-cloro-2-(propilamino)benzoico, DIPEA (0,682 mmol, 0,119 ml), HOBT (0,739 mmol, 100 mg), 1,1-dimetilpropargilamina (0,682 mmol, 0,072 ml) y EDCI (0,739 mmol, 142 mg) en 5 ml de DCM. La reacción se agitó durante una noche, se diluyó con DCM y se extrajo tres veces con NaOH 1 M. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa para dar 4 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,23 (d, 6 H) 1,73 (s, 6 H) 2,39 (s, 1H) 3,61 (sept., 1H) 6,00 (s a, 1 H) 6,62 (d, 1 H) 7,20 (dd, 1 H) 7,24 (d, 1H).

EJEMPLO 5: 5-Cloro-2-(2,2-difluoroetilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida**Etapas 1: Ácido 5-cloro-2-(2,2-difluoroetilamino)benzoico**

Se calentaron 2,5-diclorobenzoato de metilo (0,975 mmol, 0,2 g), 2,2-difluoroetilamina (1,951 mmol, 0,138 ml), acetato potásico (1,951 mmol, 191 mg), monohidrato de acetato de cobre (II) (0,098 mmol, 0,019 g) y trietilamina (1,171 mmol, 0,163 ml) en 4 ml de DMF a 180 °C durante 45 min usando un reactor de microondas. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa para dar 84,1 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,67 (td, 2H) 6,01 (tt, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 7,34 (dd, 1 H) 7,85 (d, 1H).

Etapas 2: 5-Cloro-2-(2,2-difluoroetilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se disolvieron ácido 5-cloro-2-(2,2-difluoroetilamino)benzoico (0,357 mmol, 84,1 mg), DIPEA (0,428 mmol, 0,075 ml), HOBT (0,464 mmol, 62,7 mg), 1,1-dimetilpropargilamina (0,428 mmol, 0,045 ml) y EDCI (0,464 mmol, 89 mg) en 5 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se diluyó con DCM y se extrajo dos veces con NaOH 1 M. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna para dar 95 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,68 (s, 6 H) 2,67 (s, 1H) 3,61 (td, 2H) 6,00 (tt, 1 H) 6,83 (d, 1 H) 7,28 (dd, 1 H) 7,48 (d, 1H).

EJEMPLO 6: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-7-(3,3,3-trifluoropropilamino)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-carboxamida**Etapas 1: Ácido 7-(3,3,3-trifluoropropilamino)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-carboxílico**

Se disolvió ácido 7-amino-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-carboxílico (0,512 mmol, 100 mg) en 7 ml de DCE seco. Se añadieron 3,3,3-trifluoropropanal (0,666 mmol, 0,057 ml) y ácido acético glacial (1,281 mmol, 0,073 ml) a 0 °C. Se añadió en una porción triacetoxi borohidruro sódico (1,025 mmol, 0,217 g) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con agua ácida y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto se usó directamente sin purificación adicional. El compuesto del título se obtuvo con rendimiento cuantitativo.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,50 (ct, 2 H) 3,44 (t, 2H) 4,17 4,20 (m, 2H) 4,27 4,31 (m, 2 H) 6,19 (s, 1 H) 7,41 (s, 1H).

Etapas 2: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-7-(3,3,3-trifluoropropilamino)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-carboxamida

Se disolvieron ácido 7-(3,3,3-trifluoropropilamino)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-carboxílico (0,512 mmol, 149 mg), DIPEA (0,614 mmol, 0,107 ml), HOBT (0,665 mmol, 90 mg), 1,1-dimetilpropargilamina (0,614 mmol, 0,065 ml) y EDCI (0,665 mmol, 128 mg) en 5 ml de DCM. La reacción se agitó durante una noche y se extrajo dos veces con NaOH 1 M. La fase orgánica se aisló con un separador de fases, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna para dar 126 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,66 (s, 6H) 2,49 (ct, 2 H) 2,64 (s, 1 H) 3,37 (t, 2H) 4,15 4,21 (m, 2H) 4,23 4,32 (m, 2 H) 6,21 (s, 1 H) 7,07 (s, 1H).

EJEMPLO 7: 6-(Isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida**Etapas 1: Ácido 6-(isobutilamino)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxílico**

Se disolvió ácido 6-aminobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxílico (0,828 mmol, 150 mg) en 7 ml de DCE seco. Se añadieron isobutiraldehído (0,994 mmol, 0,091 ml) y ácido acético glacial (2,07 mmol, 0,119 ml) a 0 °C. Se añadió en una porción triacetoxi borohidruro sódico (1,656 mmol, 351 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se extrajo con agua ácida y salmuera y finalmente se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 143 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,03 (d, 6H) 1,93 (sept., 1 H) 2,99 (d, 2 H) 5,89 (s, 2 H) 6,30 (s, 1 H) 7,28 (s, 1H).

Etapla 2: 6-(Isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida

Se disolvieron ácido 6-(isobutilamino)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxílico (0,603 mmol, 143 mg), DIPEA (0,723 mmol, 0,126 ml), HOBT (0,784 mmol, 106 mg), 1,1-dimetilpropargilamina (0,723 mmol, 0,076 ml) y EDCI (0,784 mmol, 150 mg) en 5 ml de DCM. La reacción se agitó durante una noche y se extrajo dos veces con NaOH 1 M. La fase orgánica se aisló con un separador de fases, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna para dar 106 mg del compuesto del título con un rendimiento del 58 %.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,02 (d, 6 H) 1,66 (s, 6H) 1,91 (tsept., 1 H) 2,63 (s, 1 H) 2,93 (d, 2 H) 5,87 (s, 2 H) 6,31 (s, 1 H) 7,02 (s, 1H).

EJEMPLO 8: 8-(Isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carboxamida**Etapla 1: Ácido 8-(isobutilamino)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carboxílico**

Se disolvió ácido 8-amino-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carboxílico (0,717 mmol, 150 mg) en 7 ml de DCE seco. Se añadieron isobutiraldehído (0,860 mmol, 0,079 ml) y ácido acético glacial (1,793 mmol, 0,103 ml) a 0 °C. Se añadió en una porción triacetoxi borohidruro sódico (1,434 mmol, 304 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se extrajo con agua ácida y salmuera y finalmente se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto se usó directamente sin purificación adicional. El compuesto del título se obtuvo con rendimiento cuantitativo.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,02 (d, 6H) 1,92 (tsept., 1 H) 2,00 (s, 1H) 2,14 (m, 2 H) 2,95 (d, 2H) 4,06 (m, 2H) 4,21 (m, 2 H) 6,26 (s, 1 H) 7,51 (s, 1H).

Etapla 2: 8-(Isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carboxamida

Se disolvieron ácido 8-(isobutilamino)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carboxílico (0,716 mmol, 190 mg), DIPEA (0,859 mmol, 0,150 ml), HOBT (0,931 mmol, 126 mg); 1,1-dimetilpropargilamina (0,859 mmol, 0,090 ml) y EDCI (0,931 mmol, 178 mg) en 5 ml de DCM. La reacción se agitó durante una noche y se extrajo dos veces con NaOH 1 M. La fase orgánica se aisló con un separador de fases, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna y HPLC preparativa para dar 129,2 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97 (d, 6H) 1,71 (s, 6H) 1,92 (tsept., 1H) 2,11 2,23 (m, 2 H) 2,36 (s, 1 H) 2,88 (dd, 2H) 4,04 4,14 (m, 2H) 4,16 4,25 (m, 2 H) 5,92 (s, 1 H) 6,26 (s, 1 H) 6,99 (s, 1H) 7,49 (t. a., 1H).

EJEMPLO 9: 7-(Isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-carboxamida**Etapla 1: Ácido 7-(Isobutilamino)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-carboxílico**

Se disolvió ácido 7-amino-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-carboxílico (0,769 mmol, 150 mg) en 7 ml de DCE seco. Se añadieron isobutiraldehído (0,922 mmol, 0,084 ml) y ácido acético glacial (1,921 mmol, 0,110 ml) a 0 °C. Se añadió en una porción triacetoxi borohidruro sódico (1,537 mmol, 326 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se extrajo con agua ácida y salmuera y finalmente se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto se usó directamente sin purificación adicional. El compuesto del título se obtuvo con rendimiento cuantitativo.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,02 (d, 6H) 1,92 (tsept., 1H) 2,93 (d, 2H) 4,12 4,20 (m, 2H) 4,23 4,31 (m, 2 H) 6,15 (s, 1 H) 7,38 (s, 1H).

Etapla 2: 7-(Isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-carboxamida

Se disolvieron ácido 7-(isobutilamino)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-carboxílico (0,768 mmol, 193 mg), DIPEA (0,922 mmol, 0,161 ml), HOBT (0,998 mmol, 135 mg), 1,1-dimetilpropargilamina (0,922 mmol, 0,097 ml) y EDCI (0,998 mmol, 191 mg) en 5 ml de DCM. La reacción se agitó durante una noche y se extrajo dos veces con NaOH 1 M. La fase orgánica se aisló con un separador de fases, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 178 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,01 (d, 6H) 1,66 (s, 6H) 1,90 (tsept., 1 H) 2,63 (s, 1H) 2,87 (d, 2H) 4,14 4,20 (m, 2H) 4,22 4,27 (m, 2 H) 6,16 (s, 1 H) 7,03 (s, 1H).

EJEMPLO 10: 2-(2,2-Difluoroetilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida**Etapla 1: Ácido 2-(2,2-difluoroetilamino)-5-(trifluorometil)benzoico**

Se calentaron ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)benzoico (1,781 mmol, 0,40 g), 2,2-difluoroetanamina (3,56 mmol, 0,251 ml), acetato potásico (3,56 mmol, 0,350 g), monohidrato de acetato de cobre (II) (0,178 mmol, 36 mg), trietilamina (1,781 mmol, 0,248 ml) en 6 ml de DMF a 180 °C durante 25 min usando un reactor de microondas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la solución se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 238 mg del compuesto del título con un rendimiento del 50 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ y CD₃OD) δ ppm 3,68 (td, 2H) 5,94 (tt, 1H) 6,81 (d, 1 H) 7,58 (dd, 1H) 8,25 (d, 1H).

Etapla 2: 2-(2,2-Difluoroetilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)-benzamida

- 5 Se disolvieron ácido 2-(2,2-difluoroetilamino)-5-(trifluorometil)benzoico (0,884 mmol, 238 mg), DIPEA (1,061 mmol, 0,185 ml), HOBt (1,149 mmol, 155 mg), 1,1-dimetil-propargilamina (1,061 mmol, 0,112 ml) y EDCI (1,149 mmol, 220 mg) en 5 ml de DCM. La reacción se agitó durante una noche y se diluyó con DCM, se extrajo tres veces con NaOH 1 M. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa para dar 104,5 mg del compuesto del título con un rendimiento del 35 %.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (s, 6H) 2,41 (s, 1H) 3,62 (tdd, 2H) 5,89 (tt, 1H) 6,16 (s a, 1H) 6,79 (d, 1H) 7,47 7,57 (m, 2H) 8,32 (t. a., 1H).

EJEMPLO 11: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(trifluorometil)-4-(3,3,3-trifluoropropilamino)pirimidin-5-carboxamida

15 Etapa 1: 2-(Trifluorometil)-4-(3,3,3-trifluoropropilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo

- Se calentaron 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,178 mmol, 0,3 g), clorhidrato de 3,3,3-trifluoropropilamina (2,357 mmol, 0,352 g) y trietilamina (2,357 mmol, 0,328 ml) en 2 ml de EtOH a 160 °C durante 30 minutos usando un reactor de microondas. Los disolventes se retiraron a presión reducida y la fase acuosa se extrajo cuatro veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar 349 mg del compuesto del título.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (t, 3H) 2,55 2,74 (m, 2H) 3,80 (td, 2H) 4,36 (c, 2 H) 8,77 (t, 1H) 8,89 (d, 1H).

25 Etapa 2: Ácido 2-(trifluorometil)-4-(3,3,3-trifluoropropilamino)pirimidin-5-carboxílico

- Se disolvió 2-(trifluorometil)-4-(3,3,3-trifluoropropilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,054 mmol, 349 mg) en 10 ml de THF y 1 ml de una solución acuosa 5 M de NaOH. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Se retiró THF a presión reducida y la solución se hizo ácida y se extrajo con DCM tres veces. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 287 mg del compuesto del título.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,55 2,73 (m, 2H) 3,79 (td, 2 H) 8,86 (s, 1 H) 8,90 (t, 1H) 13,99 (s a, 1H).

Etapa 3: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(trifluorometil)-4-(3,3,3-trifluoropropilamino)pirimidin-5-carboxamida

- Se disolvieron ácido 2-(trifluorometil)-4-(3,3,3-trifluoropropilamino)pirimidin-5-carboxílico (0,947 mmol, 287 mg), DIPEA (1,893 mmol, 0,33 ml), HOBt (1,041 mmol, 141 mg), 1,1-dimetilpropargilamina (1,893 mmol, 0,110 ml) y EDCI (1,041 mmol, 220 mg) en 5 ml de DCM. La reacción se agitó durante una noche y se extrajo dos veces con NaOH 1 M. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 179,1 mg del compuesto del título.
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (s, 6H) 2,43 (s, 1H) 2,44 2,56 (m, 2H) 3,82 (dt, 1H) 6,14 (s a, 1 H) 8,43 (s, 1H) 8,98 (t. a., 1H).

EJEMPLO 12: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino) benzamida

45 Etapa 1: 2-Amino-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida

- Una mezcla de ácido 2-amino-5-(trifluorometil)benzoico (0,25 g, 1,22 mmol), EDCI (0,28 g, 1,46 mmol), DIPEA (0,425 ml, 2,44 mmol) y HOBt (82 mg, 0,609 mmol) en DCM (10 ml) se agitó durante 30 minutos. Se añadió 1,1-dimetilpropargilamina (0,141 ml, 1,34 mmol). La mezcla se agitó durante un día, se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se secó y se evaporó, y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 0,25 g del compuesto del título.
- 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,76 (s, 6 H), 2,41 (s, 1H), 5,94 (s a, 2 H), 6,05 (s a, 1H), 6,67 - 6,73 (m, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 1H).

Etapa 2: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino) benzamida

- 55 A una solución agitada de 2-amino-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida (0,25 g, 0,92 mmol), 3,3,3-trifluoropropanal (0,15 ml, 1,8 mmol) y ácido acético glacial (0,318 ml, 5,55 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadió triacetoxi borohidruro sódico (0,55 g, 2,6 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante una noche y se neutralizó añadiendo bicarbonato sódico acuoso saturado a pH 7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El material en bruto se purificó usando HPLC preparativa para dar 88 mg del compuesto del título.
- 60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (s, 6 H), 2,41 (s, 1H), 2,41 - 2,52 (m, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 2H), 6,01 - 6,12 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,15 (t, 1H).

65

EJEMPLO 13: 4-Cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida**Etapas 1: 4-Cloro-2-(propilamino)benzoato de metilo**

5 Se disolvieron 2-amino-4-clorobenzoato de metilo (0,5 g, 2,7 mmol), propionaldehído (0,373 ml, 5,1 mmol) y ácido acético (0,925 ml, 16 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml). Se añadió triacetoxi borohidruro sódico (1,599 g, 7,54) y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para dar 0,621 g del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,02 (t, 3H), 1,70 (m, 2H), 3,11 (td, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,50 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,78 (d, 2H).

Etapas 2: Ácido 4-cloro-2-(propilamino)benzoico

15 Una solución de NaOH (0,1 g, 2,6 mmol) en agua (0,5 ml) se añadió a una solución de 4-cloro-2-(propilamino)benzoato de metilo (0,3 g, 1,3 mmol) en THF (3 ml) y se calentó a 50 °C durante 4 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se diluyó con agua y se extrajo con Et_2O . La capa acuosa se acidificó con una solución diluida de HCl y se agitó durante 20 min. El precipitado sólido se retiró por filtración y se secó. Rendimiento: 0,28 g. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,03 (t, 3H), 1,72 (m, 2H), 3,15 (td, 2H), 6,55 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,88 (d, 1H).

Etapas 3: 4-Cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida

25 Se mezclaron ácido 4-cloro-2-(propilamino)benzoico (70 mg, 0,33 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,038 ml, 0,36 mmol), EDCI (75 mg, 0,39 mmol), DIPEA (0,114 ml, 0,66 mmol) y HOBt (22 mg, 1,64 mmol) en 5 ml de DCM durante una noche. La mezcla se lavó con Na_2CO_3 2 M, se evaporó y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento 29 mg. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,00 (t, 3H), 1,62 - 1,70 (m, 2H), 1,72 (s, 6H), 2,38 (s, 1H), 3,06 (td, 2H), 6,02 (s a, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,71 (s a, 1H).

EJEMPLO 14: 5-Cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-benzamida**Etapas 1: 5-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzoato de metilo**

35 Se añadió ácido trifluoroacético (1,3 ml, 17,5 mmol) a una solución fría de 2-amino-5-clorobenzoato de metilo (0,25 g, 1,35 mmol) y cianoborohidruro sódico (0,18 g, 2,8 mmol) en DCM (4 ml). La temperatura se mantuvo por debajo de 5 °C. Se añadió gota a gota hidrato de trifluoroacetaldehído (0,27 ml, 3,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se vertió lentamente en una solución saturada fría de bicarbonato sódico. El pH se ajustó a 7 añadiendo en porciones bicarbonato sódico sólido. La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 0,102 g del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,80 - 3,88 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,73 (d, 1H), 7,34 (ddd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,15 (t, 1H).

Etapas 2: Ácido 5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzoico

45 Una mezcla de 5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzoato de metilo (0,1 g, 0,38 mmol) en THF (5 ml) con NaOH 1 M (2 ml) se agitó a 60 °C durante 3 h. Se añadieron 2 ml más de solución 1 M de NaOH. La mezcla se agitó durante una noche. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se diluyó con t-butil metil éter y se acidificó con una solución diluida de HCl. Después, la solución se extrajo con DCM (2 x 10 ml), se lavó con agua, se secó y se evaporó. Rendimiento: 91 mg. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,88 (c, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,03 (t, 1H).

Etapas 3: 5-Cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzamida

55 Una mezcla de ácido 5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzoico (90 mg, 0,36 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,042 ml, 0,40 mmol), EDCI (83 mg, 0,43 mmol), DIPEA (0,12 ml, 0,72 mmol) y HOBt (24 mg, 0,18 mmol) en DCM (5 ml) se agitó durante una noche. La mezcla se lavó con Na_2CO_3 2 M, se evaporó y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 47 mg. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,74 (s, 6H), 2,41 (s, 1H), 3,79 (cd, 2H), 6,05 (s a, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,29 - 7,30 (m, 2H), 8,04 (t, 1H).

EJEMPLO 15: 3-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-benzamida**Etapas 1: 2-Amino-3-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida**

65 Una mezcla de 1,1-dimetilpropargilamina (0,3 ml, 2,84 mmol), ácido 2-amino-3-fluorobenzoico (0,4 g, 2,58 mmol),

EDCI (0,6 g, 3,09 mmol), DIPEA (1,35 ml, 7,74 mmol) y HOBt (174 mg, 1,29 mmol) en DCM (10 ml) se agitó durante una noche. La mezcla se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida. Rendimiento: 0,38 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (s, 6H), 2,40 (s, 1H), 5,64 (s a, 2H), 6,08 (s a, 1H), 6,56 (td, 1H), 7,01 - 7,10 (m, 2H).

Etapas 2: 3-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida

Una mezcla de 2-amino-3-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida (0,15 g, 0,68 mmol), 3,3,3-trifluoropropanal (0,112 ml, 1,29 mmol) y ácido acético glacial (0,23 ml, 4,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se agitó. Se añadió triacetoxi borohidruro sódico (0,4 g, 1,9 mmol). La mezcla se agitó durante 6 días. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ saturado (ac.) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad. La HPLC preparativa dio 6 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (s, 6H), 2,32 - 2,45 (m, 3H), 3,57 (cd, 2H), 6,50 (s a, 1H), 6,61 (s a, 1H), 6,74 (td, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 7,23 - 7,25 (m, 1H).

EJEMPLO 16: 3-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida

Se agitaron 2-amino-3-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida (0,15 g, 0,68 mmol), propionaldehído (0,09 ml, 1,3 mmol) y ácido acético glacial (0,23 ml, 4,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml). Se añadió triacetoxi borohidruro sódico (0,4 g, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 días. Se añadió NaHCO₃ (ac.). La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se evaporaron a sequedad. La purificación por cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa dieron 10 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,95 (t, 3H), 1,57 - 1,64 (m, 2H), 1,74 (s, 6H), 2,38 (s, 1H), 3,16 (cd, 2H), 5,42 (s a, 1H), 6,78 (td, 1H), 7,08 (ddd, 1H), 7,41 (dt, 1H), 7,45 (s a, 1H).

EJEMPLO 17: 2-(Ciclobutilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Etapas 1: 2-(Ciclobutilamino)-4,5-difluorobenzoato de metilo

Una mezcla de 2-amino-4,5-difluorobenzoato de metilo (0,5 g, 2,7 mmol), ciclobutanona (0,383 ml, 5,1 mmol), ácido acético (0,92 ml, 16,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se agitó. Se añadió triacetoxi borohidruro sódico (1,59 g, 7,5 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ saturado (ac.) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad. La cromatografía ultrarrápida dio 0,30 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 - 1,99 (m, 4 H), 2,40 - 2,49 (m, 2H), 3,78 - 3,90 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,27 (dd, 1H), 7,64 - 7,72 (m, 1H), 7,78 (s a, 1H).

Etapas 2: Ácido 2-(ciclobutilamino)-4,5-difluorobenzoico

Una solución de 2-(ciclobutilamino)-4,5-difluorobenzoato de metilo (0,3 g, 1,25 mmol) en THF (5 ml) y NaOH 1 M (15 ml) se agitó durante un día. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se diluyó con t-butil metil éter y se acidificó con una solución diluida de HCl. Después, la solución se extrajo con DCM (2 x 10 ml), se lavó con agua, se secó y se evaporó. Rendimiento: 0,23 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,77 - 2,03 (m, 4H), 2,41 - 2,52 (m, 2H), 3,82 - 3,94 (m, 1H), 6,31 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H).

Etapas 3: 2-(Ciclobutilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Una mezcla de ácido 2-(ciclobutilamino)-4,5-difluorobenzoico (100 mg, 0,44 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,051 ml, 0,48 mmol), EDCI (101 mg, 0,53 mmol), DIPEA (0,15 ml, 0,88 mmol) y HOBt (30 mg, 0,22 mmol) en 10 ml de DCM se agitó durante una noche. La mezcla se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 78 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 (m, 6H), 1,76 - 2,01 (m, 4H), 2,36 - 2,46 (m, 2H), 2,40 (s, 1H), 3,74 - 3,85 (m, 1H), 5,87 (s a, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,67 (s a, 1H).

EJEMPLO 18: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-5-(trifluorometil)benzamida

Etapas 1: Ácido 2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-5-(trifluorometil)benzoico

Se calentaron ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)benzoico (0,3 g, 1,34 mmol), 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina (0,28 ml, 2,67 mmol), acetato potásico (0,26 g, 2,67 mmol), monohidrato de acetato de cobre (II) (27 mg, 0,134 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmol) en DMF (5 ml) a 180 °C durante 2 h usando un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con una solución diluida de HCl. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida. Rendimiento: 0,10 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,99 (td, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 8,27 - 8,31 (m, 1H), 8,39 (t, 1H).

Etapla 2: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-5-(trifluorometil)benzamida

5 Una mezcla de ácido 2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-5-(trifluorometil)benzoico (70 mg, 1 equiv.), 1, 1-dimetilpropargilamina (0,024 ml, 1,1 equiv.), EDCI (48 mg, 1,2 equiv.), DIPEA (0,07 ml, 2 equiv.) y HOBt (14 mg, 0,5 equiv.) en 10 ml de DCM se agitó durante una noche. La mezcla se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 39 mg.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,76 (s, 6H), 2,42 (s, 1H), 3,90 (td, 2H), 6,13 (s a, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,50 - 7,59 (m, 2H), 8,43 (t, 1H).

EJEMPLO 19: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-benzamida

Etapla 1: Ácido 2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)benzoico

15 Se calentaron ácido 2-bromobenzoico (0,5 g, 2,49 mmol), 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina (0,53 ml, 5,0 mmol), acetato potásico (5,0 mmol), monohidrato de acetato de cobre (II) (50 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol) en DMF (5 ml) a 180 °C durante 30 minutos usando un reactor de microondas. La mezcla se neutralizó con HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 72 mg del compuesto del título.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,95 (td, 2H), 6,73 - 6,82 (m, 2H), 7,46 (ddd, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 2H).

Etapla 2: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)benzamida

25 Una mezcla de ácido 2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)benzoico (70 mg, 1 equiv.), 1,1-dimetilpropargilamina (0,03 ml, 1,1 equiv.), EDCI (60 mg, 1,2 equiv.), DIPEA (0,09 ml, 2 equiv.) y HOBt (18 mg, 0,5 equiv.) en 10 ml de DCM se agitó durante una noche. La mezcla se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 33 mg.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (s, 6H), 2,39 (s, 1H), 3,86 (td, 2H), 6,12 (s a, 1H), 6,70 (ddd, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 8,06 (t, 1H).

EJEMPLO 20: 2-(2,2-Difluoroetilamino)-5-fluoro-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

Etapla 1: Ácido 2-(2,2-difluoroetilamino)-5-fluoronicotínico

35 Se calentaron ácido 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carboxílico (0,199 ml, 1,709 mmol), 2,2-difluoroetilamina (0,205 ml, 2,91 mmol), polvo de cobre (6,5 mg, 0,103 mmol), bromuro de cobre (I) (12,0 mg, 0,085 mmol), carbonato potásico (0,283 g, 2,051 mmol) y DMF seca (2 ml) mediante irradiación de microondas a 150 °C durante 1 h. Se añadió un poco de EtOAc y la fase orgánica se lavó 2 veces con ácido cítrico 0,5 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,335 g del compuesto del título.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,88 (td, 2 H) 5,81 - 6,13 (m, 1 H) 7,95 (dd, 1H) 7,99 (s a, 1H) 8,16 (d, 1H)

Etapla 2: 2-(2,2-Difluoroetilamino)-5-fluoro-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

45 Se agitaron ácido 2-(2,2-difluoroetilamino)-5-fluoronicotínico (0,100 g, 0,454 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentino (0,061 g, 0,454 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,068 g, 0,500 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,096 g, 0,500 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,166 ml, 0,954 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,024 g del compuesto del título.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,06 (t, 3 H) 1,72 (s, 3H) 1,90 (dc, 1H) 2,16 (dc, 1 H) 2,44 (s, 1H) 3,82 (tdd, 2 H) 5,79 - 6,13 (m, 2 H) 7,32 - 7,39 (m, 1 H) 8,04 (t, 1H) 8,10 (d, 1H)

EJEMPLO 21: 2-(Ciclobutilamino)-3-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

55 Una mezcla de 2-amino-3-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida (75 mg, 0,34 mmol), ciclobutanona (0,05 ml, 0,7 mmol), ácido acético glacial (0,117 ml, 2,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) se agitó. Se añadió triacetoxi borohidruro sódico (0,20 g, 0,95 mmol) y la mezcla se agitó durante dos días. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ saturado (ac.) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad. La HPLC preparativa dio 1,5 mg del compuesto del título.

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,55 - 1,71 (m, 2H), 1,73 (s, 6H), 1,84 - 1,97 (m, 2H), 2,25 - 2,35 (m, 2H), 2,38 (s, 1H), 3,87 - 3,97 (m, 1H), 5,46 (d, 1H), 6,80 (td, 1H), 7,07 (ddd, 1H), 7,42 - 7,45 (m, 1H), 7,55 (s a, 1H).

EJEMPLO 22: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-benzamida

Etapla 1: 5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzoato de metilo

Una mezcla de 2-amino-5-fluorobenzoato de metilo (0,5 g, 2,96 mmol), cianoborohidruro sódico (0,39 g, 6,2 mmol) y DCM (8 ml) se agitó a 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (2,85 ml, 38,4 mmol). Se añadió gota a gota hidrato de trifluoroacetaldehído (0,59 ml, 2,5 equiv.). La mezcla se agitó durante 7 días. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida. Rendimiento: 18 mg.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,82 - 3,87 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,74 (dd, 1H), 7,16 (dddd, 1H), 7,61 - 7,66 (m, 1H), 7,99 (t, 1H).

Etapas 2: Ácido 5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzoico

10 Una solución de 5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzoato de metilo (18 mg, 0,07 mmol) en THF (3 ml) con NaOH 1 M (2 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El material en bruto se trató con HCl diluido y el sólido separado se secó al vacío. El producto en bruto, que contenía sales, se usó como tal en la siguiente etapa.

15 RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm 3,86 (c, 2H), 6,87 (dd, 1H), 7,09 (td, 1H), 7,43 (dd, 1H)

Etapas 3: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzamida

20 Una mezcla de ácido 5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzoico (30 mg, 1 equiv.), 1,1-dimetilpropargilamina (0,015 ml, 1,1 equiv.), EDCI (29 mg, 1,2 equiv.), DIPEA (0,066 ml, 3 equiv.) y HOBt (8,55 mg, 0,5 equiv.) en 5 ml de DCM se agitó durante una noche. La mezcla se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 2,3 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (s, 6H), 2,41 (s, 1H), 3,78 (cd, 2H), 6,04 (s a, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,04 - 7,08 (m, 2H), 7,80 (t, 1H).

25 EJEMPLO 23: 2-(Ciclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)-benzamida

Se cargaron 2-amino-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida (150 mg, 0,55 mmol), ciclobutanona (0,079 ml, 1,055 mmol), ácido acético glacial (0,191 ml, 3,33 mmol) y 1,2-dicloroetano (4 ml) en un matraz. Se añadió triacetoxi borohidruro sódico (0,33 g, 2,8 1,6 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ saturado (ac.) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad. La purificación por HPLC preparativa dio 66 mg del compuesto del título.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (s, 6H), 1,78 - 2,03 (m, 4H), 2,37 - 2,49 (m, 2H), 2,41 (s, 1H), 3,86 - 3,99 (m, 1H), 6,09 (s a, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 7,47 - 7,50 (m, 1H), 8,08 (d, 1H).

35 EJEMPLO 24: 2-(Ciclobutilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Etapas 1: 2-(Ciclobutilamino)-5-fluorobenzoato de metilo

40 Se cargaron 2-amino-5-fluorobenzoato de metilo (0,5 g, 3,0 mmol), ciclobutanona (0,42 ml, 5,6 mmol), ácido acético glacial (1,0 ml, 17,7 mmol) y 1,2-dicloroetano (10 ml) en un matraz. Se añadió triacetoxi borohidruro sódico (1,75 g, 8,3 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ saturado (ac.) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se usó en la etapa siguiente.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 - 1,99 (m, 4H), 2,40 - 2,48 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,88 - 3,97 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H), 7,08 (ddd, 1H), 7,54 - 7,64 (m, 2H).

Etapas 2: Ácido 2-(ciclobutilamino)-5-fluorobenzoico

50 Una solución de 2-(ciclobutilamino)-5-fluorobenzoato de metilo (0,7 g, 3,13 mmol) en THF (3 ml) con NaOH 1 M (14 ml) se agitó a 60 °C durante 4 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se diluyó con *tert*-butil metil éter. La mezcla se acidificó añadiendo HCl 2 M. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con heptano-DCM para dar 1,33 g de un producto en bruto.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,78 - 2,12 (m, 2H), 2,27 - 2,41 (m, 2H), 2,56 - 2,71 (m, 2H), 4,04 (quint., 1H), 7,44 (ddd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 11,24 (s a, 2H).

55

Etapas 3: 2-(Ciclobutilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

60 Una mezcla de ácido 2-(ciclobutilamino)-5-fluorobenzoico (100 mg, 0,48 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,055 ml, 0,53 mmol), EDCI (110 mg, 0,57 mmol), DIPEA (0,17 ml, 0,96 mmol) y HOBt (32 mg, 0,24 mmol) en DMF (3 ml) se agitó durante una noche. Se añadió agua (3 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 40 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 (s, 6H), 1,75 - 1,98 (m, 4H), 2,35 - 2,44 (m, 2H), 2,40 (s, 1H), 3,79 - 3,90 (m, 1H), 6,09 (s a, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,95 - 7,06 (m, 2H), 7,29 (s a, 1H).

65

EJEMPLO 25: 2-(Ciclobutilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**Etapla 1: Ácido 2-(ciclobutilamino)-5-fluoronicotínico**

- 5 Una mezcla de ácido 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carboxílico (0,13 ml, 1,14 mmol), ciclobutilamina (0,14 g, 1,94 mmol), polvo de cobre (4,34 mg, 0,068 mmol), bromuro de cobre (I) (8,17 mg, 0,057 mmol), carbonato potásico (0,19 g, 1,37 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 150 °C durante 4 h usando un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución 0,5 M de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa. Rendimiento:
- 10 0,171 g.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 - 1,83 (m, 2H), 1,88 - 2,00 (m, 2H), 2,39 - 2,50 (m, 2H), 4,54 - 4,59 (m, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H).

Etapla 2: 2-(Ciclobutilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

- 15 Una mezcla de ácido 2-(ciclobutilamino)-5-fluoronicotínico (170 mg, 0,81 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,094 ml, 0,90 mmol), EDCI (187 mg, 0,98 mmol), DIPEA (0,28 ml, 1,6 mmol) y HOBt (0,41 mmol) en 3 ml de DMF se agitó durante una noche. Se añadió agua (3 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 139 mg.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,66 - 1,79 (m, 2H), 1,73 (s, 6H), 1,83 - 1,96 (m, 2H), 2,33 - 2,42 (m, 2H), 2,42 (s, 1H), 4,39 - 4,50 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,06 (d, 1H).

EJEMPLO 26: 5-Cloro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**Etapla 1: Ácido 5-cloro-2-(isopropilamino)nicotínico**

- 25 Se irradiaron ácido 2,5-dicloronicotínico (0,2 g, 1,04 mmol), isopropilamina (0,1 g, 1,77 mmol), polvo de cobre (3,97 mg, 0,063 mmol), bromuro de cobre (I) (7,47 mg, 0,052 mmol), carbonato potásico (0,17 g, 1,25 mmol) en DMF (1 ml) a 150 °C durante 4 h usando microondas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución 0,5 M de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa. Rendimiento: 133 mg.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,27 (d, 6H), 4,28 - 4,37 (m, 1H), 7,68 (s a, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,26 (d, 1H).

Etapla 2: 5-Cloro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

- 35 Se agitaron ácido 5-cloro-2-(isopropilamino)nicotínico (133 mg, 0,62 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,072 ml, 0,68 mmol), EDCI (143 mg, 0,74 mmol), DIPEA (0,22 ml, 1,24 mmol) y HOBt (42 mg, 0,31 mmol) en 3 ml de DMF durante una noche. Se añadió agua (10 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 98 mg.
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,02 (d, 6H), 2,81 (s, 1H), 4,42 - 4,54 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,38 (d, 1H).

EJEMPLO 27: 5-Cloro-2-(ciclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**Etapla 1: Ácido 5-cloro-2-(ciclobutilamino)nicotínico**

- 45 Se pusieron ácido 2,5-dicloronicotínico (0,2 g, 1,04 mmol), ciclobutilamina (0,13 g, 1,77 mmol), polvo de cobre (3,97 mg, 0,063 mmol), bromuro de cobre (I) (7,47 mg, 0,052 mmol), carbonato potásico (0,17 g, 1,25 mmol) y DMF (1 ml) en un vial de reacción para microondas y se irradiaron 150 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución 0,5 M de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa. Rendimiento: 0,11 g.
- 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 - 1,82 (m, 2H), 1,87 - 1,99 (m, 2H), 2,39 - 2,48 (m, 2H), 4,51 - 4,62 (m, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,24 (d, 1H).

Etapla 2: 5-Cloro-2-(ciclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

- 55 Una mezcla de ácido 5-cloro-2-(ciclobutilamino)nicotínico (110 mg, 0,48 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,056 ml, 0,53 mmol), EDCI (112 mg, 0,58 mmol), DIPEA (0,17 ml, 0,97 mmol) y HOBt (33 mg, 0,24 mmol) en DMF (3 ml) se agitó durante una noche. Se añadió agua (3 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 79 mg.
- 60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,69 - 1,78 (m, 2H), 1,74 (s, 6H), 1,86 - 1,99 (m, 2H), 2,34 - 2,41 (m, 2H), 2,42 (s, 1H), 4,40 - 4,55 (m, 1H), 6,16 (s a, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

EJEMPLO 28: 2-(Isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamida**Etapla 1: Ácido 2-(isopropilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico**

Se pusieron ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico (0,2 g, 0,89 mmol), isopropilamina (89 mg, 1,5 mmol), polvo de cobre (3,38 mg, 0,053 mmol), bromuro de cobre (I) (6,36 mg, 0,044 mmol), carbonato potásico (0,15 g, 1,06 mmol) y DMF (1 ml) en un vial de reacción para microondas y se irradiaron a 150 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución 0,5 M de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa. Rendimiento: 98 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,29 (d, 6H), 4,39 (sept., 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,45 - 8,49 (m, 1H).

Etapas 2: 2-(Isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida

Una mezcla de ácido 2-(isopropilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico (98 mg, 0,40 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,046 ml, 0,43 mmol), EDCI (91 mg, 0,47 mmol), DIPEA (0,14 ml, 0,79 mmol) y HOBt (27 mg, 0,20 mmol) en 3 ml de DMF se agitó durante una noche. Se añadió agua (3 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 61 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,25 (d, 6H), 1,75 (s, 6H), 2,42 (s, 1H), 4,27 - 4,41 (m, 1H), 6,15 (s a, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,41 (dd, 1H).

EJEMPLO 29: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil-amino)nicotinamida

Etapas 1: Ácido 5-fluoro-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)nicotínico

Se pusieron ácido 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carboxílico (0,2 ml, 1,71 mmol), 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina (0,43 g, 2,91 mmol), polvo de cobre (6,52 mg, 0,1 mmol), bromuro de cobre (I) (12 mg, 0,085 mmol), carbonato potásico (0,28 g, 2,05 mmol) y DMF (2 ml) en un vial de reacción para microondas y se irradiaron a 150 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución 0,5 M de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa. Rendimiento: 80 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4,38 - 4,47 (td, 2H), 8,01 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H).

Etapas 2: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino) nicotinamida

Una mezcla de ácido 5-fluoro-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)nicotínico (80 mg, 0,28 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,032 ml, 0,30 mmol), EDCI (64 mg, 0,33 mmol), DIPEA (0,097 ml, 0,56 mmol) y HOBt (19 mg, 0,14 mmol) en 3 ml de DMF se agitó durante una noche. Se añadió agua (5 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 33 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (s, 6H), 2,42 (s, 1H), 4,28 (tdd, 2H), 6,07 (s a, 1H), 7,36 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,17 (t, 1H).

EJEMPLO 30: 5-Metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil-amino)benzamida

Etapas 1: Ácido 5-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)benzoico

Se pusieron ácido 2-bromo-5-metilbenzoico (0,5 g), 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina (0,49 ml), acetato potásico (0,46 g), monohidrato de acetato de cobre (II) (46 mg) y trietilamina (0,39 ml) en DMF (2 ml) en un vial de reacción para microondas y se irradiaron a 180 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con una solución diluida de HCl. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida. Rendimiento: 46 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,26 (s, 3H), 3,91 (t, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,26 - 7,29 (m, 1H), 7,83 (m, 2H).

Etapas 2: 5-Metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil-amino)benzamida

Una mezcla de ácido 5-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)benzoico (42 mg, 0,15 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,02 ml, 0,16 mmol), EDCI (34 mg, 0,18 mmol), DIPEA (0,05 ml, 0,30 mmol) y HOBt (10 mg, 0,07 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante una noche. Se añadió agua (3 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 16 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,39 (s, 1H), 3,77 - 3,90 (m, 2H), 6,11 (s a, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 7,81 (t, 1H).

EJEMPLO 31: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)benzamida

Etapas 1: Ácido 5-fluoro-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)benzoico

Se pusieron 2-bromo-5-fluorobenzoato de metilo (0,32 ml), 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina (0,46 ml), acetato

potásico (0,42 g), monohidrato de acetato de cobre (II) (43 mg) y trietilamina (0,36 ml) y DMF (2 ml) en un vial de reacción para microondas y se irradiaron a 180 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con una solución diluida de HCl. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía de fase inversa en columna ultrarrápida. Rendimiento: 69 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4,06 (t, 2H), 6,89 (dd, 1H), 7,19 (ddd, 1H), 7,61 (dd, 1H).

Etapas 2: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-benzamida

Una mezcla de ácido 5-fluoro-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)benzoico (69 mg, 0,24 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,028 ml, 0,26 mmol), EDCI (55 mg, 0,29 mmol), DIPEA (0,084 ml, 0,48 mmol) y HOBt (16 mg, 0,12 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante una noche. Se añadió agua (5 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 27 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (s, 6H), 2,40 (s, 1H), 3,83 (td, 2H), 6,08 (s a, 1H), 6,72 (dd, 1H), 7,03 - 7,11 (m, 2H), 7,72 (t, 1H).

EJEMPLO 32: 5-Cloro-2-(2,2-difluoroetilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapas 1: Ácido 5-cloro-2-(2,2-difluoroetilamino)nicotínico

Se pusieron ácido 2,5-dicloronicotínico (0,3 g, 1 equiv.), 2,2-difluoroetilamina (0,19 ml, 1,7 equiv.), polvo de cobre (5,96 mg, 0,06 equiv.), bromuro de cobre (I) (11 mg, 0,05 equiv.), carbonato potásico (0,26 g, 1,2 equiv.) y DMF (1 ml) en un vial de reacción para microondas y se irradiaron a 150 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución 0,5 M de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa. Rendimiento: 0,176 g.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,91 (td, 2H), 6,03 (tt, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,24 (d, 1H).

Etapas 2: 5-Cloro-2-(2,2-difluoroetilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Una mezcla de ácido 5-cloro-2-(2,2-difluoroetilamino)nicotínico (176 mg, 0,74 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,086 ml, 0,82 mmol), EDCI (171 mg, 0,89 mmol), DIPEA (0,26 ml, 1,49 mmol) y HOBt (50 mg, 0,37 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante una noche. Se añadió agua (3 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 33 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (s, 6H), 2,42 (s, 1H), 3,83 (td, 2H), 5,96 (tt, 1H), 6,06 (s a, 1H), 7,52 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,28 (t, 1H).

EJEMPLO 33: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-nicotinamida

Etapas 1: Ácido 5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)nicotínico

Se pusieron ácido 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carboxílico (0,2 ml, 1 equiv.), 2,2,2-trifluoroetilamina (0,23 ml, 1,7 equiv.), cobre (6,52 mg, 0,06 equiv.), bromuro de cobre (I) (12 mg, 0,05 equiv.), carbonato potásico (0,28 g, 1,2 equiv.) y DMF (1 ml) en un vial de reacción para microondas y se irradiaron a 150 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución 0,5 M de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa. Rendimiento: 0,41 g.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4,32 (c, 2H), 7,99 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H).

Etapas 2: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)nicotinamida

Una mezcla de ácido 5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)nicotínico (100 mg, 0,42 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,05 ml, 0,46 mmol), EDCI (97 mg, 0,50 mmol), DIPEA (0,15 ml, 0,84 mmol) y HOBt (28 mg, 0,21 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante una noche. Se añadió agua (5 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida. Rendimiento: 60 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (s, 6H), 2,42 (s, 1H), 4,21 (cd, 2H), 6,05 (s a, 1H), 7,36 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,22 (t, 1H).

EJEMPLO 34: 5-Cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-nicotinamida

Etapas 1: 2-(2,2,2-Trifluoroetilamino)nicotinato de etilo

Se añadieron 2-cloronicotinato de etilo (0,803 ml, 5,39 mmol) y 2,2,2-trifluoroetilamina (1,291 ml, 16,16 mmol) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió, a 150 °C durante 3 horas a alta absorbancia. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para

producir 1,275 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,39 (t, 3 H) 4,23 - 4,43 (m, 4 H) 6,66 (dd, 1 H) 8,17 (dd, 1H) 8,29 (m, 2H)

Etapas 2: 5-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)nicotinato de etilo

Se agitaron 2-(2,2,2-trifluoroetilamino)nicotinato de etilo (3,45 g, 13,90 mmol), N-clorosuccinimida (2,227 g, 16,68 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se acidificó con una solución 1 M de HCl. La fase acuosa ácida se extrajo tres veces con acetato de etilo y una vez con DCM. La fase orgánica se evaporó a sequedad y se añadió DCM. La fase orgánica se lavó tres veces con agua, se secó y se evaporó a sequedad para producir 4,0 g del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,34 - 1,47 (t, 3 H) 4,19 - 4,45 (m, 4 H) 8,08 - 8,18 (m, 1 H) 8,20 - 8,35 (m, 2H).

Etapas 3: Ácido 5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)nicotínico

La mezcla de 5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)nicotinato de etilo (5,25 g, 18,68 mmol), hidróxido potásico (3,14 g, 56,0 mmol), metanol (25 ml) y agua (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó, se añadió agua al residuo de evaporación y la mezcla se acidificó con una solución 5 M de HCl. La precipitación formada se filtró y se lavó una vez con agua. La precipitación se secó en un horno de vacío a 40 °C durante una noche para producir 4,4 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d) δ ppm 4,34 (c, 2 H) 8,18 (d, 1H) 8,26 (d, 1H)

Etapas 4: 5-Cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)nicotinamida

Se agitaron ácido 5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)nicotínico (2,2 g, 8,66 mmol), DCM (15 ml), EDCI (1,992 g, 10,39 mmol), HOBt (1,17 g, 8,66 mmol), DIPEA (3,02 ml, 17,32 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (1,185 ml, 11,26 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con una solución 1 M de NaOH, una vez con una solución 1 M de HCl y una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 1,6 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,75 (s, 6H) 2,42 (s, 1H) 4,22 (m, 2H) 6,04 (s a, 1H) 7,54 (d, 1H) 8,18 (d, 1H) 8,42 (s a, 1H)

EJEMPLO 35: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-5-(trifluorometil)nicotinamida

Etapas 1: Ácido 2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico

Se pusieron ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico (0,3 g, 1 equiv.), 2,2,2-trifluoroetilamina (0,18 ml, 1,7 equiv.), cobre (5,07 mg, 0,06 equiv.), bromuro de cobre (I) (9,5 mg, 0,05 equiv.), carbonato potásico, (0,22 g, 1,2 equiv.) en DMF (1 ml) en un vial de reacción para microondas y se irradiaron a 150 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución 0,5 M de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa. Rendimiento: 42 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,47 (c, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,90 (s a, 1H).

Etapas 2: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-5-(trifluorometil) nicotinamida

Una mezcla de ácido 2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico (42 mg, 0,146 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,017 ml, 0,16 mmol), EDCI (33 mg, 0,18 mmol), DIPEA (0,05 ml, 0,29 mmol) y HOBt (9,85 mg, 0,07 mmol) en 1 ml de DMF se agitó durante una noche. Se añadió agua (5 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 21 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,77 (s, 6H), 2,44 (s, 1H), 4,29 (cd, 2H), 6,14 (s a, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,87 (t, 1H).

EJEMPLO 36: 5-Ciano-2-(ciclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Etapas 1: 5-Ciano-2-(ciclobutilamino)benzoato de metilo

Se agitaron 2-amino-5-cianobenzoato de etilo (0,3 g, 1,7 mmol), ciclobutanona (0,24 ml, 3,2 mmol) y ácido acético glacial (0,58 ml, 10,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) en una atmósfera de N₂. Se añadió triacetoxi borohidruro sódico (1,011 g, 4,77 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió NaHCO₃ (ac.). La mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se secaron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida dio 0,114 g del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,80 - 2,05 (m, 4H), 2,43 - 2,53 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,95 - 4,03 (m, 1H), 6,55. (d, 1,1 H), 7,49 ddd, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H).

Etapas 2: Ácido 5-ciano-2-(ciclobutilamino)benzoico

Una solución de 5-ciano-2-(ciclobutilamino)benzoato de metilo (0,114 g, 0,50 mmol) en THF (3 ml) y NaOH 1 M (3 ml) se agitó durante una noche. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El material en bruto se diluyó con t-butil metil éter y se acidificó con una solución diluida de HCl. Los disolventes se evaporaron. El producto en bruto se usó como tal.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,72 - 1,95 (m, 4H), 2,39 - 2,47 (m, 2H), 4,03-4,10 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,55 (s a, 1H), 13,30 (s a, 1H).

Etapas 3: 5-Ciano-2-(ciclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

- 10 Una mezcla de ácido 5-ciano-2-(ciclobutilamino)benzoico (100 mg, 0,46 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,054 ml, 0,51 mmol), EDCI (106 mg, 0,56 mmol), DIPEA (0,24 ml, 1,39 mmol) y HOBt (31 mg, 0,23 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante una noche. Se añadió agua (3 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 61 mg.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (d, 6H), 1,77 - 2,06 (m, 4H), 2,41 (s, 1H), 2,36-2,49 (m, 2H), 3,92 (sext., 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,55 (s a, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,49 (d, 1H).

EJEMPLO 37: 4-Ciano-2-(ciclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Etapas 1: 4-Ciano-2-(ciclobutilamino)benzoato de metilo

- 20 Se agitaron 2-amino-4-cianobenzoato de metilo (0,3 g, 1,70 mmol), ciclobutanona (0,24 ml, 3,24 mmol) y ácido acético glacial (0,585 ml, 10,22 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) en una atmósfera de N₂. Se añadió triacetoxi borohidruro sódico (1,011 g, 4,77 mmol) y la mezcla se agitó durante dos días. Se añadió NaHCO₃ (ac.). La mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se secaron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida dio 0,152 g del compuesto del título.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,80 - 2,02 (m, 4H), 2,44 - 2,53 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,90 - 3,96 (m, 1H), 6,77 - 6,81 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,97 (s a, 1H).

Etapas 2: Ácido 4-ciano-2-(ciclobutilamino)benzoico

- 30 Una solución de 4-ciano-2-(ciclobutilamino)benzoato de metilo (0,152 g, 0,66 mmol) en THF (3 ml) y NaOH 1 M (4 ml) se agitó durante una noche. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El material en bruto se diluyó con t-butil metil éter y se acidificó con una solución diluida de HCl. La solución se evaporó. El producto en bruto se usó como tal.

- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,69 - 1,90 (m, 4H), 2,39 - 2,48 (m, 2H), 3,99-4,09 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,09 (s a, 1H) 13,33 (s a, 1H).

Etapas 3: 4-Ciano-2-(ciclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

- 40 Una mezcla de ácido 4-ciano-2-(ciclobutilamino)benzoico (150 mg, 0,69 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,080 ml, 0,76 mmol), EDCI (160 mg, 0,83 mmol), DIPEA (0,36 ml, 2,08 mmol) y HOBt (47 mg, 0,35 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante una noche. Se añadió agua (3 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 68 mg.

- 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (s, 6H), 1,77 - 1,99 (m, 4H), 2,41 (s, 1H), 2,38-2,50 (m, 2H), 3,79 - 3,91 (m, 1H), 6,27 (s a, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,73 - 6,78 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,75 (d, 1H).

EJEMPLO 38: 4,5-Difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-benzamida

Etapas 1: Ácido 4,5-difluoro-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzoico

- 50 Una mezcla de ácido 2-bromo-4,5-difluorobenzoico (2 g, 8,4 mmol), 2,2,2-trifluoroetilamina (1,15 ml, 14,3 mmol), cobre (32 mg, 0,51 mmol), bromuro de cobre (I) (61 mg, 0,42 mmol), carbonato potásico (1,4 g, 10,1 mmol) en DMF (5 ml) se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución 0,5 M de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa. Rendimiento: 0,60 g.

- 55 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4,03 (c, 2H), 6,86 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H).

Etapas 2: 4,5-Difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzamida

- 60 Una mezcla de ácido 4,5-difluoro-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzoico (1,2 g, 4,70 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,54 ml, 5,2 mmol), EDCI (1,08 g, 5,64 mmol), DIPEA (1,64 ml, 9,4 mmol) y HOBt (0,32 g, 2,35 mmol) en DCM (20 ml) y DMF (2 ml) se agitó durante un día. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida preparativa. Rendimiento: 1,27 g.

- 65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (s, 6H), 2,41 (s, 1H), 3,74 (cd, 2H), 5,93 (s a, 1H), 6,56 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 8,16 (t, 1H).

EJEMPLO 39: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-5-(trifluorometil) benzamida**Etapla 1: Ácido 2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-5-(trifluorometil)benzoico**

5 Una mezcla de ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)benzoico (0,4 g, 1,78 mmol), 2,2,2-trifluoroetilamina (0,24 ml, 3,03 mmol), cobre (6,8 mg, 0,11 mmol), bromuro de cobre (I) (13 mg, 0,089 mmol), carbonato potásico (0,29 g, 2,1 mmol) y DMF (1 ml) se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución 0,5 M de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa. Rendimiento:

10 30 mg.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,28 - 4,39 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,65 (s a, 1H), 13,49 (s, 1H).

Etapla 2: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-5-(trifluorometil)-benzamida

15 Una mezcla de ácido 2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-5-(trifluorometil)benzoico (30 mg, 0,10 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,012 ml, 0,12 mmol), EDCI (24 mg, 0,12 mmol), DIPEA (0,04 ml, 0,21 mmol) y HOBt (7 mg, 0,05 mmol) en 2 ml se agitó durante una noche. Se añadió agua (3 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa.

20 Rendimiento: 17 mg.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,76 (s, 6H), 2,42 (s, 1H), 3,85 (cd, 2H), 6,15 (s a, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 2H), 8,48 (t, 1H).

EJEMPLO 40: 5-Metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-benzamida**Etapla 1: Ácido 5-metil-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzoico**

Una mezcla de ácido 2-bromo-5-metilbenzoico (0,4 g, 1,86 mmol), 2,2,2-trifluoroetilamina (0,25 ml, 3,16 mmol), cobre (7,1 mg, 0,11 mmol), bromuro de cobre (I) (13 mg, 0,09 mmol) y carbonato potásico (0,3 g, 2,23 mmol) y DMF (1 ml) se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución 0,5 M de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa. Rendimiento: 135 mg.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,11 - 4,22 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,02 (t, 1H), 12,82 (s a, 1H).

Etapla 2: 5-Metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzamida

Una mezcla de ácido 5-metil-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzoico (135 mg, 0,58 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,07 ml, 0,64 mmol), EDCI (133 mg, 0,70 mmol), DIPEA (0,2 ml, 1,16 mmol) y HOBt (39 mg, 0,29 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 83 mg.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,39 (s, 1H), 3,75 (cd, 2H), 6,18 (s a, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,07 - 7,16 (m, 2H), 7,85 (t, 1H).

EJEMPLO 41: 5-Cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-nicotinamida**Etapla 1: Ácido 5-cloro-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)nicotínico**

Una mezcla de ácido 2,5-dicloronicotínico (0,25 g, 1,30 mmol), clorhidrato de 3,3,3-trifluoropropilamina (0,33 g, 2,21 mmol), cobre (4,96 mg, 0,078 mmol), bromuro de cobre (I) (9,3 mg, 0,065 mmol), carbonato potásico (0,3 g, 2,21 mmol) y DMF (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución 0,5 M de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa. Rendimiento: 58 mg.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,53 - 2,65 (m, 2H), 3,70 (c, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,52 (s a, 1H).

Etapla 2: 5-Cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-nicotinamida

60 Una mezcla de ácido 5-cloro-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)nicotínico (58 mg, 0,22 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,025 ml, 0,24 mmol), EDCI (50 mg, 0,26 mmol), DIPEA (0,075 ml, 0,43 mmol) y HOBt (15 mg, 0,11 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 M, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 57 mg.

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 (s, 6H), 2,41 (s, 1H), 2,42 - 2,51 (m, 2H), 3,66-3,73 (m, 2H), 6,08 (s a, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,17 (t, 1H).

EJEMPLO 42: 2-(Butilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida**Etapas 1: Ácido 2-(Butilamino)-4,5-difluorobenzoico**

- 5 Se añadieron butiraldehído (0,164 ml, 1,820 mmol) y ácido acético glacial (0,248 ml, 4,33 mmol) a ácido 2-amino-4,5-difluorobenzoico (0,3 g, 1,733 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) a 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,735 g, 3,47 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con 10 ml de agua y las capas resultantes se separaron. La fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ 1 M y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 0,374 g del compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,98 (t, 3H) 1,46 (dc, 2 H) 1,67 (quin, 2 H) 3,14 (t, 2 H) 6,42 (dd, 1 H) 7,30 - 7,83 (m, 2H).

Etapas 2: 2-(Butilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

- 15 Se agitaron ácido 2-(butilamino)-4,5-difluorobenzoico (0,100 g, 0,436 mmol), 2-metilbut-3-in-2-amina (0,043 ml, 0,436 mmol), HOBt (0,065 g, 0,480 mmol), EDCI (0,092 g, 0,480 mmol) y DIPEA (0,084 ml, 0,480 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,029 g del compuesto del título.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,95 (t, 3 H) 1,37 - 1,50 (m, 2 H) 1,58 - 1,68 (m, 2 H) 1,72 (s, 6H) 2,40 (s, 1 H) 3,05 (t, 2H) 5,90 (s a, 1 H) 6,40 (dd, 1 H) 7,13 (dd, 1H) 7,50 (s a, 1H).

EJEMPLO 43: 5-Bromo-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-2-(2-metoxietilamino)-benzamida**Etapas 1: Ácido 5-bromo-2-(2-metoxietilamino)benzoico**

- Se calentaron 1,1,2-trimetoxietano (0,268 ml, 2,081 mmol), ácido trifluoroacético (0,2 ml, 2,69 mmol) y agua (0,2 ml) a 50 °C durante 10 min. La mezcla enfriada, junto con ácido acético glacial (0,298 ml, 5,20 mmol) se añadió lentamente a ácido 2-amino-5-bromobenzoico (0,450 g, 2,081 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) a 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,882 g, 4,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con 10 ml de agua. Las capas se separaron y la fase orgánica se extrajo con Na₂CO₃ 1 M. La fase acuosa resultante se acidificó con HCl 2 M y se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por reverse cromatografía de fase inversa. Se obtuvieron 0,180 g del compuesto del título.
- 30 La reacción se interrumpió con 10 ml de agua. Las capas se separaron y la fase orgánica se extrajo con Na₂CO₃ 1 M. La fase acuosa resultante se acidificó con HCl 2 M y se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por reverse cromatografía de fase inversa. Se obtuvieron 0,180 g del compuesto del título.
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,39 (t, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 3,64 (t, 2 H) 6,62 (d, 1 H) 7,44 (dd, 1H) 8,06 (d, 1H).

Etapas 2: 5-Bromo-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-2-(2-metoxietilamino)benzamida

- Se agitaron ácido 5-bromo-2-(2-metoxietilamino)benzoico (0,100 g, 0,365 mmol), clorhidrato de 3-etilpent-1-in-3-amina (0,078 g, 0,474 mmol), HOBt (0,054 g, 0,401 mmol), EDCI (0,077 g, 0,401 mmol) y DIPEA (0,070 ml, 0,401 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,044 g del compuesto del título.
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,04 (t, 6 H) 1,84 - 1,96 (m, 2 H) 2,26 (dc, 2 H) 2,41 (s, 1H) 3,31 (c, 2 H) 3,39 (s, 3 H) 3,58 (t, 2H) 5,91 (s a, 1H) 6,60 (d, 1 H) 7,30 - 7,37 (m, 2 H) 7,39 (d, 1H).
- 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,04 (t, 6 H) 1,84 - 1,96 (m, 2 H) 2,26 (dc, 2 H) 2,41 (s, 1H) 3,31 (c, 2 H) 3,39 (s, 3 H) 3,58 (t, 2H) 5,91 (s a, 1H) 6,60 (d, 1 H) 7,30 - 7,37 (m, 2 H) 7,39 (d, 1H).

EJEMPLO 44: 5-Cloro-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-2-(2-metoxietilamino)-benzamida**Etapas 1: Ácido 5-cloro-2-(2-metoxietilamino)benzoico**

- 50 Se calentaron 1,1,2-trimetoxietano (0,268 ml, 2,081 mmol), ácido trifluoroacético (0,2 ml, 2,69 mmol) y agua (0,2 ml) a 50 °C durante 10 min. La mezcla enfriada, junto con ácido acético glacial (0,298 ml, 5,20 mmol) se añadió lentamente a ácido 2-amino-5-clorobenzoico (0,357 g, 2,081 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) a 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,323 g, 6,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con 10 ml de agua. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por reverse cromatografía de fase inversa. Se obtuvieron 0,044 g del compuesto del título.
- 55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,41 (t, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 3,66 (t, 2 H) 6,68 (d, 1 H) 7,34 (dd, 1H) 7,93 (d, 1H).

Etapas 2: 5-Cloro-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-2-(2-metoxietilamino)benzamida

- Se agitaron ácido 5-cloro-2-(2-metoxietilamino)benzoico (0,044 g, 0,192 mmol), clorhidrato de 3-etilpent-1-in-3-amina (0,041 g, 0,249 mmol), HOBt (0,028 g, 0,211 mmol), EDCI (0,040 g, 0,211 mmol) y DIPEA (0,037 ml, 0,211 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,012 g del compuesto del título.
- 65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,41 (t, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 3,66 (t, 2 H) 6,68 (d, 1 H) 7,34 (dd, 1H) 7,93 (d, 1H).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,04 (t, 6 H) 1,85 - 1,96 (m, 2 H) 2,21 - 2,31 (m, 2 H) 2,42 (s, 1H) 3,31 (c, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 3,59 (t, 2H) 5,93 (s a, 1H) 6,64 (d, 1 H) 7,22 (dd, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 2H).

EJEMPLO 45: N-(3-Etilpent-1-in-3-il)-4,5-difluoro-2-(2-metoxietilamino)-benzamida

5

Etapas 1: Ácido 4,5-difluoro-2-(2-metoxietilamino)benzoico

Se calentaron 1,1,2-trimetoxietano (0,268 ml, 2,081 mmol), ácido trifluoroacético (0,2 ml, 2,69 mmol) y agua (0,2 ml) a 50 °C durante 10 min. La mezcla enfriada, junto con ácido acético glacial (0,298 ml, 5,20 mmol) se añadió lentamente a ácido 2-amino-4,5-difluorobenzoico (0,360 g, 2,081 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) a 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,323 g, 6,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con 10 ml de agua. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa. Se obtuvieron 0,188 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,36 (t, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 3,65 (t, 2 H) 6,48 (dd, 1 H) 7,54 - 8,00 (m, 2H).

Etapas 2: N-(3-Etilpent-1-in-3-il)-4,5-difluoro-2-(2-metoxietilamino)benzamida

Se agitaron ácido 4,5-difluoro-2-(2-metoxietilamino)benzoico (0,100 g, 0,433 mmol), clorhidrato de 3-etilpent-1-in-3-amina (0,092 g, 0,562 mmol), HOBt (0,064 g, 0,476 mmol), EDCI (0,091 g, 0,476 mmol) y DIPEA (0,083 ml, 0,476 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,079 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,03 (t, 6 H) 1,84 - 1,95 (m, 2 H) 2,24 (dc, 2 H) 2,42 (s, 1H) 3,26 (c, 2 H) 3,39 (s, 3 H) 3,59 (t, 2H) 5,86 (s a, 1 H) 6,47 (dd, 1 H) 7,16 (dd, 1H) 7,35 (s a, 1H).

EJEMPLO 46: N-(3-Etilpent-1-in-3-il)-2-(2-metoxietilamino)-5-(trifluorometil)benzamida

Etapas 1: Ácido 2-(2-metoxietilamino)-5-(trifluorometil)benzoico

Se calentaron 1,1,2-trimetoxietano (0,268 ml, 2,081 mmol), ácido trifluoroacético (0,2 ml, 2,69 mmol) y agua (0,2 ml) a 50 °C durante 10 min. La mezcla enfriada, junto con ácido acético glacial (0,298 ml, 5,20 mmol) se añadió lentamente a ácido 2-amino-5-(trifluorometil)benzoico (0,427 g, 2,081 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) a 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,323 g, 6,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se interrumpió con 10 ml de agua y los disolventes se evaporaron. El producto en bruto se purificó por reverse cromatografía de fase inversa. Se obtuvieron 0,253 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,30 (s, 3 H) 3,39 - 3,46 (m, 2 H) 3,51 - 3,62 (m, 2 H) 6,93 (d, 1 H) 7,63 (dd, 1 H) 8,03 (dd, 1H) 8,38 (s a, 1H) 13,22 (s a, 1H).

Etapas 2: N-(3-Etilpent-1-in-3-il)-2-(2-metoxietilamino)-5-(trifluorometil)benzamida

Se agitaron ácido 2-(2-metoxietilamino)-5-(trifluorometil)benzoico (0,100 g, 0,380 mmol), clorhidrato de 3-etilpent-1-in-3-amina (0,081 g, 0,494 mmol), HOBt (0,056 g, 0,418 mmol), EDCI (0,080 g, 0,418 mmol) y DIPEA (0,139 ml, 0,798 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,069 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,05 (t, 6 H) 1,86 - 1,98 (m, 2 H) 2,21 - 2,32 (m, 2 H) 2,44 (s, 1 H) 3,34 - 3,43 (m, 5 H) 3,61 (t, 2H) 6,01 (s a, 1H) 6,73 (d, 1 H) 7,44 - 7,55 (m, 2 H) 7,81 (t, 1H).

EJEMPLO 47: N-(3-Etilpent-1-in-3-il)-5-yodo-2-(2-metoxietilamino)benzamida

Etapas 1: Ácido 5-yodo-2-(2-metoxietilamino)benzoico

Se calentaron 1,1,2-trimetoxietano (0,268 ml, 2,081 mmol), ácido trifluoroacético (0,2 ml, 2,69 mmol) y agua (0,2 ml) a 50 °C durante 10 min. La mezcla enfriada, junto con ácido acético glacial (0,298 ml, 5,20 mmol) se añadió lentamente a ácido 2-amino-5-yodobenzoico (0,547 g, 2,081 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) a 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,323 g, 6,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se interrumpió con 10 ml de agua y los disolventes se evaporaron. El producto en bruto se purificó por reverse cromatografía de fase inversa. Se obtuvieron 0,206 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,29 (s, 3 H) 3,30 - 3,37 (m, 2 H) 3,49 - 3,59 (m, 2 H) 6,64 (d, 1 H) 7,59 (dd, 1 H) 7,69 - 8,29 (m, 2H) 12,84 (s a, 1H).

Etapas 2: N-(3-Etilpent-1-in-3-il)-5-yodo-2-(2-metoxietilamino)benzamida

Se agitaron ácido 5-yodo-2-(2-metoxietilamino)benzoico (0,100 g, 0,311 mmol), clorhidrato de 3-etilpent-1-in-3-amina (0,066 g, 0,405 mmol), HOBt (0,046 g, 0,343 mmol), EDCI (0,066 g, 0,343 mmol) y DIPEA (0,114 ml, 0,654 mmol) en

DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,076 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,03 (t, 6 H) 1,85 - 1,96 (m, 2 H) 2,25 (dc, 2 H) 2,42 (s, 1H) 3,27 - 3,34 (m, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 3,58 (t, 2H) 5,90 (s a, 1H) 6,49 (d, 1H) 7,36 (s a, 1 H) 7,50 (dd, 1H) 7,53 (d, 1H).

EJEMPLO 48: 2-(2-Metoxietilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida

Se agitaron ácido 2-(2-metoxietilamino)-5-(trifluorometil)benzoico (0,100 g, 0,380 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,044 ml, 0,418 mmol), HOBt (0,056 g, 0,418 mmol), EDCI (0,080 g, 0,418 mmol) y DIPEA (0,073 ml, 0,418 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,080 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (s, 6H) 2,40 (s, 1H) 3,34 3,42 (m, 5 H) 3,59-3,64 (m, 2H) 6,10 (s a, 1H) 6,73 (d, 1 H) 7,44 - 7,52 (m, 2 H) 8,02 (t, 1H).

EJEMPLO 49: 2-(Butilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Etapas 1: Ácido 2-(butilamino)-5-fluorobenzoico

Se añadieron butiraldehído (0,168 ml, 1,862 mmol) y ácido acético glacial (0,254 ml, 4,43 mmol) a 2-amino-5-fluorobenzoato de metilo (0,3 g, 1,774 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) a 0 °C. Se añadió triacetoxi borohidruro sódico (0,752 g, 3,55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se interrumpió con 10 ml de agua y las capas resultantes se separaron. La fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ 1 M y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,289 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97 (t, 3 H) 1,41 - 1,52 (m, 2 H) 1,62 - 1,71 (m, 2H) 3,16 (c, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,58 - 6,64 (m, 1H) 7,10 (dddd, 1H) 7,47 (s a, 1H) 7,55 - 7,60 (dd, 1H).

Etapas 2: Ácido 2-(butilamino)-5-fluorobenzoico

Se añadió hidróxido de litio (0,061 g, 2,57 mmol) a 2-(butilamino)-5-fluorobenzoato de metilo (0,289 g, 1,283 mmol) en THF (8 ml) y agua (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h. El THF se evaporó y el residuo se disolvió en agua y se lavó una vez con DCM. Después de esto, la fase de agua se acidificó con HCl 5 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,253 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (t, 3 H) 1,32 - 1,45 (m, 2 H) 1,51 - 1,62 (m, 2 H) 3,15 (t, 2 H) 6,74 (dd, 1H) 7,27 (ddd, 1 H) 7,48 (dd, 1H) 10,20 (s a, 1H).

Etapas 3: 2-(Butilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se agitaron ácido 2-(butilamino)-5-fluorobenzoico (0,100 g, 0,473 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,055 ml, 0,521 mmol), HOBt (0,070 g, 0,521 mmol), EDCI (0,100 g, 0,521 mmol) y DIPEA (0,091 ml, 0,521 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,037 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,95 (t, 3 H) 1,37 - 1,50 (m, 2 H) 1,56 - 1,69 (m, 2 H) 1,74 (s, 6H) 2,39 (s, 1 H) 3,10 (t, 2H) 6,05 (s a, 1 H) 6,58 - 6,65 (m, 1 H) 7,00 - 7,07 (m, 2H) 7,12 (s a, 1H).

EJEMPLO 50: 5-Yodo-2-(2-metoxietilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se agitaron ácido 5-yodo-2-(2-metoxietilamino)benzoico (0,100 g, 0,311 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,036 ml, 0,343 mmol), HOBt (0,046 g, 0,343 mmol), EDCI (0,066 g, 0,343 mmol) y DIPEA (0,060 ml, 0,343 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,071 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,72 (s, 6H) 2,38 (s, 1 H) 3,26 - 3,33 (m, 2 H) 3,37 (s, 3H) 3,57 (t, 2H) 6,08 (s a, 1H) 6,47 (d, 1 H) 7,47 (dd, 1 H) 7,50 - 7,62 (m, 2H).

EJEMPLO 51: 5-Fluoro-2-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapas 1: Ácido 5-fluoro-2-(isobutilamino)nicotínico

Se calentaron 2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (0,4 g, 2,11 mmol), isobutilamina (1,258 ml, 12,66 mmol) y etanol (4 ml) mediante irradiación de microondas a 160 °C durante 30 min. Después de concentración a sequedad, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar una mezcla de ésteres de metilo y etilo. Esta

mezcla se disolvió en THF (3 ml), se añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (1,0 ml, 2,0 mmol) y se calentó a 50 °C durante 5 h. El THF se evaporó y el residuo se acidificó con HCl 1 M. Los sólidos se retiraron por filtración y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 0,072 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,91 (d, 6 H) 1,80 - 1,93 (m, 1H) 3,26 (d, 2 H) 7,89 (dd, 1H) 8,07 (s a, 1H) 8,29 (d, 1H) 13,35 (s a, 1H).

Etapas 2: 5-Fluoro-2-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(isobutilamino)nicotínico (0,072 g, 0,339 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,037 ml, 0,373 mmol), HOBt (0,050 g, 0,373 mmol), EDCI (0,072 g, 0,373 mmol) y DIPEA (0,065 ml, 0,373 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,080 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,98 (d, 6H) 1,75 (s, 6H) 1,92 (quint. d, 1 H) 2,41 (s, 1 H) 3,26 (dd, 2H) 5,95 (s a, 1 H) 7,28 - 7,32 (m, 1H) 7,87 (s a, 1H) 8,11 (d, 1H).

EJEMPLO 52: 5-Fluoro-2-(isopentilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapas 1: Ácido 5-fluoro-2-(isopentilamino)nicotínico

Se calentaron 2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (0,266 g, 1,403 mmol), isoamilamina (0,980 ml, 8,42 mmol) y etanol (2 ml) mediante irradiación de microondas a 160 °C durante 30 min. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en THF (5 ml). Se añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (2,105 ml, 4,21 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2,5 h. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se evaporó THF y el residuo se acidificó con HCl 1 M. Los sólidos se retiraron por filtración y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 0,152 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,93 (d, 6 H) 1,48 - 1,58 (m, 2H) 1,70 (m, 1 H) 3,44-3,52 (m, 2 H) 7,81 - 7,99 (m, 2 H) 8,16 (d, 1H).

Etapas 2: 5-Fluoro-2-(isopentilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(isopentilamino)nicotínico (0,100 g, 0,442 mmol), 1,1-dimetilpiopargilamina (0,048 ml, 0,486 mmol), HOBt (0,066 g, 0,486 mmol), EDCI (0,093 g, 0,486 mmol) y DIPEA (0,085 ml, 0,486 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,081 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,94 (d, 6 H) 1,48 - 1,58 (m, 2 H) 1,65 - 1,76 (m, 7 H) 2,41 (s, 1 H) 3,39 - 3,46 (m, 2H) 5,94 (s a, 1 H) 7,29 (dd, 1H) 7,73 (s a, 1H) 8,12 (d, 1H).

EJEMPLO 53: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2-(trifluoronietoxi)-etilamino)benzamida

Etapas 1: Dicarbonoditioato de S,S'-dimetil O,O'-2,2'-oxibis(etano-2,1-diilo)

Se añadió lentamente hidróxido sódico acuoso (50 %, 97,0 ml, 1844 mmol) a dietilenglicol (7,0 ml, 73,7 mmol) y sulfato de tetrabutilamonio (50 %, 5,30 ml, 4,61 mmol). Después de 10 min de agitación a temperatura ambiente, se añadió lentamente disulfuro de carbono (97 ml, 1605 ml). Finalmente, se añadió yodometano (10,10 ml, 162 mmol) y la mezcla se agitó durante 4,5 h a temperatura ambiente. Se añadieron cuidadosamente 20 ml de agua y la mezcla se agitó bien. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 2 veces con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 15,07 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,58 (s, 6 H) 3,86 - 3,90 (m, 4 H) 4,74 - 4,78 (m, 4 H).

Etapas 2: 1-(Trifluorometoxi)-2-(2-(trifluorometoxi)etoxi)etano

Se añadió complejo de HF-piridina (70 %, 45,5 ml, 1750 mmol) a 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (55,4 g, 194 mmol) en DCM seco (170 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota dicarbonoditioato de S,S'-dimetil O,O'-2,2'-oxibis(etano-2,1-diilo) (9,1 g, 31,8 mmol) en DCM seco (60 ml) y mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo picado y se saturó con NaCl. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHSO₃ hasta que el color cambió a amarillo claro, seguido de separación de fases. La fase acuosa se extrajo adicionalmente dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHSO₃ acuoso saturado frío y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por destilación. Se obtuvieron 3,874 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,73 - 3,78 (m, 4 H) 4,09 - 4,13 (m, 4 H).

Etapas 3: Trifluorometanosulfonato de 2-(trifluorometoxi)etilo

Se calentaron 1-(trifluorometoxi)-2-(2-(trifluorometoxi)etoxi)etano (3,874 g, 16,00 mmol), anhídrido trifluorometanosulfónico (10,50 ml, 62,4 mmol) y ácido trifílico (0,382 ml, 4,32 mmol) durante 2 días a 60 °C en una atmósfera de N₂. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por destilación. Se obtuvieron

4,222 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,25 - 4,31 (m, 2 H) 4,67 - 4,72 (m, 2H).

Etapas 4: Ácido 5-fluoro-2-(2-(trifluorometoxi)etilamino)benzoico

Se añadieron ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (0,100 g, 0,645 mmol) y trietilamina (0,180 ml, 1,289 mmol) a trifluorometanosulfonato de 2-(trifluorometoxi)etilo (0,376 g, 1,289 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana, después de lo cual se añadieron 0,100 g (0,343 mmol) de trifluorometanosulfonato de 2-(trifluorometoxi)etilo y mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4 h, se añadieron 5 ml de agua y el pH se ajustó a 4. La mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 5-fluoro-2-((2-(trifluorometoxi)etil)amino)benzoato de 2-(trifluorometoxi)etilo como un intermedio. A 5-fluoro-2-((2-(trifluorometoxi)etil)amino)benzoato de 2-(trifluorometoxi)etilo en THF (5 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (0,645 ml, 1,289 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 5 h. Se evaporó THF y el residuo se acidificó con HCl 1 M. Los sólidos se retiraron por filtración y se secaron a presión reducida. Se

obtuvieron 0,073 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,58 (t, 2 H) 4,22 (t, 2 H) 6,81 (dd, 1H) 7,19 (ddd, 1 H) 7,60 (dd, 1H).

Etapas 5: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2-(trifluorometoxi)etilamino)-benzamida

Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(2-(trifluorometoxi)etilamino)benzoico (0,075 g, 0,281 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,032 ml, 0,309 mmol), HOBt (0,042 g, 0,309 mmol), EDCI (0,059 g, 0,309 mmol) y DIPEA (0,054 ml, 0,486 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,045 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (s, 6H) 2,39 (s, 1H) 3,49 (c, 2 H) 4,10 (t, 2H) 6,07 (s a, 1 H) 6,65 (dd, 1 H) 7,02 - 7,12 (m, 2 H) 7,32 - 7,42 (m, 1H).

EJEMPLO 54: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutilamino)-benzamida

Etapas 1: Ácido 5-fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutilamino)benzoico

Se añadieron 4,4,4-trifluorobutiraldehído (0,305 ml, 2,90 mmol) y ácido trifluoroacético (0,215 ml, 2,90 mmol) a ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (0,3 g, 1,934 mmol) en DCM seco (5 ml) a 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,615 g, 2,90 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con 10 ml de agua y las capas resultantes se separaron. La fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ 1 M y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se

obtuvieron 0,299 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,91 - 2,01 (m, 2 H) 2,16 - 2,31 (m, 2 H) 3,31 (t, 2 H) 6,64 (dd, 1H) 7,19 (ddd, 1 H) 7,68 (dd, 1H).

Etapas 2: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutilamino)benzamida

Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutilamino)benzoico (0,100 g, 0,377 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,044 ml, 0,415 mmol), HOBt (0,056 g, 0,415 mmol), EDCI (0,080 g, 0,415 mmol) y DIPEA (0,072 ml, 0,415 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,078 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 (s, 6 H) 1,84 - 1,96 (m, 2 H) 2,12 - 2,28 (m, 2 H) 2,40 (s, 1 H) 3,21 (t, 2H) 6,03 (s a, 1 H) 6,56 - 6,65 (m, 1 H) 7,00 - 7,09 (m, 2 H) 7,12-7,47 (m, 1H).

EJEMPLO 55: 3,5-Difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-benzamida

Etapas 1: Ácido 3,5-difluoro-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico

Se añadieron 3,3,3-trifluoropropanal (0,224 ml, 2,60 mmol) y ácido trifluoroacético (0,193 ml, 2,60 mmol) a ácido 2-amino-3,5-difluorobenzoico (0,3 g, 1,733 mmol) en DCM seco (5 ml) a 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,551 g, 2,60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con 10 ml de agua y las capas resultantes se separaron. La fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ 1 M y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron

0,414 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,36 - 2,50 (m, 2H) 3,67 (td, 2H) 7,04 (ddd, 1H) 7,55 (ddd, 1H).

Etapas 2: 3,5-Difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-benzamida

Se agitaron ácido 3,5-difluoro-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico (0,100 g, 0,372 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,043 ml, 0,409 mmol), HOBt (0,055 g, 0,409 mmol), EDCI (0,078 g, 0,409 mmol) y DIPEA (0,071 ml, 0,409 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,084 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,31 - 2,46 (m, 3H) 3,41 (td, 2H) 5,29 (s a, 1H) 6,93 (ddd, 1H) 7,22 (ddd, 1H) 7,52 (s a, 1H).

EJEMPLO 56: 2-(2,2-Difluoroetilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida**Etapas 1: Ácido 2-(2,2-difluoroetilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico**

Se calentaron ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico (0,3 g, 1,330 mmol), 2,2-difluoroetilamina (0,159 ml, 2,261 mmol), polvo de cobre (5,1 mg, 0,080 mmol), bromuro de cobre (I) (9,5 mg, 0,067 mmol), carbonato de potasio (0,221 g, 1,596 mmol) y DMF seca (1 ml) mediante irradiación de microondas a 150 °C durante 1 h. Se añadió un poco de EtOAc y la fase orgánica se lavó 2 veces con ácido cítrico 0,5 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,164 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,99 (td, 2 H) 5,88 - 6,23 (m, 1 H) 8,37 (dd, 1 H) 8,50-8,55 (m, 1H).

Etapas 2: 2-(2,2-Difluoroetilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(2,2-difluoroetilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico (0,164 g, 0,607 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,070 ml, 0,668 mmol), HOBt (0,090 g, 0,668 mmol), EDCI (0,128 g, 0,668 mmol) y DIPEA (0,116 ml, 0,668 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,059 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,76 (s, 6H) 2,43 (s, 1H) 3,91 (tdd, 2 H) 5,78 - 6,22 (m, 2 H) 7,70 (d, 1 H) 8,44 (dd, 1H) 8,75 (s a, 1H).

EJEMPLO 57: 2-(2,2-Difluoropropilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**Etapas 1: Ácido 2-(2,2-difluoropropilamino)-5-fluoronicotínico**

Se calentaron ácido 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carboxílico (0,3 g, 1,709 mmol), clorhidrato de 2,2-difluoropropilamina (0,225 g, 1,709 mmol), polvo de cobre (6,5 mg, 0,103 mmol), bromuro de cobre (I) (12,0 mg, 0,085 mmol), carbonato de potasio (0,638 g, 4,61 mmol) y DMF seca (2 ml) mediante irradiación de microondas a 140 °C durante 30 min. Se añadieron 0,225 g (1,709 mmol) de clorhidrato de 2,2-difluoropropilamina y la irradiación de microondas se continuó a 140 °C durante 30 min. Se añadió un poco de EtOAc y la fase orgánica se lavó 2 veces con ácido cítrico 0,5 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,076 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,62 (t, 3 H) 3,99 (t, 2 H) 7,98 (dd, 1H) 8,19 (d, 1H).

Etapas 2: 2-(2,2-Difluoropropilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(2,2-difluoropropilamino)-5-fluoronicotínico (0,076 g, 0,325 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,038 ml, 0,357 mmol), HOBt (0,048 g, 0,357 mmol), EDCI (0,068 g, 0,357 mmol) y DIPEA (0,062 ml, 0,357 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,061 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,62 (t, 3 H) 1,75 (s, 6H) 2,42 (s, 1H) 3,94 (td, 2H) 5,99 (s a, 1 H) 7,34 (dd, 1 H) 8,07 - 8,15 (m, 2H).

EJEMPLO 58: 2-(3,3-Difluoropropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida**Etapas 1: Ácido 2-(3,3-difluoropropilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico**

Se calentaron ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico (0,12 g, 0,532 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropropan-1-amina (0,117 g, 0,532 mmol), polvo de cobre (2,0 mg, 0,032 mmol), bromuro de cobre (I) (3,8 mg, 0,027 mmol), carbonato de potasio (0,162 g, 1,170 mmol) y DMF seca (1 ml) mediante irradiación de microondas a 150 °C durante 1 h. Se añadió un poco de EtOAc y la fase orgánica se lavó 2 veces con ácido cítrico 0,5 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,043 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,16 - 2,26 (m, 2 H) 3,73 (t, 2 H) 5,76 - 6,11 (m, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 8,45 - 8,49 (m,

1H).

Etapla 2: 2-(3,3-Difluoropropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamida

- 5 Se agitaron ácido 2-(3,3-difluoropropilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico (0,043 g, 0,151 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,018 ml, 0,166 mmol), HOBt (0,022 g, 0,166 mmol), EDCI (0,032 g, 0,166 mmol) y DIPEA (0,029 ml, 0,166 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,030 g del compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,13 - 2,28 (m, 2 H) 2,43 (s, 1H) 3,70 (c, 2 H) 5,76 - 6,18 (m, 2 H) 7,67 (d, 1 H) 8,44 (dd, 1 H) 8,53 - 8,68 (m, 1H).

EJEMPLO 59: 5-Cloro-2-(2,2-difluoropropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapla 1: Ácido 5-cloro-2-(2,2-difluoropropilamino)nicotínico

- Se calentaron ácido 2,5-dicloronicotínico (0,3 g, 1,564 mmol), clorhidrato de 2,2-difluoropropilamina (0,121 g, 0,920 mmol), polvo de cobre (3,5 mg, 0,055 mmol), bromuro de cobre (I) (6,6 mg, 0,046 mmol), carbonato potásico (0,343 g, 2,483 mmol) y DMF seca (2 ml) mediante irradiación de microondas a 140 °C durante 30 min. Se añadieron 0,10 g (0,760 mmol) de clorhidrato de 2,2-difluoropropilamina y 1 ml de DMF y la irradiación de microondas se continuó durante 1 h a 170 °C y durante 2 h a 180 °C. Se añadió un poco de EtOAc y la fase orgánica se lavó 2 veces con ácido cítrico 0,5 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,061 g del compuesto del título.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,62 (t, 3 H) 3,99 (t, 2 H) 8,15 (d, 1H) 8,21 (d, 1H).

Etapla 2: 5-Cloro-2-(2,2-difluoropropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2'-il)nicotinamida

- Se agitaron ácido 5-cloro-2-(2,2-difluoropropilamino)nicotínico (0,061 g, 0,243 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,028 ml, 0,268 mmol), HOBt (0,036 g, 0,268 mmol), EDCI (0,051 g, 0,268 mmol) y DIPEA (0,047 ml, 0,268 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,015 g del compuesto del título.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,61 (t, 3 H) 1,74 (s, 6H) 2,42 (s, 1H) 3,94 (td, 2H) 6,06 (s a, 1H) 7,52 (d, 1H) 8,14 (d, 1 H) 8,30 (t, 1H).

EJEMPLO 60: 5-Cloro-2-(3,3-difluoropropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapla 1: Ácido 5-cloro-2-(3,3-difluoropropilamino)nicotínico

- 40 Se calentaron ácido 2,5-dicloronicotínico (0,166 g, 0,867 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropropan-1-amina (0,190 g, 0,867 mmol), polvo de cobre (3,3 mg, 0,052 mmol), bromuro de cobre (I) (6,2 mg, 0,043 mmol), carbonato potásico (0,263 g, 1,906 mmol) y DMF seca (2 ml) mediante irradiación de microondas a 170 °C durante 2 h. Se añadió un poco de EtOAc y la fase orgánica se lavó 2 veces con ácido cítrico 0,5 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,029 g del compuesto del título.
- 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,20 (ttd, 2 H) 3,68 (t, 2 H) 5,75 - 6,17 (m, 1H) 8,13 (d, 1H) 8,21 (d, 1H).

Etapla 2: 5-Cloro-2-(3,3-difluoropropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

- 50 Se agitaron ácido 5-cloro-2-(3,3-difluoropropilamino)nicotínico (0,029 g, 0,116 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,013 ml, 0,127 mmol), HOBt (0,017 g, 0,127 mmol), EDCI (0,024 g, 0,127 mmol) y DIPEA (0,022 ml, 0,127 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,015 g del compuesto del título.
- 55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (s, 6H) 2,18 (ttd, 2 H) 2,42 (s, 1H) 3,63 (td, 2 H) 5,75 - 6,13 (m, 2 H) 7,49 (dd, 1 H) 8,08 - 8,24 (m, 2H).

EJEMPLO 61: 4,5-Difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(neopentilamino) benzamida

Etapla 1: Ácido 4,5-difluoro-2-(neopentilamino)benzoico

- Se enfriaron ácido 4,5-difluoroantranílico (0,5 g, 2,89 mmol) y 1,2-dicloroetano (10 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente trimetilacetaldehído (0,329 ml, 3,03 mmol) y ácido acético glacial (0,413 ml, 7,22 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,224 g, 5,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió DCM y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se extrajo con Na₂CO₃ 1 M y salmuera. Las fases acuosas bifásicas se combinaron y se acidificaron con

HCl. La fase acuosa ácida se extrajo dos veces con DCM y las fases de DCM combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad para producir 0,556 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,04 (s, 9 H) 2,92 (s, 2 H) 6,32 - 6,53 (m, 1H) 7,77 (m, 2H).

5 Etapa 2: 4,5-Difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(neopentilamino)benzamida

Se agitaron ácido 4,5-difluoro-2-(neopentilamino)benzoico (100 mg, 0,411 mmol), DCM (3 ml), EDCI (95 mg, 0,493 mmol), HOBt (27,8 mg, 0,206 mmol), DIPEA (0,143 ml, 0,822 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,048 ml, 0,452 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con NaOH 1 M y una vez con HCl 1 M. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 80 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,93 - 1,06 (m, 9 H) 1,73 (s, 6H) 2,38 (s, 1H) 2,84 (d, 2 H) 5,74 - 5,99 (m, 1 H) 6,42 (dd, 1 H) 7,04 - 7,18 (m, 1H) 7,56 (s a, 1H).

15 EJEMPLO 62: 4,5-Difluoro-2-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Etapa 1: Ácido 4,5-difluoro-2-(isobutilamino)benzoico

Se enfriaron ácido 4,5-difluoroantranílico (0,5 g, 2,89 mmol) y 1,2-dicloroetano (10 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente isobutiraldehído (0,277 ml, 3,03 mmol) y ácido acético glacial (0,413 ml, 7,22 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,224 g, 5,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió DCM y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se extrajo con Na₂CO₃ 1 M y salmuera. Las fases acuosas bifásicas se combinaron y se acidificaron con HCl. La fase acuosa ácida se extrajo dos veces con DCM y las fases de DCM combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad para producir 0,593 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,97 - 1,08 (s, 6H) 1,97 (dt, 1H) 2,97 (d, 2 H) 6,42 (dd, 1 H) 7,77 (dd, 2H).

Etapa 2: 4,5-Difluoro-2-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se agitaron ácido 4,5-difluoro-2-(isobutilamino)benzoico (100 mg, 0,436 mmol), DCM (3 ml), EDCI (100 mg, 0,523 mmol), HOBt (29,5 mg, 0,218 mmol), DIPEA (0,152 ml, 0,873 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,050 ml, 0,480 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con NaOH 1 M y una vez con HCl 1 M. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 87 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,93 - 1,05 (s, 6H) 1,73 (s, 6H) 1,92 (dt, 1 H) 2,39 (s, 1H) 2,87 (dd, 2H) 5,88 (s a, 1 H) 6,28 - 6,48 (m, 1 H) 7,03 - 7,20 (m, 1H) 7,60 (s a, 1H).

EJEMPLO 63: 4,5-Difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida

40 Etapa 1: 2-Amino-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se agitaron ácido 4,5-difluoroantranílico (100 mg, 0,578 mmol), DCM (3 ml), EDCI (133 mg, 0,693 mmol), HOBt (39,0 mg, 0,289 mmol), DIPEA (0,201 ml, 1,155 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,067 ml, 0,635 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con NaOH 1 M y una vez con HCl 1 M. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 64 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,73 (s, 6H) 2,40 (s, 1H) 5,52 (s a, 2H) 5,91 (s a, 1 H) 6,44 (dd, 1 H) 7,11 (dd, 1H).

50 Etapa 2: 4,5-Difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida

Se enfriaron 2-amino-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida (64 mg, 0,269 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente propionaldehído (0,021 ml, 0,282 mmol) y ácido acético glacial (0,038 ml, 0,672 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (114 mg, 0,537 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y la mezcla se lavó con agua, Na₂CO₃ 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 44 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,00 (t, 3 H) 1,61 - 1,70 (m, 2 H) 1,73 (s, 6H) 2,39 (s, 1H) 3,03 (td, 2H) 5,87 (s.a., 1 H) 6,40 (dd, 1 H) 7,12 (dd, 1H) 7,53 (d, 1H).

60 EJEMPLO 64: 2-(Butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Etapa 1: 2-Amino-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se agitaron ácido antranílico (100 mg, 0,729 mmol), DCM (3 ml), EDCI (168 mg, 0,875 mmol), HOBt (49,3 mg, 0,365 mmol), DIPEA (0,254 ml, 1,458 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,084 ml, 0,802 mmol) a temperatura

ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con NaOH 1 M y una vez con HCl 1 M. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 69 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,69 - 1,82 (s, 6H) 2,38 (s, 1H) 5,53 (s a, 2H) 6,08 (s a, 1 H) 6,57 - 6,72 (m, 2 H) 7,16 - 7,30 (m, 2H).

Etapla 2: 2-(Butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se enfriaron 2-amino-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida (69 mg, 0,341 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente butiraldehído (0,032 ml, 0,358 mmol) y ácido acético glacial (0,049 ml, 0,853 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (145 mg, 0,682 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y la mezcla se lavó con agua, Na₂CO₃ 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 58 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,95 (t, 3H) 1,44 (dc, 2 H) 1,59 - 1,69 (m, 2 H) 1,73 (s, 6H) 2,38 (s, 1H) 3,13 (td, 2H) 6,06 (s a, 1H) 6,54 (td, 1H) 6,67 (d, 1 H) 7,27 - 7,31 (m, 2 H) 7,42 - 7,58 (m, 1H).

EJEMPLO 65: 2-(Etilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se enfriaron 2-amino-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida (100 mg, 0,420 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente acetaldehído (0,026 ml, 0,462 mmol) y ácido acético glacial (0,060 ml, 1,049 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (178 mg, 0,840 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y la mezcla se lavó con agua, Na₂CO₃ 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 69 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,28 (t, 3H) 1,65 - 1,80 (s, 6H) 2,40 (s, 1H) 3,10 (cd, 2H) 5,89 (s a, 1 H) 6,40 (dd, 1 H) 7,13 (dd, 1H) 7,47 (s a, 1H).

EJEMPLO 66: 4,5-Difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-benzamida

Etapla 1: 4,5-Difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino) benzamida

Se enfriaron ácido 4,5-difluoroantranílico (5 g, 28,9 mmol) y diclorometano (75 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente 3,3,3-trifluoropropanal (3,73 ml, 43,3 mmol) y ácido acético glacial (4,13 ml, 72,2 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (12,24 g, 57,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 7,64 g del compuesto del título.

CL/EM [M+1] 270,1

Etapla 2: 4,5-Difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino) benzamida

Se agitaron ácido 4,5-difluoro-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico (7,64 g, 28,4 mmol), diclorometano (100 ml), EDCI (6,53 g, 34,1 mmol), HOBt (3,84 g, 28,4 mmol), DIPEA (12,36 ml, 71,0 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (3,88 ml, 36,9 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con NaOH 1 M y HCl 1 M y una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se cristalizó en una mezcla de isopropanol/heptano para producir 5,58 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,68 - 1,78 (m, 6 H) 2,35 - 2,52 (m, 2 H) 2,40 (s, 1H) 3,39 (td, 2H) 5,90 (s a, 1 H) 6,41 (dd, 1 H) 7,16 (dd, 1H) 7,75 (s a, 1H).

EJEMPLO 67: 4,5-Difluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se enfriaron 2-amino-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida (100 mg, 0,420 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente acetona (0,037 ml, 0,504 mmol) y ácido acético glacial (0,072 ml, 1,259 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (356 mg, 1,679 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro noches. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y la mezcla se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 15 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DCl₃-d) δ ppm 1,23 (d, 6H) 1,73 (s, 6H) 2,39 (s, 1H) 3,51 (dc, 1H) 5,89 (s a, 1 H) 6,42 (dd, 1 H) 7,12 (dd, 1H) 7,40 (d, 1H).

EJEMPLO 68: N-(3,5-Dimetilhex-1-in-3-il)-4,5-difluoro-2-(isobutilamino)-benzamida

Etapla 1: 3-Cloro-3,5-dimetilhex-1-ina

Se enfriaron cloruro de cobre (I) (3,14 g, 31,7 mmol), cloruro de calcio anhidro (4,40 g, 39,6 mmol) y aleación de cobre-estaño (40 mg, 79 mmol) a 0 °C y se añadió cloruro de hidrógeno conc. frío (33,4 ml, 396 mmol). Se añadió

lentemente 3,5-dimetil-1-hexin-3-ol (11,64 ml, 79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante dos horas. Las capas se separaron y la fase de producto se lavó dos veces con HCl 5 M y una vez con agua. El producto se destiló al vacío para producir 7,72 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,04 (dd, 6 H) 1,77 - 1,96 (m, 5 H) 1,97 - 2,11 (m, 1 H) 2,65 (s, 1H).

5

Etapas 2: Clorhidrato de 3,5-dimetilhex-1-in-3-amina

Se añadió cloruro de hierro (III) (0,086 g, 0,532 mmol) a amoníaco líquido (aprox. 25 ml) frío (-78 °C). Se añadió más cantidad de amoníaco (aprox. 60 ml) y se añadió cuidadosamente en porciones sodio (1,285 g, 55,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos y se añadió lentamente 3-cloro-3,5-dimetilhex-1-ina (7,7 g, 53,2 mmol) en éter dietílico (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas, se diluyó con éter dietílico (75 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió cuidadosamente gota a gota agua fría (70 ml) y se agitó durante 20 minutos. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. Se añadió HCl al 10 %/EtOAc (32,3 ml, 80 mmol) para la evaporación del residuo, la mezcla se agitó durante un rato y se evaporó a sequedad. El residuo de evaporación se trituró con éter dietílico y el precipitado sólido se filtró y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante una noche para producir 6,15 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,05 (t, 6H) 1,71 (s, 3 H) 1,72 - 2,03 (m, 3 H) 2,64 (s, 1H).

20

Etapas 3: N-(3,5-Dimetilhex-1-in-3-il)-4,5-difluoro-2-(isobutilamino)benzamida

Se agitaron ácido 4,5-difluoro-2-(isobutilamino)benzoico (100 mg, 0,436 mmol), DCM (3 ml), EDCI (100 mg, 0,523 mmol), HOBt (29,5 mg, 0,218 mmol), DIPEA (0,228 ml, 1,309 mmol) y clorhidrato de 3,5-dimetilhex-1-in-3-amina (92 mg, 0,567 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con NaOH 1 M y una vez con HCl 1 M. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 81 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,93 - 1,07 (m, 12 H) 1,68 - 1,81 (m, 4 H) 1,93 (tt, 2H) 2,10 (dd, 1 H) 2,43 (s, 1 H) 2,87 (dd, 2 H) 5,88 (s, 1 H) 6,39 (dd, 1 H) 7,09 (dd, 1 H) 7,43 - 7,57 (m, 1H).

30

EJEMPLO 69: N-(3,4-Dimetilpent-1-in-3-il)-4,5-difluoro-2-(isobutilamino)-benzamida

Etapas 1: 3-Cloro-3,4-dimetilpent-1-ina

Se enfriaron cloruro de cobre (I) (3,32 g, 33,5 mmol), cloruro de calcio anhidro (4,65 g, 41,9 mmol) y aleación de cobre-estaño (40 mg, 84 mmol) a 0 °C y se añadió cloruro de hidrógeno conc. frío (35,4 ml, 419 mmol). Se añadió lentamente 3,5-dimetil-1-pentin-3-ol (11,49 ml, 84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante dos horas. Las capas se separaron y la fase de producto se lavó dos veces con HCl 5 M y una vez con agua. El producto se destiló al vacío para producir 7,25 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,13 (dd, 6H) 1,81 (s, 3H) 2,06 (dt, 1 H) 2,64 (s, 1H).

35

40

Etapas 2: Clorhidrato de 3,4-dimetilpent-1-in-3-amina

Se añadió cloruro de hierro (III) (0,089 g, 0,551 mmol) a amoníaco líquido (aprox. 25 ml) frío (-78 °C). Se añadió más cantidad de amoníaco (aprox. 60 ml) y se añadió cuidadosamente en porciones sodio (1,331 g, 57,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos y se añadió lentamente 3-cloro-3,4-dimetilpent-1-ina (7,2 g, 55,1 mmol) en éter dietílico (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas, se diluyó con éter dietílico (75 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió cuidadosamente gota a gota agua fría (70 ml) y se agitó durante 20 minutos. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. Se añadió HCl al 10 %/EtOAc (32,3 ml, 80 mmol) para la evaporación del residuo, la mezcla se agitó durante un rato y se evaporó a sequedad. El residuo de evaporación se trituró con éter dietílico y el precipitado sólido se filtró y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante una noche para producir 6,15 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d) δ ppm 1,13 (dd, 6H) 1,61 (s, 3 H) 2,05 (m, 1 H) 3,31 (s, 1H).

45

50

55

Etapas 3: N-(3,4-Dimetilpent-1-in-3-il)-4,5-difluoro-2-(isobutilamino)benzamida

Se agitaron ácido 4,5-difluoro-2-(isobutilamino)benzoico (100 mg; 0,436 mmol), DCM (3 ml), EDCI (100 mg, 0,524 mmol), HOBt (29,5 mg, 0,218 mmol), DIPEA (0,228 ml, 1,309 mmol) y clorhidrato de 3,4-dimetilpent-1-in-3-amina (84 mg, 0,567 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con NaOH 1 M y una vez con HCl 1 M. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 86 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,92 - 1,14 (m, 12 H) 1,71 (d, 3 H) 1,85 - 2,02 (m, 1 H) 2,41 (s, 1H) 2,54 (m, 1 H) 2,81 - 2,94 (m, 2H) 5,87 (s a, 1 H) 6,31 - 6,49 (m, 1H) 7,02,-7,20 (m, 1H) 7,48 (s a, 1H).

60

65

EJEMPLO 70: 4,5-Difluoro-2-(isobutilamino)-N-(3-metilhex-1-in-3-il)benzamida**Etapas 1: 3-Cloro-3-metilhex-1-ina**

- 5 Se enfriaron cloruro de cobre (I) (3,53 g, 35,7 mmol), cloruro de calcio anhidro (4,95 g, 44,6 mmol) y aleación de cobre-estaño (40 mg, 89 mmol) a 0 °C y se añadió cloruro de hidrógeno conc. frío (37,6 ml, 446 mmol). Se añadió lentamente 3-metil-1-hexin-3-ol (11,19 ml, 89 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante dos horas. Las capas se separaron y la fase de producto se lavó dos veces con HCl 5 M y una vez con agua. El producto se destiló al vacío para producir 7,24 g del compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,98 (t, 3 H) 1,58 - 1,72 (m, 2H) 1,81 - 1,85 (s, 3 H) 1,86 - 1,96 (m, 2 H) 2,63 (s, 1H).

Etapas 2: Clorhidrato de 3-metilhex-1-in-3-amina

- 15 Se añadió cloruro de hierro (III) (0,089 g, 0,551 mmol) a amoníaco líquido (aprox. 25 ml) frío (-78 °C). Se añadió más cantidad de amoníaco (aprox. 60 ml) y se añadió cuidadosamente en porciones sodio (1,331 g, 57,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos y se añadió lentamente 3-cloro-3-metilhex-1-ina (7,2 g, 55,1 mmol) en éter dietílico (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 4 horas, se diluyó con éter dietílico (75 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió cuidadosamente gota a gota agua fría (70 ml) y se agitó durante 20 minutos. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. Se añadió HCl al 10 %/EtOAc (33,5 ml, 83 mmol) para la evaporación del residuo, la mezcla se agitó durante un rato y se evaporó a sequedad. El residuo de evaporación se trituró con éter dietílico y el precipitado sólido se filtró y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante una noche para producir 6,32 g del compuesto del título.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d) δ ppm 1,04 (t, 3 H) 1,52 - 1,65 (m, 5 H) 1,71 - 1,93 (m, 2 H) 3,30 (s, 1H).
- 25

Etapas 3: 4,5-Difluoro-2-(isobutilamino)-N-(3-metilhex-1-in-3-il)benzamida

- 30 Se agitaron ácido 4,5-difluoro-2-(isobutilamino)benzoico (100 mg, 0,436 mmol), DCM (3 ml), EDCI (100 mg, 0,524 mmol), HOBt (29,5 mg, 0,218 mmol), DIPEA (0,228 ml, 1,309 mmol) y clorhidrato de 3-metilhex-1-in-3-amina (84 mg, 0,567 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con NaOH 1 M y una vez con HCl 1 M. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 90 mg del compuesto del título.
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,94 - 1,03 (m, 9 H) 1,45 - 1,59 (m, 2 H) 1,72 (s, 3 H) 1,76 - 1,98 (m, 2H) 2,10 (m, 1 H) 2,40 (s, 1 H) 2,87 (dd, 2 H) 5,83 (s, 1 H) 6,39 (dd, 1 H) 7,11 (dd, 1H) 7,51 (d, 1H).

EJEMPLO 71: 4-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino) benzamida**40 Etapas 1: Ácido 4-fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico**

- Se enfriaron ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (200 mg, 1,289 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) se enfriaron a 0 °C. Se añadieron lentamente 3,3,3-trifluoropropanal (0,144 ml, 1,676 mmol) y ácido acético glacial (0,148 ml, 2,58 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (683 mg, 3,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió DCM y la fase orgánica se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir para producir 172 mg del compuesto del título.
- 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 2,39 - 2,55 (m, 2H) 3,50 (m, 2 H) 6,24 - 6,45 (m, 2 H) 7,88 - 8,06 (m, 2H).

50 Etapas 2: 4-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida

- Se agitaron ácido 4-fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico (170 mg, 0,677 mmol), DCM (3 ml), EDCI (156 mg, 0,812 mmol), HOBt (91 mg, 0,677 mmol), DIPEA (0,236 ml, 1,354 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,093 ml, 0,880 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con NaOH 1 M y una vez con HCl 1 M. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 59 mg del compuesto del título.
- 55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,73 (s, 6H) 2,39 (s, 1 H) 2,40 - 2,54 (m, 2 H) 3,34-3,50 (m, 2H) 5,98 (s a, 1 H) 6,23 - 6,39 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 1H) 8,05 (s a, 1H).

60 EJEMPLO 72: N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropil-amino)benzamida**Etapas 1: 2-Amino-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida**

- Se agitaron ácido 2-amino-4-(trifluorometil)benzoico (1 g, 4,87 mmol), DCM (30 ml), EDCI (1,121 g, 5,85 mmol), HOBt (0,659 g, 4,87 mmol), DIPEA (1,698 ml, 9,75 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,667 ml, 6,34 mmol) a temperatura ambiente durante tres noches. La mezcla de reacción se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se
- 65

secó y se evaporó a sequedad para producir 1,519 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,74 (s, 6H) 2,40 (s, 1H) 5,72 (s a, 2 H) 6,27 (s, 1 H) 6,74 - 6,83 (m, 1H) 6,87 (m, 1H) 7,37 (d, 1H).

5 Etapa 2: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-4-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-benzamida

Se enfriaron 2-amino-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida (100 mg, 0,370 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente 3,3,3-trifluoropropanal (0,041 ml, 0,481 mmol) y ácido acético glacial (0,042 ml, 0,740 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (196 mg, 0,925 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió 3,3,3-trifluoropropanal (0,041 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante cuatro horas. Se añadió 3,3,3-trifluoropropanal (0,041 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió DCM y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por HPLC preparativa y finalmente por cromatografía ultrarrápida para producir 36 mg del compuesto del título.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,74 (s, 6H) 2,40 (s, 1 H) 2,42 - 2,53 (m, 2H) 3,48 (td, 2H) 6,09 (s a, 1 H) 6,78 - 6,93 (m, 2 H) 7,41 (d, 1H) 7,75 -7,91 (m, 1H).

EJEMPLO 73: 4-Metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-benzamida

20 Etapa 1: Ácido 4-metoxi-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico

Se enfriaron ácido 2-amino-4-metoxibenzoico (200 mg, 1,196 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente 3,3,3-trifluoropropanal (0,134 ml, 1,555 mmol) y ácido acético glacial (0,137 ml, 2,393 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (634 mg, 2,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió DCM y la fase orgánica se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir para producir 154 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 2,40 - 2,55 (m, 2 H) 3,51 (t, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,09 (m, 1H) 6,26 (m, 1 H) 7,80 - 7,95 (m, 2H).

30 Etapa 2: 4-Metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino) benzamida

Se agitaron ácido 4-metoxi-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico (150 mg, 0,570 mmol), DCM (3 ml), EDCI (131 mg, 0,684 mmol), HOBt (77 mg, 0,570 mmol), DIPEA (0,199 ml, 1,140 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,078 ml, 0,741 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con NaOH 1 M. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 63 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,72 (s, 6H) 2,38 (s, 1 H) 2,39 - 2,53 (m, 2 H) 3,35-3,51 (m, 2 H) 3,82 (s, 3H) 5,95 (s a, 1H) 6,12 (d, 1 H) 6,17 (dd, 1 H) 8,09 (t, 1H).

40 EJEMPLO 74: 4-Metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida

Etapa 1: Ácido 4-metoxi-2-(propilamino)benzoico

45 Se enfriaron ácido 2-amino-4-metoxibenzoico (200 mg, 1,196 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente propionaldehído (0,113 ml, 1,555 mmol) y ácido acético glacial (0,137 ml, 2,393 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (634 mg, 2,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió DCM y la fase orgánica se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir para producir 116 mg del compuesto del título.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,03 (t, 3 H) 1,72 (m, 2H) 3,15 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 6,10 (d, 1 H) 6,19 (dd, 1H) 7,92 (m, 2H).

55 Etapa 2: 4-Metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida

Se agitaron ácido 4-metoxi-2-(propilamino)benzoico (116 mg, 0,554 mmol), DCM (3 ml), EDCI (128 mg, 0,665 mmol), HOBt (74,9 mg, 0,554 mmol), DIPEA (0,193 ml, 1,109 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,076 ml, 0,721 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con NaOH 1 M y una vez con HCl 1 M. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 43 mg del compuesto del título.

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,00 (t, 3 H) 1,62 - 1,80 (m, 8 H) 2,37 (s, 1 H) 3,02-3,17 (m, 2 H) 3,81 (s, 3H) 5,92 (s a, 1 H) 6,04 - 6,17 (m, 2 H) 7,18 - 7,31 (m, 1H) 7,88 (s a, 1H).

EJEMPLO 75: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometoxi)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida

65 Etapa 1: 2-Amino-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometoxi)benzamida

Se agitaron ácido 2-amino-5-(trifluorometoxi)benzoico (500 mg, 2,261 mmol), DCM (15 ml), EDCI (520 mg, 2,71 mmol), HOBt (306 mg, 2,261 mmol), DIPEA (0,788 ml, 4,52 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,309 ml, 2,94 mmol) a temperatura ambiente durante tres noches. La mezcla de reacción se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 563 mg del compuesto del título.

5 RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d) δ ppm 1,74 (s, 6H) 2,24 (s, a, 2H) 2,41 (s, 1H) 5,56 (d, 1H) 6,65 (d, 1H) 7,03 - 7,12 (m, 1H) 7,17 (d, 1H).

Etapas 2: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometoxi)-2-(3,3,3-trifluoropropil-amino)benzamida

10 Se enfriaron 2-amino-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (100 mg, 0,349 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente 3,3,3-trifluoropropanal (0,039 ml, 0,454 mmol) y ácido acético glacial (0,040 ml, 0,699 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (185 mg, 0,873 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió 3,3,3-trifluoropropanal (0,039 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante cuatro horas. Se añadió 3,3,3-trifluoropropanal (0,039 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió DCM y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y dos veces por HPLC preparativa para producir 15 mg del compuesto del título.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,41 - 2,51 (m, 2 H) 3,37 - 3,52 (m, 2H) 5,99 (s a, 1 H) 6,55 - 6,71 (m, 1 H) 7,11 - 7,24 (m, 2H) 7,70 (s a, 1H).

20

EJEMPLO 76: 5-Metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropil-amino)benzamida

Etapas 1: 2-Amino-5-metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

25 Se agitaron ácido 2-amino-5-metoxibenzoico (500 mg, 2,99 mmol), DCM (15 ml), EDCI (688 mg, 3,59 mmol), HOBt (404 mg, 2,99 mmol), DIPEA (1,042 ml, 5,98 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,409 ml, 3,89 mmol) a temperatura ambiente durante tres noches. La mezcla de reacción se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 165 mg del compuesto del título.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,74 (s, 6H) 2,39 (s, 1 H) 3,76 (s, 3H) 5,12 (s a, 2H) 6,22 (s a, 1 H) 6,63 - 6,68 (m, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 2H).

Etapas 2: 5-Metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropil-amino)-benzamida

35 Se añadieron lentamente 2-amino-5-metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida (80 mg, 0,344 mmol) y 1,2-diclorometano (5 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente 3,3,3-trifluoropropanal (0,039 ml, 0,448 mmol) y ácido acético glacial (0,039 ml, 0,689 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (182 mg, 0,861 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió DCM a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 61 mg del compuesto del título.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,73 (s, 6 H) 2,38 - 2,50 (m, 3 H) 3,42 (t, 2 H) 3,78 (s, 3H) 6,19 (s a, 1H) 6,65 (d, 1 H) 6,88 - 7,03 (m, 3 H).

EJEMPLO 77: 5-Metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropil-amino)-benzamida

Etapas 1: Ácido 5-metil-2-(3,3,3-trifluoropropil-amino)benzoico

Se enfriaron ácido 2-amino-5-metilbenzoico (200 mg, 1,196 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente 3,3,3-trifluoropropanal (0,148 ml, 1,720 mmol) y ácido acético glacial (0,151 ml, 2,65 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (701 mg, 3,31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió DCM y la fase orgánica se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir para producir 308 mg del compuesto del título.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,37 - 2,57 (m, 2 H) 3,46 - 3,59 (m, 2 H) 6,61 (d, 1 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 7,77 - 7,86 (m, 1H).

55

Etapas 2: 5-Metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropil-amino)benzamida

60 Se agitaron ácido 5-metil-2-(3,3,3-trifluoropropil-amino)benzoico (308 mg, 1,246 mmol), DCM (3 ml), EDCI (287 mg, 1,495 mmol), HOBt (168 mg, 1,246 mmol), DIPEA (0,434 ml, 2,492 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,170 ml, 1,620 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con NaOH 1 M y una vez con HCl 1 M. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 195 mg del compuesto del título.

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,68 - 1,80 (m, 6H) 2,25 (s, 3 H) 2,32 - 2,54 (m, 3 H) 3,35 - 3,51 (m, 2H) 6,08 (s a, 1H) 6,59 (d, 1 H) 7,07 - 7,19 (m, 2 H) 7,42 - 7,52 (m, 1H).

EJEMPLO 78: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-5-(metiltio)-2-(3,3,3-trifluoropropil-amino)benzamida**Etapas 1: Ácido 5-(metiltio)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico**

- 5 Se enfriaron ácido 2-amino-5-metilmercaptobenzoico (146 mg, 0,797 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente 3,3,3-trifluoropropanal (0,089 ml, 1,036 mmol) y ácido acético glacial (0,091 ml, 1,594 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (422 mg, 1,992 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió DCM y la fase orgánica se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir para
- 10 producir 186 mg del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 2,37 - 2,60 (m, 2 H) 2,44 (s, 3H) 3,55 (t, 2 H) 6,66 (d, 1 H) 7,48 (dd, 1H) 7,60 - 7,89 (m, 1H) 8,04 (d, 1H).

Etapas 2: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-5-(metiltio)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-benzamida

- 15 Se agitaron ácido 4-(metiltio)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico (186 mg, 0,666 mmol), DCM (3 ml), EDCI (153 mg, 0,799 mmol), HOBt (90 mg, 0,666 mmol), DIPEA (0,232 ml, 1,332 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,091 ml, 0,866 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con NaOH 1 M y una vez con HCl 1 M. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 123 mg del compuesto del título.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ 1,73 (s, 6 H) 2,35 - 2,52 (m, 6 H) 3,45 (t, 2H) 6,08 (s a, 1 H) 6,58 - 6,69 (m, 1 H) 7,35 - 7,43 (m, 2 H) 7,68 - 7,84 (m, 1H).

EJEMPLO 79: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida**Etapas 1: Ácido 2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico**

- 30 Se enfriaron ácido antranílico (250 mg, 1,823 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente 3,3,3-trifluoropropanal (0,204 ml, 2,370 mmol) y ácido acético glacial (0,261 ml, 4,56 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (773 mg, 3,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió DCM y la fase orgánica se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir para producir 410 mg del compuesto del título.
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 2,39 - 2,56 (m, 2 H) 3,55 (t, 2 H) 6,64 - 6,76 (m, 2H) 7,44 (m, 1 H) 7,55 - 7,90 (m, 1 H) 8,02 (dd, 1H).

Etapas 2: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida

- 40 Se agitaron ácido 2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico (410 mg, 1,758 mmol), DCM (3 ml), EDCI (404 mg, 2,110 mmol), HOBt (238 mg, 1,758 mmol), DIPEA (0,613 ml, 3,52 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,241 ml, 2,286 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con NaOH 1 M y una vez con HCl 1 M. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 221 mg del compuesto del título.
- 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,73 (s, 6H) 2,39 (s, 1 H) 2,40 - 2,51 (m, 2 H) 3,36 - 3,55 (m, 2H) 6,08 (s a, 1 H) 6,57 - 6,74 (m, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,74 (t, 1H).

EJEMPLO 80: 2-(Isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida**Etapas 1: Ácido 2-(isobutilamino)benzoico**

- 50 Se enfriaron ácido antranílico (250 mg, 1,823 mmol) y 1,2-dicloroetano (10 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente isobutiraldehído (0,216 ml, 2,370 mmol) y ácido acético glacial (0,313 ml, 5,47 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1545 mg, 7,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió DCM y la fase orgánica se lavó tres veces con agua.
- 55 La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir para producir 439 mg del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,98 - 1,09 (m, 6H) 1,98 (dt, 1H) 3,03 (d, 2 H) 6,51 - 6,71 (m, 2H) 7,37 (m, 1 H) 7,92 - 8,06 (m, 1H).

Etapas 2: 2-(Isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

- 60 Se agitaron ácido 2-(isobutilamino)benzoico (352 mg, 1,822 mmol), DCM (3 ml), EDCI (419 mg, 2,186 mmol), HOBt (246 mg, 1,822 mmol), DIPEA (0,635 ml, 3,64 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,249 ml, 2,368 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con NaOH 1 M y una vez con HCl 1 M. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 244 mg del compuesto del título.
- 65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,99 (d, 6H) 1,73 (s, 6 H) 1,86 - 2,03 (m, 1 H) 2,38 (s, 1 H) 2,95 (dd, 2H) 6,05

(s.a., 1 H) 6,47 - 6,58 (m, 1 H) 6,66 (dd, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 2H) 7,60 (s a, 1H).

EJEMPLO 81: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(neopentilamino)benzamida

5 Etapa 1: Ácido 2-(neopentilamino)benzoico

Se enfriaron ácido antranílico (250 mg, 1,823 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente trimetilacetaldéhidó (0,257 ml, 2,370 mmol, y ácido acético glacial (0,261 ml, 4,56 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (773 mg, 3,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió DCM y la fase orgánica se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 387 mg del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,05 (s, 9 H) 2,99 (s, 2H) 6,57 (m, 1 H) 6,70 (dd, 1H) 7,37 (m, 1 H) 7,93 - 8,02 (m, 1H).

15 Etapa 2: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(neopentilamino)benzamida

Se agitaron ácido 2-(neopentilamino)benzoico (378 mg, 1,824 mmol), DCM (3 ml), EDCI (420 mg, 2,188 mmol), HOBt (246 mg, 1,824 mmol), DIPEA (0,635 ml, 3,65 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,249 ml, 2,371 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con NaOH 1 M y una vez con HCl 1 M. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 272 mg del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,96 - 1,07 (m, 9 H) 1,68 - 1,80 (m, 6H) 2,37 (s, 1H) 2,92 (d, 2H) 6,04 (s a, 1 H) 6,46 - 6,58 (m, 1 H) 6,69 (dd, 1 H) 7,18 - 7,38 (m, 2 H) 7,52 (d, 1H).

25 EJEMPLO 82: 2-(terc-Butilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Etapa 1: Ácido 2-(terc-butilamino)-4,5-difluorobenzoico

Se añadieron ácido 2-bromo-4,5-difluorobenzoico (250 mg, 1,055 mmol), terc-butilamina (0,222 ml, 2,110 mmol), acetato potásico (207 mg, 2,110 mmol), monohidrato de acetato de cobre (II) (21,06 mg, 0,105 mmol), trietilamina (0,176 ml, 1,266 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 180 °C durante 10 minutos a alta absorbancia. Se añadió DCM a la mezcla de reacción y el producto se extrajo dos veces con agua. La fase de agua se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 223 mg del compuesto del título. CL/EM [M-1] 228,0

Etapa 2: 2-(terc-Butilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il) benzamida

Se agitaron ácido 2-(terc-butilamino)-4,5-difluorobenzoico (223 mg, 0,973 mmol), DCM (3 ml), EDCI (224 mg, 1,167 mmol), HOBt (131 mg, 0,973 mmol), DIPEA (0,424 ml, 2,432 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,133 ml, 1,265 mmol) a temperatura ambiente durante tres noches. La mezcla de reacción se lavó una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 6 mg del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 1,73 (s, 6H) 2,38 (s, 1H) 6,46 (s a, 1 H) 6,69 (dd, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 1H).

EJEMPLO 83: 4-Fluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Etapa 1: 2-Amino-4-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se agitaron ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (300 mg, 1,934 mmol), DCM (3 ml), EDCI (445 mg, 2,321 mmol), HOBt (261 mg, 1,934 mmol), DIPEA (0,674 ml, 3,87 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,265 ml, 2,51 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 325 mg del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,74 (s, 6H) 2,39 (s, 1H) 5,75 (s a, 2H) 5,97 (s a, 1 H) 6,27 - 6,43 (m, 2 H) 7,22 - 7,30 (m, 1H).

Etapa 2: 4-Fluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se enfriaron 2-amino-4-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida (325 mg, 1,476 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente acetona (0,434 ml, 5,90 mmol) y ácido acético glacial (0,422 ml, 7,38 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (938 mg, 4,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió DCM a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa para producir 205 mg del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,25 (d, 6 H) 1,67 - 1,80 (m, 6H) 2,39 (s, 1H) 3,56 (m, 1H) 5,94 (s a, 1 H) 6,15 -

6,26 (m, 1 H) 6,33 (dd, 1 H) 7,24 - 7,29 (m, 1H) 7,73 (d, 1H).

EJEMPLO 84: 2-(Metilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(trifluorometil)-benzamida

- 5 Se enfriaron 2-amino-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida (250 mg, 0,925 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente paraformaldehído (55,6 mg, 1,850 mmol) y ácido acético glacial (0,212 ml, 3,70 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (882 mg, 4,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió DCM a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 34 mg del compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,74 (s, 6H) 2,40 (s, 1H) 2,88 (d, 3H) 6,08 (s a, 1 H) 6,72 - 6,89 (m, 2 H) 7,37 (d, 1H) 7,69 (s a, 1H).

EJEMPLO 85: 2-(Metilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometoxi)-benzamida

- 15 Se enfriaron 2-amino-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometoxi)benzamida (150 mg, 0,524 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente paraformaldehído (31,5 mg, 1,048 mmol) y ácido acético glacial (0,120 ml, 2,096 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (500 mg, 2,358 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió DCM a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa para producir 10 mg del compuesto del título.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,74 (s, 6H) 2,40 (s, 1H) 2,85 (d, 3H) 5,97 (s a, 1H) 6,61 (d, 1 H) 7,09 - 7,23 (m, 2 H) 7,46 - 7,63 (m, 1H).

EJEMPLO 86: 2-(Ciclopropilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il) benzamida

Etapas 1: Ácido 2-(ciclopropilamino)-4,5-difluorobenzoico

- 30 Se añadieron ácido 2-bromo-4,5-difluorobenzoico (250 mg, 1,055 mmol), ciclopropilamina (0,147 ml, 2,110 mmol), acetato potásico (207 mg, 2,110 mmol), monohidrato de acetato de cobre (II) (21,06 mg, 0,105 mmol), trietilamina (0,176 ml, 1,266 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 180 °C durante 10 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se acidificó con HCl 1 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 223 mg del compuesto del título.
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,53 - 0,64 (m, 2 H) 0,78 - 0,89 (m, 2H) 2,44 (dt, 1 H) 6,91 (dd, 1 H) 7,62 - 7,80 (m, 2H).

Etapas 2: 2-(Ciclopropilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

- 40 Se agitaron ácido 2-(ciclopropilamino)-4,5-difluorobenzoico (223 mg, 1,046 mmol), DCM (3 ml), EDCI (241 mg, 1,255 mmol), HOBt (141 mg, 1,046 mmol), DIPEA (0,456 ml, 2,62 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,143 ml, 1,360 mmol) a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se lavó una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 58 mg del compuesto del título.
- 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,50 - 0,56 (m, 2 H) 0,72 - 0,81 (m, 2 H) 1,72 (s, 6 H) 2,31 - 2,38 (m, 1 H) 2,39 (s, 1H) 5,86 (s a, 1 H) 6,90 (dd, 1 H) 7,11 (dd, 1H) 7,77 (s a, 1H).

EJEMPLO 87: N-(3,4-Dimetilpent-1-in-3-il)-2-(etilamino)-4,5-difluorobenzamida

Etapas 1: Ácido 2-(etilamino)-4,5-difluorobenzoico

- 50 Se enfriaron ácido 4,5-difluoroantranílico (500 mg, 2,89 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente acetaldehído (0,221 ml, 3,75 mmol) y ácido acético glacial (0,331 ml, 5,78 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1530 mg, 7,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió DCM y la fase orgánica se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir para producir 550 mg del compuesto del título.
- 55 RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d) δ ppm 1,21 - 1,36 (m, 3 H) 3,08 - 3,24 (m, 2H) 6,40 (dd, 1 H) 7,64 - 7,82 (m, 1H).

Etapas 2: N-(3,4-Dimetilpent-1-in-3-il)-2-(etilamino)-4,5-difluorobenzamida

- 60 Se agitaron ácido 2-(etilamino)-4,5-difluorobenzoico (100 mg, 0,497 mmol), DCM (3 ml), EDCI (114 mg, 0,597 mmol), HOBt (67,2 mg, 0,497 mmol), DIPEA (0,216 ml, 1,243 mmol) y clorhidrato de 3,4-dimetilpent-1-in-2-amina (71,8 mg, 0,486 mmol) a temperatura ambiente durante tres noches. La mezcla de reacción se lavó una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 100 mg del compuesto del título.
- 65

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,07 (dd, 6 H) 1,28 (t, 3 H) 1,70 (s, 3 H) 2,42 (s, 1H) 2,51 (m, 1H) 3,10 (m, 2H) 5,88 (s a, 1 H) 6,40 (dd, 1 H) 7,11 (dd, 1H) 7,35 (s a, 1H).

EJEMPLO 88: 2-(Isobutilamino)-4,5-dimetoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Etapas 1: 2-Amino-4,5-dimetoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se agitaron ácido 2-amino-4,5-dimetoxibenzoico (300 mg, 1,521 mmol), DCM (3 ml), EDCI (350 mg, 1,826 mmol), HOBt (206 mg, 1,521 mmol), DIPEA (0,530 ml, 3,04 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,208 ml, 1,978 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 265 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,74 (s, 6H) 2,39 (s, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,85 (s, 3H) 5,40 (s a, 2H) 6,00 (s a, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 6,80 (s, 1H).

Etapas 2: 2-(Isobutilamino)-4,5-dimetoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se enfriaron 2-amino-4,5-dimetoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida (130 mg, 0,496 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente isobutiraldehído (0,059 ml, 0,664 mmol) y ácido acético glacial (0,057 ml, 0,991 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (263 mg, 1,239 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió DCM a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 40 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,01 (d, 6H) 1,73 (s, 6H) 1,95 (dt, 1 H) 2,38 (s, 1H) 2,94 (d, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 5,95 (s, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 6,85 (s, 1H) 7,52 (s a, 1H).

EJEMPLO 89: 2-(2-Metoxietilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida

Etapas 1: Ácido 2-(2-metoxietilamino)-4-(trifluorometil)benzoico

La mezcla de 1,1,2-trimetoxietano (0,408 ml, 3,17 mmol), ácido trifluoroacético (0,290 ml, 3,90 mmol) y agua (0,4 ml) se agitó a 50 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron ácido 2-amino-4-(trifluorometil)benzoico (500 mg, 2,437 mmol), 1,2-dicloroetano (10 ml), ácido acético glacial (0,419 ml, 7,31 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (2066 mg, 9,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron DCM y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó una vez con agua ácida y una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 665 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 3,38 - 3,45 (m, 5 H) 3,67 (t, 2H) 6,81 (dd, 1H) 6,90 (m, 1 H) 8,04 (dd, 1H).

Etapas 2: 2-(2-Metoxietilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(trifluorometil)-benzamida

Se agitaron ácido 2-(2-metoxietilamino)-4-(trifluorometil)benzoico (150 mg, 0,570 mmol), DCM (3 ml), EDCI (131 mg, 0,684 mmol), HOBt (77 mg, 0,570 mmol), DIPEA (0,248 ml, 1,425 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,060 ml, 0,570 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 42 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,69 - 1,79 (m, 6H) 2,40 (s, 1 H) 3,31 - 3,45 (m, 5 H) 3,62 (t, 2H) 6,09 (s a, 1 H) 6,74 - 6,85 (m, 1 H) 6,90 (s, 1H) 7,38 (d, 1H) 7,68 (s a, 1H).

EJEMPLO 90: 2-(Ciclopropilamino)-4-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Etapas 1: Ácido 2-(ciclopropilamino)-4-fluorobenzoico

Se añadieron ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico (150 mg, 0,685 mmol), ciclopropilamina (0,095 ml, 1,370 mmol), acetato potásico (134 mg, 1,370 mmol), monohidrato de acetato de cobre (II) (13,67 mg, 0,068 mmol), trietilamina (0,115 ml, 0,822 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 180 °C durante 10 minutos a alta absorbancia. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se acidificó con HCl 1 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 555 mg del compuesto del título que también contenía DMF.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,51 - 0,62 (m, 2 H) 0,74 - 0,88 (m, 2 H) 2,35 - 2,50 (m, 1 H) 6,26 - 6,39 (m, 1 H) 6,71 - 6,83 (m, 1H) 7,92 (m, 1H).

Etapas 2: 2-(Ciclopropilamino)-4-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se agitaron ácido 2-(ciclopropilamino)-4-fluorobenzoico (134 mg, 0,687 mmol), DCM (3 ml), EDCI (158 mg, 0,824 mmol), HOBt (93 mg, 0,687 mmol), DIPEA (0,239 ml, 1,373 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,094 ml,

0,892 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con NaOH 1 M y una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 5 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,49 - 0,61 (m, 2 H) 0,71 - 0,82 (m, 2H) 1,66 - 1,77 (s, 6 H) 2,31 - 2,45 (m, 2H) 5,95 (s a, 1 H) 6,22 - 6,35 (m, 1 H) 6,79 (dd, 1 H) 7,22 - 7,29 (m, 2H) 8,02 (s a, 1H).

EJEMPLO 91: 2-(Ciclopropilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Etapas 1: Ácido 2-(ciclopropilamino)-5-fluorobenzoico

Se añadieron ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico (150 mg, 0,685 mmol), ciclopropilamina (0,095 ml, 1,370 mmol), acetato potásico (134 mg, 1,370 mmol), monohidrato de acetato de cobre (II) (13,67 mg, 0,068 mmol), trietilamina (0,115 ml, 0,822 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 180 °C durante 10 minutos a alta absorbancia. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se acidificó con HCl 1 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 109 mg del compuesto del título.

CL/EM [M+1] 196,0

Etapas 2: 2-(Ciclopropilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se agitaron ácido 2-(ciclopropilamino)-5-fluorobenzoico (109 mg, 0,558 mmol), DCM (3 ml), EDCI (128 mg, 0,670 mmol), HOBt (75 mg, 0,558 mmol), DIPEA (0,195 ml, 1,117 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,076 ml, 0,726 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con NaOH 1 M y una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 9 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,47 - 0,58 (m, 2 H) 0,67 - 0,80 (m, 2 H) 1,72 (s, 6 H) 2,31 - 2,42 (m, 2H) 5,98 (s a, 1 H) 6,93 - 7,14 (m, 3H) 7,48 (s a, 1H).

EJEMPLO 92: 5-Fluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Etapas 1: Ácido 5-fluoro-2-(isopropilamino)benzoico

Se añadieron ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico (150 mg, 0,685 mmol), isopropilamina (0,117 ml, 1,370 mmol), acetato potásico (134 mg, 1,370 mmol), monohidrato de acetato de cobre (II) (13,67 mg, 0,068 mmol), trietilamina (0,115 ml, 0,822 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 180 °C durante 10 minutos a alta absorbancia. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se acidificó con HCl 1 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 108 mg del compuesto del título.

CL/EM [M+1] 198,0

Etapas 2: 5-Fluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(isopropilamino)benzoico (108 mg, 0,548 mmol), DCM (3 ml), EDCI (126 mg, 0,657 mmol), HOBt (74 mg, 0,548 mmol), DIPEA (0,191 ml, 1,095 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,075 ml, 0,712 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con NaOH 1 M y una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 12 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,22 (d, 6H) 1,73 (s, 6H) 2,39 (s, 1H) 3,58 (dt, 1H) 6,15 (s a, 1 H) 6,56 - 6,69 (m, 1H) 6,90 (s a, 1 H) 6,97 - 7,09 (m, 2H).

EJEMPLO 93: 2-(Isopropilamino)-5-metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Etapas 1: Ácido 2-(isopropilamino)-5-metilbenzoico

Se enfriaron ácido 2-amino-5-metilbenzoico (250 mg, 1,654 mmol) y DCM (2 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente acetona (0,304 ml, 4,13 mmol) y ácido acético glacial (0,284 ml, 4,96 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1402 mg, 6,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió DCM y la fase orgánica se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir para producir 273 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d) δ ppm 1,24 (d, 6 H) 2,17 - 2,26 (m, 3 H) 3,63 - 3,82 (m, 1 H) 6,60 - 6,78 (m, 1H) 7,20 (m, 1 H) 7,65 - 7,77 (m, 1H).

Etapas 2: 2-(Isopropilamino)-5-metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se agitaron ácido 2-(isopropilamino)-5-metilbenzoico (273 mg, 1,413 mmol), DCM (3 ml), EDCI (325 mg, 1,695 mmol), HOBt (191 mg, 1,413 mmol), DIPEA (0,615 ml, 3,53 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,193 ml,

1,837 mmol) a temperatura ambiente durante tres noches. La mezcla de reacción se lavó una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 22 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,22 (d, 6H) 1,73 (s, 6H) 2,22 (s, 3 H) 2,38 (s, 1H) 3,61 (m, 1H) 6,14 (s a, 1H) 6,62 (d, 1 H) 6,96 - 7,15 (m, 3 H).

EJEMPLO 94: 4-Metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-benzamida

Etapas 1: Ácido 4-metil-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico

Se enfriaron ácido 2-amino-4-metilbenzoico (150 mg, 0,992 mmol) y DCM (3 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente 3,3,3-trifluoropropanal (0,111 ml, 1,29 mmol) y ácido acético glacial (0,114 ml, 1,985 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (526 mg, 2,481 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió DCM y la fase orgánica se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir para producir 233 mg del compuesto del título. CL/EM [M+1] 248,1

Etapas 2: 4-Metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida

Se agitaron ácido 4-metil-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico (233 mg, 0,943 mmol), DCM (5 ml), EDCI (217 mg, 1,131 mmol), HOBt (127 mg, 0,943 mmol), DIPEA (0,328 ml, 1,885 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,129 ml, 1,225 mmol) a temperatura ambiente durante tres noches. La mezcla de reacción se lavó una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa para producir 103 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,72 (s, 6H) 2,31 (s, 3 H) 2,38 (s, 1 H) 2,40 - 2,57 (m, 2 H) 3,39 - 3,51 (m, 2H) 6,04 (s a, 1 H) 6,40 - 6,51 (m, 2 H) 7,21 (d, 1 H) 7,82 (t, 1H).

EJEMPLO 95: 5-Cloro-3-fluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-benzamida

Etapas 1: Ácido 2-amino-5-cloro-3-fluorobenzoico

Se agitaron ácido 2-amino-3-fluorobenzoico (100 mg, 0,645 mmol), N-clorosuccinimida (103 mg, 0,774 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se acidificó con HCl 1 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 220 mg del compuesto del título que también contenía succinimida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 3,36 - 3,41 (m, 1H) 7,13 (m, 1 H) 7,66 - 7,71 (m, 1H).

Etapas 2: 2-Amino-5-cloro-3-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se agitaron ácido 2-amino-5-cloro-3-fluorobenzoico (108 mg, 0,570 mmol), DCM (3 ml), EDCI (131 mg, 0,684 mmol), HOBt (77 mg, 0,570 mmol), DIPEA (0,198 ml, 1,139 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,078 ml, 0,741 mmol) a temperatura ambiente durante tres noches. La mezcla de reacción se lavó una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 123 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,74 (s, 6H) 2,41 (s, 1H) 5,61 (s a, 2H) 6,02 (s a, 1 H) 7,02 - 7,12 (m, 2H).

Etapas 3: 5-Cloro-3-fluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se cargaron 2-amino-5-cloro-3-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida (60 mg, 0,236 mmol) y DCM (3 ml) y se añadieron lentamente acetona (0,069 ml, 0,942 mmol) y ácido trifluoroacético (0,026 ml, 0,353 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (74,9 mg, 0,353 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió más cantidad de ácido trifluoroacético (0,05 ml) y la mezcla se agitó durante 90 minutos. Se añadió una vez más ácido trifluoroacético (0,05 ml) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y la mezcla se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 33 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,16 (dd, 6H) 1,74 (s, 6H) 2,39 (s, 1 H) 3,41 - 3,57 (m, 1H) 4,36 (s a, 1 H) 7,12 (dd, 1 H) 7,56 (dd, 1H) 8,09 (s a, 1H).

EJEMPLO 96: 5-Metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutilamino)-benzamida

Etapas 1: Ácido 5-metoxi-2-(4,4,4-trifluorobutilamino)benzoico

Se enfriaron ácido 2-amino-5-metoxibenzoico (250 mg, 1,496 mmol) y DCM (3 ml) a 0 °C. Se añadieron lentamente 4,4,4-trifluorobutiraldehído (0,204 ml, 1,944 mmol) y ácido acético glacial (0,171 ml, 2,99 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (792 mg, 3,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

dos horas. Se añadió DCM a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 441 mg del compuesto del título.
CL/EM [M+1] 278,1

5 **Etapla 2: 5-Metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutilamino)benzamida**

Se agitaron ácido 5-metoxi-2-(4,4,4-trifluorobutilamino)benzoico (415 mg, 1,497 mmol), DCM (3 ml), EDCI (344 mg, 1,796 mmol), HOBt (202 mg, 1,497 mmol), DIPEA (0,521 ml, 2,99 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,205 ml, 1,946 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida para producir 134 mg del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d) δ ppm 1,69 (s, 6 H) 1,80 - 1,95 (m, 2 H) 2,20 - 2,40 (m, 2 H) 2,67 (s, 1 H) 3,22 (t, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 6,76 (d, 1 H) 6,98 (dd, 1H) 7,07 (d, 1H).

15 **EJEMPLO 97: 2-(3-Metoxibencilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**

Etapla 1: 2-(3-Metoxibencilamino)nicotinato de etilo

Se agitaron 3-metoxibenzaldehído (311 mg, 2,287 mmol), 2-aminopiridin-3-carboxilato de etilo (200 mg, 1,204 mmol), ácido acético glacial (0,413 ml, 7,922 mmol) y 1,2-dicloroetano (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (714 mg, 3,737 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió metanol a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó una vez con una solución de NaHCO₃. La fase de agua se extrajo una vez con DCM, las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 51 mg del compuesto del título.
CL/EM [M+1] 287,1

Etapla 2: Ácido 2-(3-metoxibencilamino)nicotínico

La mezcla de 2-(3-metoxibencilamino)nicotinato de etilo (51 mg, 0,178 mmol), tetrahidrofurano (5 ml) y una solución 2 M de NaOH (0,267 ml, 0,534 mol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó, se añadió agua al residuo de evaporación y la mezcla se lavó con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 2 usando una solución 1 M de HCl y la fase de agua se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 20 mg del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d) δ ppm 3,82 (s, 3 H) 4,88 (s, 2 H) 6,84 - 6,96 (m, 2 H) 6,97 - 7,03 (m, 2 H) 7,30 (t, 1 H) 8,29 (dd, 1 H) 8,60 (dd, 1H).

Etapla 3: 2-(3-Metoxibencilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3-metoxibencilamino)nicotínico (20 mg, 0,077 mmol), DCM (4 ml), EDCI (16 mg, 0,085 mmol), HOBt (12 mg, 0,085 mmol), DIPEA (0,007 ml, 0,039 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,009 ml, 0,085 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃, HCl 1 M y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 18 mg del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,73 (s, 6H) 2,38 (s, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 4,70 (d, 2H) 6,14 (s a, 1 H) 6,50 (dd, 1H) 6,74 - 6,82 (m, 1 H) 6,90 - 7,00 (m, 2 H) 7,22 (t, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 8,20 (dd, 1H) 8,53 (s a, 1H).

EJEMPLO 98: 2-(3-Fluorobencilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapla 1: 2-(3-Fluorobencilamino)nicotinato de etilo

Se añadieron 3-fluorobencilamina (0,371 ml, 3,23 mmol), 2-cloronicotinato de etilo (0,161 ml, 1,078 mmol) y etanol (2 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 160 °C durante 30 minutos a alta absorbancia. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 196 mg del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,37 (t, 3H) 4,32 (c, 2 H) 4,76 (d, 2H) 6,55 (m, 1 H) 6,84 - 6,98 (m, 1H) 7,00 - 7,18 (m, 2 H) 7,20 - 7,32 (m, 1 H) 8,14 (dd, 1 H) 8,27 (dd, 1H) 8,37 (s a, 1H).

Etapla 2: Ácido 2-(3-fluorobencilamino)nicotínico

La mezcla de 2-(3-fluorobencilamino)nicotinato de etilo (197 mg, 0,718 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) y una solución 2 M de NaOH (1,077 ml, 2,155 mol) se agitó a 50 °C hasta que se consumió el material de partida. Los disolventes se evaporaron, se añadió agua al residuo de evaporación y la fase acuosa se acidificó a 2 usando una solución de HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron y la fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 121 mg del compuesto del título.

CL/EM [M+1] 247,1

Etapla 3: 2-(3-Fluorobencilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

5 Se agitaron ácido 2-(3-fluorobencilamino)nicotínico (50 mg, 0,203 mmol), DCM (5 ml), EDCI (39 mg, 0,203 mmol), HOBt (27 mg, 0,203 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,026 ml, 0,244 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua ácida, una solución de NaOH y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 19 mg del compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,73 (s, 6H) 2,40 (s, 1H) 4,71 (d, 2H) 6,13 (s a, 1 H) 6,51 (dd, 1 H) 6,86 - 6,94 (m, 1 H) 7,03 - 7,09 (m, 1 H) 7,10 - 7,16 (m, 1 H) 7,24 (dd, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 8,20 (dd, 1 H) 8,53 (t, 1H).

EJEMPLO 99: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)-6-(trifluorometil)-nicotinamida

Etapla 1: 2-(Propilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo

15 Se agitaron propionaldehído (0,121 ml, 1,665 mmol), 2-amino-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo (300 mg, 1,281 mmol), ácido acético glacial (0,440 ml, 7,69 mmol) y 1,2-dicloroetano (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (760 mg, 3,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 3 horas para completar la reacción. Se añadió metanol a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó una vez con una solución de NaHCO₃. La fase de agua se extrajo una vez con DCM, las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 200 mg del compuesto del título.

CL/EM [M+1] 277,1

Etapla 2: Ácido 2-(propilamino)-6-(trifluorometil)nicotínico

20 La mezcla de 2-(propilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo (200 mg, 0,724 mmol), tetrahidrofurano (5 ml) y una solución 2 M de NaOH (1,068 ml, 2,172 mol) se agitó a 50 °C hasta que se consumió el material de partida. Los disolventes se evaporaron, se añadió agua al residuo de evaporación y la fase acuosa se acidificó usando una solución 1 M de HCl. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron y la fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 160 mg del compuesto del título.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,01 (t, 3 H) 1,69 (m, 2 H) 3,42 - 3,59 (m, 2H) 6,77 - 6,95 (m, 1 H) 7,71 - 8,03 (m, 1H) 8,32 (d, 1H) 11,49 (s a, 1H).

Etapla 3: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)-6-(trifluorometil)nicotinamida

35 Se agitaron ácido 2-propilamino-6-(trifluorometil)nicotínico (50 mg, 0,201 mmol), DCM (4 ml), EDCI (42 mg, 0,222 mmol), HOBt (30 mg, 0,222 mmol), DIPEA (0,018 ml, 0,101 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,023 ml, 0,222 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃, una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 19 mg del compuesto del título.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,97 (t, 3 H) 1,65 (m, 2 H) 1,74 (s, 6H) 2,41 (s, 1H) 3,45 (m, 2H) 6,07 (s a, 1H) 6,76 (d, 1H) 7,61 (d, 1H) 8,11 (s a, 1H).

EJEMPLO 100: 2-(Butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapla 1: 2-(Butilamino)nicotinato de etilo

50 Se añadieron butilamina (0,802 ml, 8,08 mmol), 2-cloronicotinato de etilo (0,5 g, 2,69 mmol) y etanol (2 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 160 °C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron a sequedad para producir 569 mg del compuesto del título.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,96 (t, 3 H) 1,38 (t, 3 H) 1,41 - 1,51 (m, 2 H) 1,57 - 1,71 (m, 2H) 3,51 (td, 2H) 4,32 (c, 2H) 6,49 (m, 1H) 7,97 (s a, 1 H) 8,11 (dd, 1 H) 8,24 - 8,33 (m, 1H).

Etapla 2: Ácido 2-(butilamino)nicotínico

60 La mezcla de 2-(butilamino)nicotinato de etilo (599 mg, 2,69 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) y una solución 2 M de NaOH (4,04 ml, 8,08 mol) se agitó a 50 °C durante 4,5 horas y a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió NaOH 2 M (4,04 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas y se agitó a temperatura ambiente durante tres noches. El disolvente se evaporó, se añadió agua a la mezcla y la mezcla se acidificó usando HCl 1 M. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se secaron y se evaporaron a sequedad para producir 115 mg del compuesto del título.

65 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0,84 - 0,99 (m, 3 H) 1,30 - 1,42 (m, 2 H) 1,46 - 1,61 (m, 2H) 3,43 (m, 2H) 6,56 (dd, 1 H) 8,04 (dd, 1 H) 8,24 (dd, 1H).

Etapas 3: 2-(Butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(butilamino)nicotínico (50 mg, 0,257 mmol), DCM (4 ml), EDCI (54 mg, 0,283 mmol), HOBt (38 mg, 0,283 mmol), DIPEA (0,045 ml, 0,257 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,030 ml, 0,283 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na_2CO_3 , una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 5 mg del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 0,94 (t, 3 H) 1,37 - 1,49 (m, 2 H) 1,57 - 1,68 (m, 2 H) 1,73 (s, 6H) 2,40 (s, 1H) 3,45 (m, 2H) 6,02 (s a, 1H) 6,44 (m, 1H) 7,43 - 7,56 (dd, 1 H) 7,98 - 8,13 (m, 1 H) 8,22 (dd, 1H).

EJEMPLO 101: 2-(terc-Butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**Etapas 1: 2-(terc-Butilamino)nicotinato de etilo**

Se añadieron *terc*-butilamina (0,510 ml, 4,85 mmol), 2-cloronicotinato de etilo (0,3 g, 1,616 mmol) y etanol (2 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió dos veces a 160 °C durante 60 minutos a alta absorbancia. Se añadió *terc*-butilamina (0,510 ml) y la mezcla se irradió a 160 °C durante 90 minutos a alta absorbancia. Se añadió *terc*-butilamina (0,510 ml) y la mezcla se irradió a 160 °C durante cuatro horas a alta absorbancia. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 173 mg del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 1,30 (t, 3 H) 1,45 (s, 9H) 4,27 (c, 2H) 6,58 (dd, 1 H) 8,01 - 8,13 (m, 2H) 8,27 (dd, 1H).

Etapas 2: Ácido 2-(terc-butilamino)nicotínico

La mezcla de 2-(*terc*-butilamino)nicotinato de etilo (173 mg, 0,778 mmol), tetrahidrofurano (4,8 ml), agua (4,8 ml) e hidróxido de litio (56 mg, 2,335 mmol) se calentó a reflujo durante 10 horas. El disolvente se evaporó, se añadió agua a la mezcla y la mezcla se acidificó usando HCl 1 M. La fase acuosa se evaporó a sequedad para producir 457 mg del compuesto del título que contenía sales.

CL/EM $[M+1]$ 195,1

Etapas 3: 2-(terc-Butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(*terc*-butilamino)nicotínico (100 mg, 0,257 mmol), DCM (4 ml), EDCI (54 mg, 0,283 mmol), HOBt (38 mg, 0,283 mmol), DIPEA (0,045 ml, 0,257 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,030 ml, 0,283 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na_2CO_3 , una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 3 mg del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 1,73 (s, 6H) 2,39 (s, 1H) 5,99 (s a, 1 H) 6,40 (dd, 1 H) 7,41 - 7,54 (m, 1H) 8,01 (s a, 1 H) 8,17 (dd, 1H).

EJEMPLO 102: 2-(Butilamino)-5-fluoro-N-(3-metilpent-1-in-3-il)benzamida**Etapas 1: 3-Cloro-3-metilpent-1-ina**

Se enfriaron cloruro de cobre (I) (4,03 g, 40,8 mmol), cloruro de calcio anhidro (5,65 g, 50,9 mmol) y aleación de cobre-estaño (40 mg, 102 mmol) a 0 °C y se añadió cloruro de hidrógeno conc. frío (43,0 ml, 509 mmol). Se añadió lentamente 3-metil-1-pentin-3-ol (11,51 ml, 102 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante dos horas. Las capas se separaron y la fase de producto se lavó dos veces con HCl 5 M y una vez con agua. El producto se destiló al vacío para producir 8,68 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 1,15 (t, 3 H) 1,83 (s, 3 H) 1,89 - 2,06 (m, 2 H) 2,63 (s, 1H).

Etapas 2: Clorhidrato de 3-metilpent-1-in-3-amina

Se añadió cloruro de hierro (III) (0,120 g, 0,738 mmol) a amoníaco líquido (aprox. 25 ml) frío (-78 °C). Se añadió más cantidad de amoníaco (aprox. 60 ml) y se añadió cuidadosamente en porciones sodio (1,781 g, 77,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos y se añadió lentamente 3-cloro-3-metilpent-1-ina (8,6 g, 73,8 mmol) en éter dietílico (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas, se diluyó con éter dietílico (75 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió cuidadosamente gota a gota agua fría (70 ml) y se agitó durante 20 minutos. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad. Se añadió HCl al 10 %/ EtOAc (59,7 ml, 148 mmol) para la evaporación del residuo, la mezcla se agitó durante un rato y se evaporó a sequedad. El residuo de evaporación se trituró con éter dietílico y el precipitado sólido se filtró y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante una noche para producir 4,25 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1,16 (t, 3 H) 1,73 (s, 3 H) 1,85 - 1,98 (m, 1 H) 2,02 - 2,16 (m, 1 H) 2,57 (s, 1H) 8,90 (s a, 3H).

Etapas 3: 2-(Butilamino)-5-fluorobenzoato de metilo

5 Se agitaron butiraldehído (0,168 ml, 1,862 mmol), 2-amino-5-fluorobenzoato de metilo (300 mg, 1,774 mmol), ácido acético glacial (0,254 ml, 4,43 mmol) y 1,2-dicloroetano (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (752 mg, 3,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió DCM y la fase orgánica se lavó con agua, Na_2CO_3 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 289 mg del compuesto del título.

10 RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm 0,97 (t, 3 H) 1,34 - 1,55 (m, 2 H) 1,58 - 1,74 (m, 2H) 3,16 (td, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,54 - 6,67 (m, 1H) 7,10 (m, 1H) 7,47 (s a, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 1H).

Etapas 4: Ácido 2-(butilamino)-5-fluorobenzoico

15 La mezcla de 2-(butilamino)-5-fluorobenzoato de metilo (289 mg, 1,283 mmol), tetrahidrofurano (8 ml), agua (2 ml) e hidróxido de litio (61 mg, 2,57 mmol) se calentó a reflujo durante 7 horas. El disolvente se evaporó, se añadió agua a la mezcla y la mezcla se lavó una vez con DCM. La fase acuosa se acidificó usando HCl 1 M y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se secaron y se evaporaron a sequedad para producir 253 mg del compuesto del título.

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0,84 - 0,97 (m, 3 H) 1,30 - 1,46 (m, 2 H) 1,49 - 1,63 (m, 2 H) 3,15 (t, 2H) 6,74 (dd, 1H) 7,27 (m, 1 H) 7,48 (dd, 1H)

Etapas 5: 2-(Butilamino)-5-fluoro-N-(3-metilpent-1-in-3-il)benzamida

25 Se agitaron ácido 2-(butilamino)-5-fluorobenzoico (60 mg, 0,284 mmol), DCM (4 ml), EDCI (60 mg, 0,312 mmol), HOBt (42 mg, 0,312 mmol), DIPEA (0,054 ml, 0,312 mmol) y clorhidrato de 3-metilpent-1-in-2-amina (30 mg, 0,225 mmol) a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na_2CO_3 , una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 17 mg del compuesto del título.

30 RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm 0,94 (t, 3 H) 1,06 (t, 3 H) 1,36 - 1,49 (m, 2H) 1,57 - 1,68 (m, 2 H) 1,71 (s, 3 H) 1,90 (m, 1H) 2,16 (m, 1 H) 2,41 (s, 1 H) 3,09 (t, 2H) 5,99 (s a, 1 H) 6,53 - 6,68 (m, 1 H) 6,95 - 7,11 (m, 2H).

EJEMPLO 103: 2-(Etilamino)-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-5-fluorobenzamida

Etapas 1: 2-(Etilamino)-5-fluorobenzoato de metilo

35 Se agitaron acetaldehído (0,129 ml, 2,306 mmol), 2-amino-5-fluorobenzoato de metilo (300 mg, 1,774 mmol), ácido acético glacial (0,609 ml, 10,64 mmol) y 1,2-dicloroetano (7,5 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1052 mg, 4,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres noches. Se añadió metanol a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó una vez con una solución de NaHCO_3 . La fase de agua se extrajo una vez con DCM, las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 328 mg del compuesto del título.

40 RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1,31 (t, 3 H) 3,20 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,52 - 6,68 (m, 1 H) 7,04 - 7,18 (m, 1H) 7,39 (s a, 1 H) 7,53 - 7,62 (m, 1H).

Etapas 2: Ácido 2-(etilamino)-5-fluorobenzoico

45 La mezcla de 2-(etilamino)-5-fluorobenzoato de metilo (350 mg, 1,775 mmol), tetrahidrofurano (5 ml) y una solución 2 M de NaOH (2,66 ml, 5,32 mmol) se agitó a 50 °C hasta que se consumió el material de partida. El disolvente se evaporó, se añadió agua a la mezcla y la mezcla se acidificó usando HCl 1 M. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se secaron y se evaporaron a sequedad para producir 256 mg del compuesto del título.

50 RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1,33 (t, 3H) 3,26 (c, 2H) 6,75 (m, 1H) 7,18 (m, 1H) 7,68 (m, 1H) 8,68 (s a, 2H).

Etapas 3: 2-(Etilamino)-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-5-fluorobenzamida

55 Se agitaron ácido 2-(etilamino)-5-fluorobenzoico (60 mg, 0,328 mmol), DCM (4 ml), EDCI (69 mg, 0,360 mmol), HOBt (49 mg, 0,360 mmol), DIPEA (0,063 ml, 0,360 mmol) y clorhidrato de 3-etilpent-1-in-2-amina (48 mg, 0,328 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na_2CO_3 , una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 19 mg del compuesto del título.

60 RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm 0,91 - 1,12 (m, 6 H) 1,26 (t, 3 H) 1,90 (m, 2H) 2,24 (m, 2H) 2,37 - 2,48 (s, 1H) 3,13 (m, 2H) 5,94 (s a, 1H) 6,61 (m, 1H) 6,87 (s a, 1 H) 6,97 - 7,10 (m, 2H).

EJEMPLO 104: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida**Etapas 1: 5-Fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoato de metilo**

- 5 Se agitaron 3,3,3-trifluoropropanal (1,77 ml, 20,4 mmol), 2-amino-5-fluorobenzoato de metilo (2,88 g, 17 mmol), ácido acético glacial (5,84 ml, 102 mmol) y 1,2-dicloroetano (70 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (10,1 g, 47,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió metanol (50 ml). La mezcla de reacción se lavó una vez con una solución de NaHCO₃. La fase de agua se extrajo una vez con DCM, las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 1,6 g del compuesto del título. CL/EM [M+1] 266,1

Etapas 2: Ácido 5-fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico

- 15 Una mezcla de 5-fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoato de metilo (2,16 g, 8,16 mmol), tetrahidrofurano (50 ml) y una solución 5 M de NaOH (16 ml, 80 mmol) se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se evaporó. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla y la mezcla se acidificó usando HCl 1 M. La precipitación formada se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío. Rendimiento 2,019 g.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 2,60 (m, 2 H) 3,47 (t, 2H) 6,79 (dd, 1H) 7,31 (m, 1 H) 7,52 (dd, 1H).

Etapas 3: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida

- 25 Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico (2,0 g, 7,96 mmol), DCM (20 ml), EDCI (1,70 g, 8,76 mmol), HOBt (0,32 g, 2,39 mmol), DIPEA (2,77 ml, 15,9 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (1,68 g, 8,76 mmol) a temperatura ambiente, durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con una solución de Na₂CO₃ y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 1,46 g del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d) δ ppm 1,68 (s, 6 H) 2,36 - 2,59 (m, 2 H) 2,67 (s, 1 H) 3,44 (t, 2H) 6,71 (dd, 1H) 7,10 (m, 1 H) 7,27 (dd, 1H) 8,10 (s a, 1H).

EJEMPLO 105: 2-(Isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)-nicotinamida**Etapas 1: 2-(Isobutilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo**

- 35 Se agitaron isobutiraldehído (0,072 ml, 0,790 mmol), 2-amino-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo (185 mg, 0,790 mmol), ácido acético glacial (0,271 ml, 4,74 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (469 mg, 2,212 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió isobutiraldehído (0,072 ml) y la mezcla se calentó durante un día.
- 40 Se añadió de nuevo isobutiraldehído y la mezcla de reacción se calentó hasta que se consumió el material de partida. Se añadió metanol a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó una vez con una solución de NaHCO₃. La fase de agua se extrajo una vez con DCM, las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 87 mg del compuesto del título.
- 45 CL/EM [M+1] 291,1

Etapas 2: Ácido 2-(isobutilamino)-6-(trifluorometil)nicotínico

- 50 La mezcla de 2-(isobutilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo (87 mg, 0,300 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) y una solución 5 M de NaOH se calentó a reflujo durante cuatro horas y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se evaporaron, se añadió agua a la mezcla y la mezcla se acidificó usando HCl 1 M. La mezcla se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron a sequedad para producir 58 mg del compuesto del título.
- 55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,00 (d, 6H) 1,96 (m; 1 H) 3,42 (t, 2 H) 6,79 - 6,92 (m, 1H) 7,98 (s. a., 1H) 8,33 (d, 1H).

Etapas 3: 2-(Isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)nicotinamida

- 60 Se agitaron ácido 2-(isobutilamino)-6-(trifluorometil)nicotínico (58 mg, 0,221 mmol), DCM (4 ml), EDCI (47 mg, 0,243 mmol), HOBt (33 mg, 0,243 mmol), DIPEA (0,077 ml, 0,442 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (20 mg, 0,243 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃, una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 26 mg del compuesto del título.
- 65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,97 (d, 6H) 1,74 (s, 6 H) 1,93 (m, 1 H) 2,41 (s, 1 H) 3,32 (dd, 2H) 6,05 (s a, 1H) 6,76 (d, 1H) 7,60 (d, 1H) 8,17 (s a, 1H).

EJEMPLO 106: 2-(Isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)-nicotinamida**Etapas 1: 2-(Isopropilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo**

- 5 Se agitaron 2,2-dimetoxipropano (0,630 ml, 5,12 mmol), 2-amino-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo (200 mg, 0,854 mmol), ácido trifluoroacético (0,127 ml, 1,708 mmol) y DCM (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (290 mg, 1,366 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres noches. Se añadieron 2,2-dimetoxipropano (0,63 ml), ácido trifluoroacético (0,127 ml) y triacetoxi borohidruro sódico (290 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche.
- 10 Se añadió 2,2-dimetoxipropano (1,26 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadieron dimetoxipropano (1,26 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (54 mg) y la mezcla se calentó a reflujo. Se añadieron una vez más 2,2-dimetoxipropano, triacetoxiborohidruro sódico y ácido trifluoroacético, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. Se añadió tolueno al residuo de evaporación y los disolventes se evaporaron una vez más. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 140 mg del compuesto del título.
- 15 CL/EM [M+1] 277,0

Etapas 2: Ácido 2-(isopropilamino)-6-(trifluorometil)nicotínico

- 20 La mezcla de 2-(isopropilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo (140 mg, 0,507 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) y una solución 5 M de NaOH (0,507 ml, 2,53 mmol) se calentó a reflujo hasta que se consumió el material de partida. Los disolventes se evaporaron, se añadió agua a la mezcla y la mezcla se acidificó usando HCl 1 M. La mezcla se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron a sequedad para producir 90 mg del compuesto del título.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,29 (d, 6 H) 4,32 - 4,51 (m, 1H) 6,86 (d, 1H) 7,73 (s a, 1 H) 8,27 - 8,37 (m, 1H).

Etapas 3: 2-(Isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)nicotinamida

- 30 Se agitaron ácido 2-(isopropilamino)-6-(trifluorometil)nicotínico (81 mg, 0,326 mmol), DCM (4 ml), EDCI (69 mg, 0,359 mmol), HOBt (49 mg, 0,359 mmol), DIPEA (0,114 ml, 0,653 mmol) y 1',1-dimetilpropargilamina (0,038 ml, 0,359 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃, una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 47 mg del compuesto del título.
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,25 (d, 6H) 1,74 (s, 6H) 2,41 (s, 1H) 4,31 (m, 1H) 6,08 (s a, 1H) 6,74 (d, 1H) 7,61 (d, 1H) 7,94 (d, 1H).

EJEMPLO 107: 2-(Etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)-nicotinamida**Etapas 1: 2-(Etilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo**

- 40 Se agitaron acetaldehído (0,308 ml, 5,52 mmol), 2-amino-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo (323 mg, 1,379 mmol), ácido trifluoroacético (0,205 ml, 2,76 mmol) y DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (819 mg, 3,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron acetaldehído (0,5 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (146 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron de nuevo acetaldehído (0,308 ml) y ácido trifluoroacético (0,205 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM, las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 54 mg del compuesto del título.
- 45 CL/EM [M+1] 263,0
- 50

Etapas 2: Ácido 2-(etilamino)-6-(trifluorometil)nicotínico

- 55 La mezcla de 2-(etilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo (54 mg, 0,206 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) y una solución 5 M de NaOH (0,206 ml, 1,030 mmol) se calentó a reflujo hasta que se consumió el material de partida. El disolvente se evaporó, se añadió agua a la mezcla y la mezcla se acidificó usando HCl 1 M. La mezcla se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron a sequedad para producir 36 mg del compuesto del título.
- 60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,29 (t, 3 H) 3,61 (m, 2 H) 6,88 (d, 1H) 7,82 (s a, 1 H) 8,32 (dd, 1H).

Etapas 3: 2-(Etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)nicotinamida

- 65 Se agitaron ácido 2-(etilamino)-6-(trifluorometil)nicotínico (36 mg, 0,154 mmol), DCM (4 ml), EDCI (32 mg, 0,169 mmol), HOBt (23 mg, 0,169 mmol), DIPEA (0,054 ml, 0,307 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,018 ml, 0,169 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con

una solución de Na₂CO₃, una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 32 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,24 (t, 3 H) 1,74 (s, 6H) 2,41 (s, 1H) 3,52 (m, 2H) 6,06 (s a, 1H) 6,77 (d, 1H) 7,61 (d, 1H) 8,08 (s a, 1H).

5

EJEMPLO 108: 4-(*terc*-Butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida

Etapas 1: 4-(*terc*-Butilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

10 Se añadieron *terc*-butilamina (1,238 ml, 11,78 mmol), 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,3 g, 1,178 mmol) y etanol (2 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 160 °C durante 30 minutos a alta absorbancia. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con agua, se secaron y se evaporaron a sequedad para producir 307 mg del compuesto del título.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,41 (t, 3 H) 1,53 (s, 9H) 4,39 (c, 2H) 8,57 (s a, 1H) 8,89 (d, 1H).

Etapas 2: Ácido 4-(*terc*-butilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico

20 La mezcla de 4-(*terc*-butilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (307 mg, 1,054 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) y una solución 5 M de NaOH (1,054 ml, 5,27 mmol) se calentó a reflujo hasta que se consumió el material de partida. El disolvente se evaporó, se añadió agua a la mezcla y la mezcla se acidificó usando HCl 1 M. La mezcla se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa para producir 239 mg del compuesto del título.

25 RMN ¹H (400 MHz, MeOb-d) δ ppm 1,54 (s, 9 H) 8,85 (s, 1H).

Etapas 3: 4-(*terc*-Butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida

30 Se agitaron ácido 4-(*terc*-butilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico (50 mg, 0,190 mmol), DCM (4 ml), EDCI (40 mg, 0,209 mmol), HOBt (28 mg, 0,209 mmol), DIPEA (0,054 ml, 0,307 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,066 ml, 0,380 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃, una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 35 mg del compuesto del título.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,50 (s, 9 H) 1,74 (s, 6H) 2,43 (s, 1H) 6,13 (s a, 1 H) 8,36 (s, 1H) 8,75 (s a, 1H).

EJEMPLO 109: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-4-(*terc*-pentilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida

Etapas 1: 4-(*terc*-Pentilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

40 Se añadieron *terc*-amilamina (0,688 ml, 5,89 mmol), 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,3 g, 1,178 mmol) y etanol (2 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 160 °C durante 30 minutos a alta absorbancia. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con agua, se secaron y se evaporaron a sequedad para producir 292 mg del compuesto del título.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,91 (t, 3 H) 1,41 (t, 3 H) 1,49 (s, 6 H) 1,91 (m, 2H) 4,39 (m, 2H) 8,53 (s a, 1 H) 8,89 (d, 1H).

Etapas 2: Ácido 4-(*terc*-pentilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico

50 La mezcla de 4-(*terc*-pentilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (292 mg, 0,956 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) y una solución 5 M de NaOH (0,956 ml, 4,87 mmol) se calentó a reflujo hasta que se consumió el material de partida. El disolvente se evaporó, se añadió agua a la mezcla y la mezcla se acidificó usando HCl 1 M. La mezcla se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa para producir 189 mg del compuesto del título.

55 RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d) δ ppm 0,92 (t, 3 H) 1,49 (s, 6H) 1,94 (c, 2 H) 8,85 (s, 1H).

Etapas 3: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-4-(*terc*-pentilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida

60 Se agitaron ácido 4-(*terc*-pentilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico (50 mg, 0,180 mmol), DCM (4 ml), EDCI (38 mg, 0,198 mmol), HOBt (27 mg, 0,198 mmol), DIPEA (0,063 ml, 0,361 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,021 ml, 0,198 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃, una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 23 mg del compuesto del título.

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,88 (t, 3 H) 1,45 (s, 6H) 1,75 (s, 6H) 1,88 (c, 2 H) 2,43 (s, 1H) 6,09 (s a, 1 H) 8,35 (s, 1H) 8,66 (s a, 1H).

EJEMPLO 110: 4-(Isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(trifluorometil)-pirimidin-5-carboxamida**Etapas 1: 4-(Isopropilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo**

- 5 Se añadieron isopropilamina (1,004 ml, 11,78 mmol), 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,3 g, 1,178 mmol) y etanol (2 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 160 °C durante 30 minutos a alta absorbancia. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 174 mg del compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,29 (d, 6 H) 1,41 (t, 3 H) 4,31 - 4,53 (m, 3H) 8,31 (s a, 1H) 8,88 (d, 1H).

Etapas 2: Ácido 4-(isopropilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico

- 15 La mezcla de 4-(isopropilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (174 mg, 0,628 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) y una solución 5 M de NaOH (0,628 ml, 3,14 mmol) se calentó a reflujo hasta que se consumió el material de partida. El disolvente se evaporó, se añadió agua a la mezcla y la mezcla se acidificó usando HCl 1 M. La mezcla se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron a sequedad para producir 154 mg del compuesto del título.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d) δ ppm 1,31 (d, 6 H) 4,33 - 4,51 (m, 1 H) 8,84 (s, 1H).

Etapas 3: 4-(Isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida

- 25 Se agitaron ácido 4-(isopropilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico (50 mg, 0,201 mmol), DCM (4 ml), EDCI (42 mg, 0,221 mmol), HOBt (30 mg, 0,221 mmol), DIPEA (0,070 ml, 0,401 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,023 ml, 0,221 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃, una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 44 mg del compuesto del título.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,28 (d, 6H) 1,75 (s, 6H) 2,44 (s, 1 H) 4,29 - 4,51 (m, 1H) 6,09 (s a, 1 H) 8,36 (s, 1H) 8,61 (d, 1H).

EJEMPLO 111: 2-(terc-Butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)-nicotinamida**Etapas 1: 2-(terc-Butilamino)-6-(trifluorometil)nicotinonitrilo**

- 35 Se añadieron terc-butilamina (1,562 ml, 14,86 mmol), 2-cloro-6-(trifluorometil)nicotinonitrilo (307 mg, 1,486 mmol) y etanol (2 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 160 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 360 mg del compuesto del título.
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,50 (s, 9H) 5,25 (s a, 1H) 6,90 (d, 1 H) 7,71 - 7,82 (m, 1H).

Etapas 2: Ácido 2-(terc-butilamino)-6-(trifluorometil)nicotínico

- 45 Se añadieron 2-(terc-butilamino)-6-(trifluorometil)nicotinonitrilo (360 mg, 1,480 mmol), una solución ac. al 45 % de hidróxido potásico (5 ml) y 1-propanol (5 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 150 °C durante 45 minutos a alta absorbancia. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el disolvente se evaporó. Se añadió agua al residuo de evaporación y la mezcla se acidificó usando HCl concentrado. La precipitación formada se filtró y se secó a 40 °C durante una noche en un horno de vacío para producir el compuesto del título.
- 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,51 (s, 9 H) 6,84 (d, 1H) 7,99 (s a, 1 H) 8,30 (dd, 1H).

Etapas 3: 2-(terc-Butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)-nicotinamida

- 55 Se agitaron ácido 2-(terc-butilamino)-6-(trifluorometil)nicotínico (50 mg, 0,191 mmol), DCM (4 ml), EDCI (40 mg, 0,210 mmol), HOBt (28 mg, 0,210 mmol), DIPEA (0,066 ml, 0,381 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,022 ml, 0,210 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃, una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 22 mg del compuesto del título.
- 60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 1,74 (s, 6H) 2,41 (s, 1H) 6,03 (s a, 1H) 6,74 (d, 1H) 7,59 (d, 1H) 8,06 (s a, 1H).

EJEMPLO 112: 6-Cloro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**Etapas 1: Ácido 6-cloro-2-(isopropilamino)nicotínico**

- 65 Se añadieron isopropilamina (0,887 ml, 10,42 mmol), ácido 2,6-dicloronicotínico (200 mg, 1,042 mmol) y NMP (2 ml) a un vial de reacción para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 200 °C durante 60 minutos a alta

absorbancia. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó usando una solución 1 M de HCl. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua. El precipitado se secó a 40 °C durante una noche en un horno de vacío para producir 19 mg del compuesto del título. CL/EM [M+1] 215,0

5 Etapa 2: 6-Cloro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 6-cloro-2-(isopropilamino)nicotínico (19 mg, 0,089 mmol), DCM (4 ml), EDCI (19 mg, 0,097 mmol), HOBT (13mg, 0,097 mmol), DIPEA (0,031 ml, 0,177 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,014 ml, 0,133 mmol) a temperatura ambiente durante unas pocas horas. Se añadió 1,1-dimetilpropargilamina (0,014 ml) y la mezcla se agitó durante unas pocas horas más. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃, una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 13 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 1,18 (d, 6H) 1,57 (s, 6H) 3,13 (s, 1H) 4,11 (m, 1H) 6,58 (d, 1H) 7,98 (d, 1H) 8,23 (s, 1H) 8,43 (d, 1H).

EJEMPLO 113: 6-Cloro-2-(etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapa 1: Ácido 6-cloro-2-(etilamino)nicotínico

Se añadieron clorhidrato de etilamina (0,849 mg, 10,42 mmol), ácido 2,6-dicloronicotínico (200 mg, 1,042 mmol), trietilamina (1,452 ml, 10,42 mmol) y NMP (2 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 200 °C durante 30 minutos a alta absorbancia. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó usando una solución 1 M de HCl. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua. El precipitado se secó a 40 °C durante una noche en un horno de vacío para producir 59 mg del compuesto del título.

CL/EM [M+1] 201,0

Etapa 2: 6-Cloro-2-(etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 6-cloro-2-(etilamino)nicotínico (50 mg, 0,249 mmol), DCM (4 ml), EDCI (53 mg, 0,274 mmol), HOBT (37mg, 0,274 mmol), DIPEA (0,087 ml, 0,498 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,029 ml, 0,274 mmol) a temperatura ambiente durante unas pocas horas. Se añadió 1,1-dimetilpropargilamina (0,029 ml) y la mezcla se agitó durante unas pocas horas más. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃, una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 17 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 1,15 (t, 3 H) 1,58 (s, 6H) 3,12 (s, 1H) 3,37 (m, 2 H) 6,58 (d, 1H) 7,96 (d, 1H) 8,24 (s, 1 H) 8,47 (s, 1H).

EJEMPLO 114: 5-Fluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-morfolinonicotinamida

Etapa 1: 2-Cloro-5-fluoro-6-morfolinonicotinonitrilo

La mezcla de 2,6-dicloro-3-ciano-5-fluoropiridina (1,03 g, 5,39 mmol) y acetonitrilo (20 ml) se enfrió a 0 °C y se añadieron lentamente morfolina (1,411 ml, 16,18 mmol) y trietilamina (2,255 ml, 16,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se evaporó a sequedad, se añadió DCM y la fase orgánica se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad para producir 1,06 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 3,64 - 3,75 (m, 8 H) 8,14 (d, 1H).

Etapa 2: 5-Fluoro-2-(isopropilamino)-6-morfolinonicotinonitrilo

Se añadieron isopropilamina (0,705 ml, 8,28 mmol), 2-cloro-5-fluoromorfolinonicotinonitrilo (200 mg, 0,828 mmol) y NMP (2 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 200 °C durante 60 minutos a alta absorbancia. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó varias veces con agua. El producto se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 174 mg del compuesto del título.

CL/EM [M+1] 265,1

Etapa 3: Ácido 5-fluoro-2-(isopropilamino)-6-morfolinonicotínico

Se añadieron 5-fluoro-2-(isopropilamino)-6-morfolinonicotinonitrilo (174 mg, 0,658 mmol), una solución ac. al 45 % de hidróxido potásico (5 ml) y 1-propanol (5 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 150 °C durante 3 horas a alta absorbancia. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el disolvente se evaporó. Se añadió agua al residuo de evaporación y la mezcla se acidificó usando HCl concentrado. La precipitación formada se filtró y se secó a 40 °C durante una noche en un horno de vacío para producir 197 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,14 - 1,31 (m, 6 H) 3,69 - 3,87 (m, 8H) 4,09 - 4,30 (m, 1H) 7,57 (s a, 1H) 7,66 (d, 1H).

Etapla 4: 5-Fluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-morfolino-nicotinamida

Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(isopropilamino)-6-morfolinonicotínico (50 mg, 0,141 mmol), DCM (4 ml), EDCI (30 mg, 0,155 mmol), HOBt (21 mg, 0,155 mmol), DIPEA (0,049 ml, 0,282 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,016 ml, 0,155 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃, una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 14 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,22 (d, 6H) 1,71 (s, 6H) 2,38 (s, 1 H) 3,56 - 3,68 (m, 4 H) 3,72 - 3,87 (m, 4 H) 4,14 (dd, 1 H) 5,65 (s, 1H) 7,12 (d, 1H) 8,08 (d, 1H).

EJEMPLO 115: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-6-(trifluorometil)nicotinamida**Etapla 1: 2-(Tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-6-(trifluorometil)nicotinonitrilo**

Se añadieron tetrahidropiran-4-ilamina (0,301 ml, 2,90 mmol), 2-cloro-6-(trifluorometil)-nicotinonitrilo (300 mg, 1,452 mmol) y etanol (2 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 160 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó varias veces con agua. La fase orgánica se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 281 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,51 - 1,73 (m, 2 H) 1,99 - 2,14 (m, 2H) 3,56 (td, 2 H) 3,97 - 4,10 (m, 2H) 4,17 - 4,35 (m, 1H) 5,44 (d, 1H) 6,96 (d, 1 H) 7,78 - 7,88 (m, 1H).

Etapla 2: Ácido 2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-6-(trifluorometil)nicotínico

Se calentaron a reflujo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-6-(trifluorometil)nicotinonitrilo (141 mg, 0,520 mmol), una solución ac. al 45 % de hidróxido potásico (5 ml) y 1-propanol (5 ml) durante varias horas hasta que se consumió el material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el disolvente se evaporó. Se añadió agua al residuo de evaporación y la mezcla se acidificó usando HCl concentrado. La precipitación formada se filtró y se secó a 40 °C durante una noche en un horno de vacío para producir 164 mg del compuesto del título.

CL/EM [M+1] 291,1

Etapla 3: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-6-(trifluorometil)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-6-(trifluorometil)nicotínico (81 mg, 0,279 mmol), DCM (4 ml), EDCI (59 mg, 0,307 mmol), HOBt (41 mg, 0,307 mmol), DIPEA (0,097 ml, 0,558 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,032 ml, 0,307 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃, una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 43 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,51 - 1,68 (m, 2 H) 1,75 (s, 6 H) 2,04 (m, 2 H) 2,42 (s, 1H) 3,56 (td, 2H) 3,98 (m, 2 H) 4,13 - 4,30 (m, 1H) 6,11 (s a, 1H) 6,80 (d, 1H) 7,64 (d, 1H) 8,11 (d, 1H).

EJEMPLO 116: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinamida**Etapla 1: 2-((Tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinonitrilo**

Se añadieron clorhidrato de 4-aminometiltetrahidropirano (440 mg, 2,90 mmol), 2-cloro-6-(trifluorometil)nicotinonitrilo (200 mg, 0,968 mmol), trietilamina (0,405 ml, 2,90 mmol) y NMP (2 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 200 °C durante 30 minutos a alta absorbancia. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó varias veces con agua. La fase orgánica se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 207 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,30 - 1,52 (m, 2 H) 1,62 - 1,76 (m, 2 H) 1,83 - 2,02 (m, 1 H) 3,31 - 3,52 (m, 4 H) 3,92 - 4,07 (m, 2 H) 5,63 (t, 1H) 6,94 (d, 1 H) 7,75 - 7,86 (m, 1H).

Etapla 2: Ácido 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-6-(trifluorometil)nicotínico

Se calentaron a reflujo 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinonitrilo (207 mg, 0,726 mmol), una solución ac. al 45 % de hidróxido potásico (5 ml) y 1-propanol (5 ml) durante varias horas hasta que se consumió el material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el disolvente se evaporó. Se añadió agua al residuo de evaporación, la mezcla se acidificó usando HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 44 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,36 - 1,54 (m, 2H) 1,70 (m, 2 H) 1,83 - 2,05 (m, 1 H) 3,35 - 3,56 (m, 4 H) 4,04 (m, 2 H) 6,88 (d, 1 H) 8,06 (t, 1 H) 8,26 - 8,39 (m, 1H).

Etapla 3: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-6-(trifluorometil)nicotínico (44 mg, 0,145 mmol), DCM

(4 ml), EDCI (30 mg, 0,159 mmol), HOBt (21mg, 0,159 mmol), DIPEA (0,050 ml, 0,289 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,017 ml, 0,159 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃, una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir 36 mg del compuesto del título.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,26 - 1,49 (m, 2 H) 1,63 - 1,80 (m, 8H) 1,82 - 1,96 (m, 1 H) 2,42 (s, 1 H) 3,29 - 3,49 (m, 4 H) 3,97 (dd, 2H) 6,09 (s a, 1H) 6,79 (d, 1H) 7,62 (d, 1 H) 8,25 (t, 1H).

EJEMPLO 117: 2-(Ciclopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)-nicotinamida

10 Etapa 1: 2-(Ciclopropilamino)-6-(trifluorometil)nicotinonitrilo

Se añadieron ciclopropilamina (1,011 ml, 14,52 mmol), 2-cloro-6-(trifluorometil)nicotinonitrilo (300 mg, 1,452 mmol) y etanol (2 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 160 °C durante 30 minutos a alta absorbancia. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó varias veces con agua. La fase orgánica

15 se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 395 mg del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,56 - 0,69 (m, 2 H) 0,85 - 0,96 (m, 2H) 2,92 (m, 1 H) 5,58 (s a, 1H) 6,99 (d, 1 H) 7,75 - 7,87 (m, 1H).

20 Etapa 2: Ácido 2-(ciclopropilamino)-6-(trifluorometil)nicotínico

Se añadieron 2-(ciclopropilamino)-6-(trifluorometil)nicotinonitrilo (295 mg, 1,298 mmol), una solución ac. al 45 % de hidróxido potásico (10 ml) y 1-propanol (10 ml) a un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió a 155 °C durante 30-45 minutos a alta absorbancia. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el disolvente se evaporó. Se

25 añadió agua al residuo de evaporación y la mezcla se acidificó usando HCl concentrado. La precipitación formada se filtró y se secó a 40 °C durante una noche en un horno de vacío para producir 315 mg del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,49 - 0,65 (m, 2 H) 0,79 - 0,94 (m, 2H) 3,00 (m, 1H) 6,94 (d, 1H) 7,91 (s a, 1 H) 8,31 (dd, 1H).

30 Etapa 3: 2-(Ciclopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)-nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(ciclopropilamino)-6-(trifluorometil)nicotínico (80 mg, 0,325 mmol), DCM (4 ml), EDCI (69 mg, 0,357 mmol), HOBt (48mg, 0,357 mmol), DIPEA (0,113 ml, 0,650 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,038 ml, 0,357 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃, una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El

35 producto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida y finalmente por HPLC preparativa para producir 13 mg del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,46 - 0,61 (m, 2 H) 0,73 - 0,87 (m, 2 H) 1,73 (s, 6H) 2,41 (s, 1H) 2,92 (m, 1H) 6,06 (s a, 1H) 6,84 (d, 1H) 7,61 (d, 1H) 8,16 (s a, 1H).

40 EJEMPLO 118: 2,3-Dimetil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-1H-indol-7-carboxamida

Etapa 1: Ácido 2,3-dimetil-1H-indolo-7-carboxílico

Se añadió lentamente 2-butanona (2,375 ml, 26,5 mmol) a la mezcla de clorhidrato del ácido 2-hidrazinobenzoico (5 g, 26,5 mmol) y ácido acético (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) a la mezcla. Las capas se separaron y la capa orgánica se evaporó a sequedad. El producto se cristalizó en etanol para producir

45 1,762 g del producto del título.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 6,92 - 7,15 (m, 1H) 7,63 (d, 2H) 10,55 (s a, 1H) 12,85 (s a, 1H).

50 Etapa 2: 2,3-Dimetil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-1H-indolo-7-carboxamida

Se agitaron ácido 2,3-dimetil-1H-indolo-7-carboxílico (100 mg, 0,529 mmol), DCM (4 ml), EDCI (111 mg, 0,581 mmol), HOBt (79 mg, 1,057 mmol), DIPEA (0,184 ml, 1,057 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (48 mg, 0,581 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃, una solución 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El

55 producto se cristalizó de la mezcla de acetonitrilo y agua para producir 43 mg del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,79 (s, 6 H) 2,23 (d, 3 H) 2,37 (d, 3 H) 2,41 (s, 1H) 6,36 (s a, 1 H) 7,04 (t, 1 H) 7,21 (dd, 1H) 7,61 (d, 1H) 9,94 (s a, 1H).

EJEMPLO 119: N-(3-Etilpent-1-in-3-il)-1H-indolo-7-carboxamida

Etapa 1: 5-N-(3-Etilpent-1-in-3-il)-1H-indolo-7-carboxamida

65 Se agitaron ácido 1H-indol-7-carboxílico (100 mg, 0,621 mmol), diclorometano (3 ml), clorhidrato de 1-(3-

dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (143 mg, 0,745 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (84 mg, 0,621 mmol), N,N-diisopropiletilamina; DIPEA (0,324 ml, 1,862 mmol) y clorhidrato de 3-etilpent-1-in-3-amina (119 mg, 0,807 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 139 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,07 (t, 6 H) 1,98 (m, 2H) 2,31 (m, 2 H) 2,45 (s, 1H) 6,29 (s a, 1 H) 6,56 (dd, 1 H) 7,11 (t, 1 H) 7,28 - 7,37 (m, 2H) 7,80 (dt, 1H) 10,30 (s a, 1H).

EJEMPLO 120: N-(3-Etilpent-1-in-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-carboxamida

Se agitaron ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-carboxílico (100 mg, 0,564 mmol), diclorometano (3 ml), clorhidrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (130 mg, 0,677 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (76 mg, 0,564 mmol), N,N-diisopropiletilamina; DIPEA (0,295 ml, 1,693 mmol) y clorhidrato de 3-etilpent-1-in-3-amina (108 mg, 0,764 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó una vez con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 80 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,03 (t, 6 H) 1,81 - 2,01 (m, 4 H) 2,24 (m, 2 H) 2,39 (s, 1 H) 2,76 (t, 2 H) 3,28 - 3,41 (m, 2H) 5,93 (s a, 1 H) 6,38 - 6,48 (m, 1H) 6,98 (m, 1 H) 7,13 (dd, 1 H) 7,45 - 7,74 (m, 1H).

EJEMPLO 121: 2-(3-Fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapas 1: 2-(3-Fluorofenilamino)nicotinato de metilo

Se mezclaron éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (500 mg, 3,22 mmol) y 3-fluoroanilina (716 mg, 6,45 mmol) y se calentaron en un horno microondas a 120 °C durante 20 minutos. Después, la mezcla de reacción se disolvió en DCM y se lavó con 2 x agua. La fase orgánica se secó y se concentró. Se obtuvieron 639 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 3,95 (s, 3 H) 6,71-6,77 (m, 1 H) 6,78 (dd, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,81 - 7,87 (m, 1 H) 8,26 (dd, 1 H) 8,42 (dd, 1H) 10,32 (s a, 1H).

Etapas 2: Ácido 2-(3-fluorofenilamino)nicotínico

Se agitaron 2-(3-fluorofenilamino)nicotinato de metilo (639 mg, 2,60 mmol) e hidróxido potásico (437 mg, 7,79 mmol) en metanol (9 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente durante 5 h. Se evaporó metanol, la mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl 2 M. La solución acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. Se obtuvieron 538 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,77 - 6,86 (m, 1 H) 6,94 (dd, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 7,91 - 7,97 (m, 1 H) 8,28 (dd, 1 H) 8,45 (dd, 1 H) 10,61 (s, 1H) 13,70 (s a, 1H).

Etapas 3: 2-(3-Fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3-fluorofenilamino)nicotínico (538 mg, 2,317 mmol), EDCI (533 mg, 2,78 mmol), HOBT (94 mg, 0,695 mmol), DIPEA (1,211 ml, 6,95 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,293 ml, 2,78 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 310 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,77 (s, 6H) 2,44 (s, 1H) 6,16 (s a, 1 H) 6,67 - 6,75 (m, 2 H) 7,20 - 7,28 (m, 2H) 7,67 (dd, 1H) 7,78 (dt, 1 H) 8,35 (dd, 1H) 10,50 (s a, 1H).

EJEMPLO 122: 2-(2-Fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapas 1: 2-(2-Fluorofenilamino)nicotinato de metilo

Una mezcla de éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (500 mg, 3,22 mmol) y 2-fluoroanilina (716 mg, 6,45 mmol) se calentó en un horno microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se disolvió en DCM y se lavó con 2 x agua. La fase orgánica se secó y se concentró. Se añadió éter dietílico y el precipitado se retiró por filtración. Se obtuvieron 502 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,95 (s, 3H) 6,77 (dd, 1H) 6,95 - 7,02 (m, 1 H) 7,10 - 7,17 (m, 2H) 8,26 (dd, 1 H) 8,40 (dd, 1H) 8,55 (td, 1H) 10,37 (s a, 1H).

Etapas 2: Ácido 2-(2-fluorofenilamino)nicotínico

Una mezcla de 2-(2-fluorofenilamino)nicotinato de metilo (502 mg, 2,039 mmol) e hidróxido potásico (343 mg, 6,12 mmol) en metanol (8 ml) y agua (2 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Se evaporó metanol, la mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl 2 M. La solución se extrajo con EtOAc x 3. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. Se obtuvieron 419 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,94 (dd, 1 H) 7,00 - 7,07 (m, 1 H) 7,19 (t, 1H) 7,27 (ddd, 1 H) 8,29 (dd, 1 H)

8,43 (dd, 1H) 8,58 (td, 1H) 10,65 (d, 1H) 13,70 (s a, 1H).

Etapla 3: 2-(2-Fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

- 5 Se agitaron ácido 2-(2-fluorofenilamino)nicotínico (0,419 g, 1,804 mmol), EDCI (415 mg, 2,165 mmol), HOBt (73 mg, 0,541 mmol), DIPEA (0,943 ml, 5,41 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,228 ml, 2,165 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 201 mg del compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,78 (s, 6H) 2,42 (s, 1H) 6,17 (s a, 1 H) 6,72 (dd, 1H) 6,93 - 7,01 (m, 1H) 7,07 - 7,15 (m, 2H) 7,68 (dd, 1H) 8,33 (m, 2H) 10,33 (s a, 1H)

EJEMPLO 123: 2-(4,4-Difluorociclohexilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapla 1: 2-(4,4-Difluorociclohexilamino)nicotinato de metilo

- 15 Se calentaron éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,30 g, 1,934 mmol), clorhidrato de 4,4-difluorociclohexilamina (0,332 g, 1,934 mmol) y trietilamina (0,539 ml, 3,87 mmol) en ACN (3 ml) en un horno microondas a 125 °C durante 3 h. El precipitado formado se retiró por filtración y se enjuagó con ACN. El filtrado se concentró, se añadió un poco de éter dietílico y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró, lo que produjo 404 mg del compuesto del título.
- 20

Etapla 2: Ácido 2-(4,4-difluorociclohexilamino)nicotínico

- 25 Se agitaron 2-(4,4-difluorociclohexilamino)nicotinato de metilo (0,404 g, 1,495 mmol) e hidróxido potásico (0,252 g, 4,48 mmol) en agua (2 ml) y metanol (8 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó metanol, la mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl 2 M. La solución se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. Se obtuvieron 328 mg del compuesto del título.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,42 - 1,67 (m, 2 H) 1,89 - 2,13 (m, 6 H) 4,15 (m, 1 H) 6,63 (dd, 1 H) 8,10 (dd, 1H) 8,14 (m, 1 H) 8,27 (dd, 1H) 13,48 (s a, 1H).

Etapla 3: 2-(4,4-Difluorociclohexilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

- 35 Se agitaron ácido 2-(4,4-difluorociclohexilamino)nicotínico (0,328 g, 1,280 mmol), EDCI (0,294 g, 1,536 mmol), HOBt (0,052 g, 0,384 mmol), DIPEA (0,669 ml, 3,84 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,162 ml, 1,536 mmol) en DCM (8 ml) a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 288 mg del compuesto del título.
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 (m, 8H) 1,81 - 2,01 (m, 2 H) 2,02 - 2,22 (m, 4 H) 2,40 (s, 1 H) 4,03 - 4,25 (m, 1H) 6,02 (s a, 1 H) 6,48 (dd, 1 H) 7,52 (dd, 1H) 8,12 (d, 1 H) 8,20 (dd, 1H).

EJEMPLO 124: 5-Bromo-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida

Etapla 1: 5-Bromo-2-(propilamino)benzoato de metilo

- 45 Se disolvió 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (0,5 g, 2,173 mmol) en dicloroetano (15 ml). La solución se enfrió a 0 °C. Se añadieron ácido acético (0,311 ml, 5,43 mmol), propionaldehído (0,166 ml, 2,282 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,921 g, 4,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de agua (15 ml). La fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ 1 M y salmuera, y después se secó y se concentró. Se obtuvieron 527 mg del compuesto del título.
- 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97 - 1,05 (m, 3H) 1,70 (sext., 2H) 3,13 (td, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,56 (d, 1H) 7,38 (m, 1H) 7,69 (s a, 1H) 7,98 (d, 1H).

Etapla 2: Ácido 5-bromo-2-(propilamino)benzoico

- 55 Se calentaron 5-bromo-2-(propilamino)benzoato de metilo (0,527 g, 1,937 mmol) e hidróxido potásico (0,326 g, 5,81 mmol) en metanol (8 ml) y agua (2 ml) a reflujo durante 8 h. Se evaporó metanol, la mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl 2 M. La solución se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. Se obtuvieron 454 mg del compuesto del título.
- 60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 (t, 3H) 1,59 (sext., 2 H) 3,13 (t, 2 H) 6,72 (d, 1 H) 7,47 (dd, 1H) 7,83 (d, 1H).

Etapas 3: 5-Bromo-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida

Se agitaron ácido 5-bromo-2-(propilamino)benzoico (450 mg, 1,743 mmol), EDCI (401 mg, 2,092 mmol), HOBt (70,7 mg, 0,523 mmol), DIPEA (1,215 ml, 6,97 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,220 ml, 2,092 mmol) en DCM (8 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 318 mg del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,00 (t, 3H) 1,68 (sext., 2 H) 1,74 (s, 6H) 2,40 (s, 1H) 3,08 (td, 2H) 5,99 (s a, 1H) 6,56 (d, 1 H) 7,34 (dd, 1H) 7,37 (d, 1H) 7,50 (s a, 1H).

EJEMPLO 125: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilamino)nicotinamida**Etapas 1: 2-(1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-ilamino)nicotinato de metilo**

Una mezcla de éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,4 g, 2,58 mmol) y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina (0,888 ml, 7,74 mmol) se calentó en un horno microondas a 150 °C durante 13 h. Después, la mezcla de reacción se disolvió en DCM y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 89 mg del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 1,77 (m, 6H) 3,88 (s, 3H) 6,59 (dd, 1 H) 8,13 (dd, 1 H) 8,25 (dd, 1H) 8,50 (s a, 1H).

Etapas 2: Ácido 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilamino)nicotínico

Se agitaron 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilamino)nicotinato de metilo (89 mg, 0,339 mmol) e hidróxido potásico (57,1 mg, 1,018 mmol) en metanol (2 ml) y agua (0,5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó metanol, la mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl 2 M. La solución se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. Se obtuvieron 77 mg del compuesto del título.

Etapas 3: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilamino)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilamino)nicotínico (77 mg, 0,310 mmol), EDCI (71 mg, 0,372 mmol), HOBt (13 mg, 0,093 mmol), DIPEA (0,162 ml, 0,931 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,039 ml, 0,372 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 41 mg del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,72 (d, 6H) 1,74 (s, 6H) 2,40 (s, 1H) 6,07 (s a, 1 H) 6,55 (dd, 1 H) 7,54 (dd, 1 H) 8,18 (dd, 1 H) 8,38 (s, 1H).

EJEMPLO 126: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-4-(propilamino)tiofeno-3-carboxamida**Etapas 1: 3-((2-Metoxi-2-oxoetil)tio)propanoato de metilo**

A una solución de 2-mercaptoacetato de metilo (50,0 g, 0,47 mol) y acrilato de metilo (44,7 ml, 0,49 mmol) en DCM (500 ml) a 0 °C se añadió piperidina (3 gotas) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄ anhid.) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 80,9 g. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,75 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,66 (t, 2H).

Etapas 2: 4-Oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo

A una suspensión de NaOMe (10,16 g, 187,5 mmol) en THF (100 ml) se añadió una solución de 3-((2- metoxi-2-oxoetil)tio)propanoato de metilo (30,0 g, 156,3 mmol) en THF (50 ml) y se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄ anhid.) y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano- EtOAc (10 %) como eluyente para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 10,2 g. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 4,03 (s a, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,28-3,36 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H).

Etapas 3: 4-Aminotiofeno-3-carboxilato de metilo

A una solución de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo (10 g, 63,29 mmol) en MeCN (50 ml) se añadió NH₂OH.HCl (8,73 g, 126,6 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h. El precipitado sólido se filtró y se lavó con Et₂O. El sólido se disolvió en agua, se basificó con una solución ac. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 7,6 g.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 7,92 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,68 (s a, 2H), 3,86 (s, 3H).

Etapas 4: 4-Propionamidotiofeno-3-carboxilato de metilo

- 5 A una solución de 4-aminotiofeno-3-carboxilato de metilo (5,7 ml, 71,7 mmol) en DCM (80 ml) se añadieron EDCI (10,9 g, 57,3 mmol), HOBT (7,7 g, 57,3 mmol) y DIPEA (25,6 ml, 143,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Una solución de ácido propiónico (7,5 g, 47,8 mmol) en DCM (80 ml) se añadió y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano-
10 EtOAc (10 %) como eluyente para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color verde pálido. Rendimiento: 7,6 g.
RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 10,05 (s, 1H), 8,04 (s a, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,46 (c, 2H), 1,27 (t, 3H).

Etapas 5: 4-(Propilamino)tiofeno-3-carboxilato de metilo

- 15 A una solución de 4-propionamidotiofeno-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 23,4 mmol) en THF (50 ml) se añadió BH₃-DMS (10,4 ml, 117,4 mmol) a 0 °C y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano-EtOAc (15 %) como eluyente para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo
20 pálido. Rendimiento: 1,02 g.
RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 7,96 (d, 1H), 5,94 (s a, 1H), 5,79 (d, 1H); 3,84 (s, 3H), 3,06 (t, 2H), 1,66-1,72 (m, 2H), 1,01 (t, 3H).

Etapas 6: Ácido 4-(propilamino)tiofeno-3-carboxílico

- 25 A una solución de 4-(propilamino)tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,4 g, 2,0 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió una solución acuosa al 10 % de NaOH (2 ml) y se calentó a 7 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se neutralizó a pH 7 usando una solución ac. de NaHSO₃. La solución se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄ anhid.) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,33 g.
30 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆): δ 7,45 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 2,91 (t, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

Etapas 7: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-4-(propilamino)tiofeno-3-carboxamida

- A una solución de ácido 4-(propilamino)tiofeno-3-carboxílico (0,33 g, 1,78 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron EDCI (0,513 g, 2,6 mmol), HOBT (0,361 g, 2,6 mmol) y DIPEA (1,0 ml, 5,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Una solución de 2-metilbut-3-in-2-amina (0,192 g, 2,3 mmol) en DCM (2 ml) se añadió y se agitó durante 8 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano- EtOAc (30 %) como eluyente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
40 Rendimiento: 0,25 g (56 %);
RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆): δ 8,14 (d, 1H), 7,99 (s a, 1H), 6,42 (s a, 1H), 5,95 (d, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,93-3,01 (m, 2H), 1,59 (m, 8H), 0,94 (t, 3H).

EJEMPLO 127: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(fenilamino)nicotinamida

- 45 **Etapas 1: 2-(Fenilamino)nicotinato de metilo**

Se calentaron éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,50 g, 3,22, mmol) y anilina (0,587 ml, 6,45 mmol) en un reactor de microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en DCM (30 ml) y se lavó con
50 2 x agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. Se obtuvieron 0,716 g del compuesto del título.

Etapas 2: Ácido 2-(fenilamino)nicotínico

- Se agitaron 2-(fenilamino)nicotinato de metilo (0,716 g, 3,14 mmol) e hidróxido potásico (0,528 g, 9,41 mmol) en metanol (5 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó metanol y la mezcla de reacción se diluyó con agua. El pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl 1 M. Se extrajo con 2 x EtOAc, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. Se obtuvieron 0,653 g del compuesto del título.
55 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ ppm 6,87 (dd, 1 H) 7,02 (tt, 1H) 7,33 (m, 2H) 7,72 (m, 2H) 8,26 (dd, 1 H) 8,40 (dd, 1 H) 10,44 (s, 1H) 13,58 (s a, 1H).

Etapas 3: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(fenilamino)nicotinamida

- Se agitaron ácido 2-(fenilamino)nicotínico (0,653 g, 3,05 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,353 ml, 3,35 mmol), trietilamina (1,275 ml, 9,14 mmol) y anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico al 50 % (3,63 ml, 6,10 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se disolvió en DCM (10 ml) y se lavó con 2 x agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por
65

cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 257 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,78 (s, 6H) 2,44 (s, 1H) 6,15 (s a, 1 H) 6,69 (dd, 1H) 7,03 (m, 1H) 7,33 (m, 2 H) 7,64 - 7,70 (m, 3H) 8,32 (dd, 1H) 10,31 (s a, 1H).

5 EJEMPLO 128: 2-(*terc*-Butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamida

Etapas 1: Ácido 2-(*terc*-butilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico

Se calentaron ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico (0,95 g, 4,21 mmol) y *terc*-butilamina (4,43 ml, 42,1 mmol) en un reactor de microondas a 120 °C durante 40 minutos. Se evaporó el exceso de *terc*-butilamina y la mezcla de reacción se hizo ácida mediante la adición de HCl 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,91 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 8,23 (dd, 1 H) 8,57 - 8,60 (m, 1H) 8,69 (s a, 1H) 13,64 (s a, 1H).

Etapas 2: 2-(*terc*-Butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(*terc*-butilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico (0,1 g, 0,381 mmol), EDCI (88 mg, 0,458 mmol), HOBt (15 mg, 0,114 mmol), DIPEA (0,166 ml, 0,953 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,048 ml, 0,458 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua y NaOH 1 M. La mezcla se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 80 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 1,75 (s, 6H) 2,42 (s, 1H) 6,00 (s a, 1H) 7,60 (d, 1 H) 8,41 (dd, 1H) 8,43 (s a, 1H).

25 EJEMPLO 129: 5-Cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(fenilamino)nicotinamida

Etapas 1: Ácido 5-cloro-2-(fenilamino)nicotínico

Se calentaron 2,5-dicloronicotinato de metilo (0,309 g, 1,500 mmol) y anilina (0,140 g, 1,500 mmol) en un reactor de microondas a 150 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo y se lavó con 2 x agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 76 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,07 - 7,12 (m, 1H) 7,36 (m, 2 H) 7,58 - 7,70 (m, 2 H) 8,26 (d, 1H) 8,35 (d, 1H) 9,99 (s a, 1H).

Etapas 2: 5-Cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(fenilamino)nicotinamida

Se agitaron ácido 5-cloro-2-(fenilamino)nicotínico (76 mg, 0,306 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,035 ml, 0,336 mmol), EDCI (70 mg, 0,367 mmol), HOBt (12 mg, 0,092 mmol) y DIPEA (0,117 ml, 0,672 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se disolvió en DCM (10 ml) y se lavó con agua y NaOH 1 M. La mezcla se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 31 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,76 (s, 6H) 2,44 (s, 1H) 6,13 (s a, 1 H) 7,03 (t, 1 H) 7,31 (t, 2H) 7,58 - 7,63 (m, 3H) 8,24 (d, 1H) 10,20 (s a, 1H).

EJEMPLO 130: 2-(Butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)tiofeno-3-carboxamida

Etapas 1: 2-(Butilamino)tiofeno-3-carboxilato de metilo

Se agitaron 2-amino-3-tiofenocarboxilato de metilo (1 g, 6,36 mmol), ácido acético glacial (0,401 ml, 7,00 mmol), butiraldehído (0,631 ml, 7,00 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (1,348 g, 6,36 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con una solución 1 M de NaHCO₃ (20 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 315 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,96 (t, 3 H) 1,34 - 1,55 (m, 2 H) 1,63 - 1,72 (m, 2H) 3,23 (td, 2 H) 3,79 (s, 3H) 6,15 (dd, 1H) 7,01 (d, 1H) 7,40 (s a, 1H).

Etapas 2: Ácido 2-(butilamino)tiofeno-3-carboxílico

Se calentó 2-(butilamino)tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,315 g, 1,477 mmol) e hidróxido potásico (0,166 g, 2,95 mmol) en metanol (5 ml) y agua (1 ml) a reflujo durante 9 horas. Se evaporó metanol y la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se lavó con acetato de etilo. El pH se ajustó a 1 mediante la adición de HCl 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. Se obtuvieron 222 mg del compuesto del título.

Etapas 3: 2-(Butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)tiofeno-3-carboxamida

Se agitaron ácido 2-(butilamino)tiofeno-3-carboxílico (222 mg, 1,114 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,129 ml, 1,225 mmol), EDCI (256 mg, 1,337 mmol), HOBt (45,2 mg, 0,334 mmol) y DIPEA (0,427 ml, 2,451 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se disolvió en DCM (20 ml), se lavó con NaOH 1 M, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 26 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,94 (t, 3H) 1,43 (sext., 2 H) 1,62 - 1,68 (m, 2 H) 1,71 (s, 6H) 2,37 (s, 1H) 3,18 (td, 2H) 5,55 (s a, 1 H) 6,16 (dd, 1H) 6,71 (d, 1H) 8,04 (s a, 1H).

EJEMPLO 131: 2-(4-Fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**Etapas 1: 2-(4-Fluorofenilamino)nicotinato de metilo**

Una mezcla de éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,5 g, 3,22 mmol) y 4-fluoroanilina (6,45 mmol, 0,62 ml) se mezcló y se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 20 min. El producto en bruto se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó y se evaporó a sequedad. Esto dio 554 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,93 (s, 3H) 6,71 (dd, 1H) 7,03 (m, 2 H) 7,59 - 7,65 (m, 2H) 8,22 (dd, 1 H) 8,34 (dd, 1H) 10,07 (s a, 1H).

Etapas 2: Ácido 2-(4-fluorofenilamino)nicotínico

A una solución de 2-(4-fluorofenilamino)nicotinato de metilo (0,554 g, 2,250 mmol) en metanol/agua 4:1 (10 ml) se añadió hidróxido potásico (0,379 g, 6,75 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h y se sometió a reflujo durante 1,5 h. Se evaporó metanol. La solución acuosa restante se acidificó y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se mezclaron, se secaron y se evaporaron a sequedad. Rendimiento: 0,47 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,86 (dd, 1H) 7,15 (m, 2 H) 7,68 - 7,75 (m, 2H) 8,24 (dd, 1 H) 8,36 (dd, 1 H) 10,38 (s, 1H) 13,57 (s a, 1H).

Etapas 3: 2-(4-Fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se mezclaron ácido 2-(4-fluorofenilamino)nicotínico (0,466 g, 2,007 mmol) y DCM (6 ml). Se añadieron EDCI (0,462 g, 2,408 mmol), HOBt (0,081 g, 0,602 mmol) y DIPEA (0,769 ml, 4,41 mmol). Se añadió 1,1-dimetilpropargilamina (0,211 ml, 2,007 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y se lavó con agua. La capa orgánica se evaporó a sequedad. La HPLC preparativa dio 165 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,77 (s, 6H) 2,43 (s, 1H) 6,15 (s a, 1 H) 6,67 (dd, 1H) 7,01 (m, 2 H) 7,56 - 7,62 (m, 2H) 7,64 (dd, 1 H) 8,28 (dd, 1 H) 10,28 (s, 1H).

EJEMPLO 132: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)pirimidin-5-carboxamida**Etapas 1: 2-(Metiltio)-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo**

Se calentaron 4-cloro-2-metiltio-5-pirimidincarboxilato de etilo (0,6 g, 2,58 mmol) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina (0,384 g, 2,58 mmol) en etanol (2 ml) en un reactor de microondas a 140 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con 4 x agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 243 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,40 (t, 3 H) 2,53 (s, 3 H) 4,29 - 4,43 (m, 4H) 8,59 (s a, 1 H) 8,71 (s, 1H).

Etapas 2: 4-(2,2,3,3,3-Pentafluoropropilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo

Se hidrogenó 2-(metiltio)-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,990 g, 2,87 mmol) en etanol (57 ml) usando un cubo de H con un CatCart de 70 mm de Pd al 10 %/C, H₂ completo, flujo de 1 ml/min a 60 °C. La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 187 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,39 (t, 3 H) 4,32 - 4,46 (m, 4H) 8,53 (s a, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 8,91 (s, 1H).

Etapas 3: Ácido 4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)pirimidin-5-carboxílico

Se agitaron 4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,187 g, 0,625 mmol) e hidróxido potásico (0,105 g, 1,875 mmol) en metanol (3 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó metanol y la mezcla de reacción se diluyó con agua. El pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl 2 M. Se extrajo tres veces con EtOAc, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. Se obtuvieron 103 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,50 (td, 2 H) 8,72 (s, 1 H) 8,81 (s, 1H).

Etapla 4: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)pirimidin-5-carboxamida

Se agitaron ácido 4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)pirimidin-5-carboxílico (0,04 g, 0,148 mmol), EDCI (34 mg, 0,177 mmol), HOBt (6 mg, 0,044 mmol), DIPEA (0,051 ml, 0,295 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,020 ml, 0,192 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua y NaOH 1 M. La mezcla se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 14 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,76 (s, 6H) 2,43 (s, 1H) 4,33 (m, 2H) 6,25 (s a, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,88 - 9,05 (m, 1H).

EJEMPLO 133: 2-(3,3-Difluorociclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**Etapla 1: Ácido 2-(3,3-difluorociclobutilamino)nicotínico**

A una solución de 2-(3,3-difluorociclobutilamino)nicotinato de metilo (0,376 g, 1,552 mmol) en metanol (8 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido potásico (0,087 g, 1,552 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante cuatro horas. Se evaporó metanol y la fase acuosa restante se acidificó con HCl 2 M. Se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se mezclaron, se secaron y se evaporaron a sequedad. 245 mg del compuesto del título se obtuvo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,53 - 2,68 (m, 2 H) 2,96 - 3,07 (m, 2 H) 4,32 - 4,43 (m, 1 H) 6,69 (dd, 1H) 8,10 (d, 1H) 8,25 (d, 1 H) 8,28 (dd, 1H) 13,16 (s a, 1H).

Etapla 2: 2-(3,3-Difluorociclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

A una solución de ácido 2-(3,3-difluorociclobutilamino)nicotínico (0,07 g, 0,307 mmol) en DCM (3 ml) se añadió EDCI (0,071g, 0,368 mmol), HOBt (0,012 g, 0,092 mmol), DIPEA (0,107 ml, 0,614 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,042 ml, 0,399 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se lavó con NaOH 1 M y agua y se evaporó a sequedad. La HPLC preparativa dio 59 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (s, 6H) 2,42 (s, 1 H) 2,47 - 2,60 (m, 2 H) 3,00 - 3,11 (m, 2 H) 4,33 - 4,45 (m, 1H) 6,10 (s a, 1 H) 6,55 (dd, 1 H) 7,55 (dd, 1 H) 8,22 (dd, 1H) 8,38 (d, 1H).

EJEMPLO 134: 3-((4-Clorofenil)amino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)isonicotinamida.**Etapla 1: Ácido 3-((4-clorofenil)amino)isonicotínico**

Se disolvieron ácido 3-fluoroisonicotínico (500 mg, 3,54 mmol) y 4-cloroanilina (450 mg, 3,54 mmol) en THF seco en una atmósfera de argón y la mezcla se enfrió a -78 °C. Una solución de LiHMDS (1,0 M, 10,63 mmol, 10,63 ml) se añadió lentamente gota a gota usando una jeringa a -78 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso (10 ml), se extrajo con MeOH al 10 %: DCM (15 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anh. El material en bruto se sometió a la siguiente etapa sin ninguna purificación.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,18 (m, 2H), 7,27 (m, 2H) 7,70 (m, 1H) 7,97 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,1 (a, 1H).

Etapla 2: 3-((4-Clorofenil)amino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)isonicotinamida

A una suspensión agitada de ácido 3-((4-clorofenil)amino)isonicotínico (280 mg, 1,13 mmol) en DCM, se añadieron DIPEA (0,4 ml, 2,251 mmol) y HATU (428 mg, 1,13 mmol) a 0 °C. Se añadió lentamente 1,1-dimetilpropargilamina (0,11 ml, 1,13 mmol) a la mezcla de reacción mediante una jeringa. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió agua enfriada con hielo (5,0 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 100 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,86 (s, 1H), 8,57 (s, 1H) 8,54 (s, 1H) 8,17 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 3,1 (s, 1H), 1,52 (s, 6H).

EJEMPLO 135: 2-(3,3-Difluoropropilamino)-3,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida**Etapla 1: Ácido 2-(3,3-difluoropropilamino)-3,5-difluorobenzoico**

Se calentaron ácido 2-bromo-3,5-difluorobenzoico (0,2 g, 0,844 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropropan-1-amina (0,222 g, 1,688 mmol), polvo de cobre (3,2 mg, 0,051 mmol), bromuro de cobre (I) (6,1 mg, 0,042 mmol), carbonato potásico (0,257 g, 1,857 mmol) y DMF seca (4 ml) mediante irradiación de microondas a 170 °C durante 1 h. Se añadió un poco de EtOAc y la fase orgánica se lavó 2 veces con ácido cítrico 0,5 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,212 g del compuesto en bruto y se usaron como tal en la siguiente etapa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,06 - 2,22 (m, 2 H) 3,54 - 3,62 (m, 2 H) 5,77 - 6,15 (m, 1H) 7,00 (ddd, 1H) 7,54 (ddd, 1H).

Etapla 2: 2-(3,3-Difluoropropilamino)-3,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida

Se agitaron ácido 2-(3,3-difluoropropilamino)-3,5-difluorobenzoico (0,212 g, 0,591 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,068 ml, 0,650 mmol), HOBt (0,088 g, 0,650 mmol), EDCI (0,125 g, 0,650 mmol) y DIPEA (0,113 ml, 0,650 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron 0,05 ml (0,475 mmol) de 1,1-dimetilpropargilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,018 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,06 - 2,20 (m, 2 H) 2,40 (s, 1H) 3,31 (td, 2H) 5,02 (s a, 1 H) 5,74 - 6,17 (m, 1H) 6,93 (ddd, 1 H) 7,24 - 7,28 (m, 1H) 7,73 (s a, 1H).

EJEMPLO 136: 3-(Isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)tiofeno-2-carboxamida**Etapla 1: 3-(terc-Butoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxilato de etilo**

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,501 g, 2,294 mmol) a una solución agitada de 3-aminotiofeno-2-carboxilato de etilo (0,357 g, 2,085 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,255 g, 2,085 mmol) en piridina seca (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Después de concentración a sequedad, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con NaHCO₃ 1 M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,279 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,38 (t, 3 H) 1,52 (s, 9H) 4,34 (c, 2 H) 7,42 (d, 1H) 7,88 (d, 1H) 9,38 (s a, 1H).

Etapla 2: Ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxílico

A una solución de 3-(terc-butoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxilato de etilo (0,279 g, 1,028 mmol) en THF (4 ml) y metanol (2 ml) se añadieron microgránulos de hidróxido sódico (0,123 g, 3,08 mmol) disueltos en H₂O (1 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 h. Después de la evaporación de los disolventes orgánicos, el pH se ajustó a 5 con HCl 2 M y la mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,230 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,54 (s, 9 H) 7,53 (d, 1H) 7,92 (d, 1 H) 9,19 (s, 1H)

Etapla 3: 2-(2-Metilbut-3-in-2-ilcarbamoi)tiofen-3-ilcarbamato de terc-butilo

Se agitaron ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxílico (0,230 g, 0,945 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,109 ml, 1,040 mmol), HOBt (0,141 g, 1,040 mmol), EDCI (0,199 g, 1,040 mmol) y DIPEA (0,346 ml, 1,985 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,215 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,52 (s, 9 H) 1,75 (s, 6H) 2,45 (s, 1 H) 5,63 (s, 1H) 7,28 (d, 1H) 7,97 (d, 1 H) 10,04 (s, 1H).

Etapla 4: 3-Amino-N-(2-metilbut-3-in-2-il)tiofeno-2-carboxamida

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,458 ml, 6,27 ml) a una solución agitada de 2-(2-metilbut-3-in-2-ilcarbamoi)tiofen-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,215 g, 0,697 mmol) en metanol seco (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración a sequedad, se añadió un poco de Na₂CO₃ 1 M y la mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,040 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,72 (s, 6H) 2,39 (s, 1H) 5,44 (s a, 1H) 5,63 (s a, 2 H) 6,54 (d, 1H) 7,10 (d, 1H).

Etapla 5: 3-(Isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)tiofeno-2-carboxamida

Se añadieron isobutiraldehído (0,023 ml, 0,250 mmol) y ácido acético glacial (0,033 ml, 0,576 mmol) a 3-amino-N-(2-metilbut-3-in-2-il)tiofeno-2-carboxamida (0,040 g, 0,192 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,183 g, 0,864 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con 10 ml de agua y las capas resultantes se separaron. La fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ 1 M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,022 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,96 (d, 6H) 1,71 (s, 6 H) 1,79 - 1,90 (m, 1 H) 2,38 (s, 1H) 3,03 (d, 2 H) 5,30 (s, 1H) 6,65 (d, 1H) 7,15 (d, 1H) 7,43 (s a, 1H).

EJEMPLO 137: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3-metilisotiazol-5-ilamino)nicotinamida

Etapas 1: 5-Fluoro-2-(3-metilisotiazol-5-ilamino)nicotinato de etilo

Se añadió agua (0,022 ml, 1,228 mmol) a una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,056 g, 0,061 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno (0,053 g, 0,092 mmol), clorhidrato de 5-amino-3-metilisotiazol (0,222 g, 1,473 mmol), carbonato sódico (0,182 g, 1,719 mmol), *tert*-butóxido sódico (0,118 g, 1,228 mmol), éster etílico del ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (0,188 ml, 1,228 mmol) y tolueno seco (7 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. Se añadió un poco de THF a la mezcla de reacción enfriada. Después de la filtración, el filtrado se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,014 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44 (t, 3 H) 2,42 (s, 3H) 4,44 (c, 2 H) 6,64 (s, 1 H) 8,05 (dd, 1H) 8,45 (d, 1 H) 10,88 (s, 1H).

Etapas 2: Ácido 5-fluoro-2-(3-metilisotiazol-5-ilamino)nicotínico

Se añadió hidróxido de litio (9,2 mg, 0,384 mmol) a una solución de 5-fluoro-2-(3-metilisotiazol-5-ilamino)nicotinato de etilo (0,054 g, 0,192 mmol) en THF (4 ml) y H₂O (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,033 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 6,74 (s, 1 H) 8,10 (dd, 1H) 8,40 (d, 1H).

Etapas 3: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3-metilisotiazol-5-ilamino)nicotinamida

Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(3-metilisotiazol-5-ilamino)nicotínico (0,033 g, 0,130 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,015 ml, 0,143 mmol), HOBt (0,019 g, 0,143 mmol), EDCI (0,027 g, 0,143 mmol) y DIPEA (0,048 ml, 0,274 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 6,3 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,79 (s, 6H) 2,42 (s, 3 H) 2,46 (s, 1H) 6,18 (s a, 1 H) 6,64 (s, 1H) 7,50 - 7,54 (m, 1H) 8,42 (d, 1 H) 11,29 (s, 1H).

EJEMPLO 138: 5-Cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(piridin-3-ilamino)nicotinamida**Etapas 1: 5-Cloro-2-(piridin-3-ilamino)nicotinato de metilo**

Se calentaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (6,67 mg, 7,28 μmol), *rac*-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (4,99 mg, 8,01 μmol), 3-aminopiridina (0,137 g, 1,456 mmol), carbonato de cesio (0,664 g, 2,039 mmol), 2,5-dicloronicotinato de metilo (0,3 g, 1,456 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml) a 100 °C durante una noche en una atmósfera de argón. Se añadió un poco de THF a la mezcla de reacción enfriada y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,073 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,97 (s, 3 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 8,20 - 8,25 (m, 2H) 8,30 (dd, 1H) 8,33 (d, 1H) 8,78 (d, 1H) 10,18 (s a, 1H).

Etapas 2: Ácido 5-cloro-2-(piridin-3-ilamino)nicotínico

Se añadió hidróxido de litio (0,013 g, 0,554 mmol) a una solución de 5-cloro-2-(piridin-3-ilamino)nicotinato de metilo (0,073 g, 0,277 mmol) en THF (3 ml) y H₂O (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 4 con HCl 2 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,025 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,38 (dd, 1H) 8,18 (d, 1 H) 8,21 - 8,32 (m, 2 H) 8,44 (d, 1H) 8,82 (d, 1H) 10,43 (s a, 1H).

Etapas 3: 5-Cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(piridin-3-ilamino)nicotinamida

Se agitaron ácido 5-cloro-2-(piridin-3-ilamino)nicotínico (0,025 g, 0,100 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,012 ml, 0,110 mmol), HOBt (0,015 g, 0,110 mmol), EDCI (0,021 g, 0,110 mmol) y DIPEA (0,019 ml, 0,110 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 4,4 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,79 (s, 6H) 2,46 (s, 1H) 6,26 (s a, 1 H) 7,19 - 7,28 (m, 1H) 7,66 (d, 1H) 8,14 (ddd, 1 H) 8,23 - 8,32 (m, 2 H) 8,81 (d, 1 H) 10,42 (s, 1H).

EJEMPLO 139: 5-Cloro-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**Etapas 1: 2-(3,3-Difluorociclobutilamino)nicotinato de metilo**

Se calentaron éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,3 g, 1,934 mmol), clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina (0,278 g, 1,934 mmol), trietilamina (0,539 ml, 3,87 mmol) y DMF (3 ml) mediante irradiación de microondas a 140 °C durante 2 h. Se añadió un poco de EtOAc y la fase orgánica se lavó 3 veces con H₂O, se

5 secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,166 g del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,42 - 2,66 (m, 2 H) 2,98 - 3,22 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,34 - 4,61 (m, 1 H) 6,60 (dd, 1 H) 8,07 - 8,19 (m, 2H) 8,29 (dd, 1H).

10 **Etapas 2: 5-Cloro-2-(3,3-difluorociclobutilamino)nicotinato de metilo**

Se agitaron 2-(3,3-difluorociclobutilamino)nicotinato de metilo (0,166 g, 0,685 mmol), N-clorosuccinimida (0,092 g, 0,685 mmol) y DMF (5 ml) a 65 °C durante 7 h. Se añadió 0,025 g (0,187 mmol) N-clorosuccinimida y la mezcla de

15 reacción se agitó durante 1 h más a 65 °C. Se añadió un poco de agua y la mezcla se acidificó con HCl 1 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,185 g del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 2,45 - 2,64 (m, 2 H) 2,94 - 3,11 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,32 - 4,42 (m, 1H) 8,13 (d, 1H) 8,23 (d, 1H).

20 **Etapas 3: Ácido 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutilamino)nicotínico**

Se añadió hidróxido de litio (0,032 g, 1,337 mmol) a una solución de 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutilamino)nicotinato de metilo (0,185 g, 0,669 mmol) en THF (4 ml) y H₂O (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente

25 durante 3,5 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 4 con HCl 2 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,159 g del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,55 - 2,73 (m, 2 H) 2,88 - 3,12 (m, 2H) 4,33 (m., 1H) 8,06 (d, 1H) 8,28 (d, 1H) 8,32 (d, 1H).

30 **Etapas 4: 5-Cloro-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**

Se agitaron ácido 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutilamino)nicotínico (0,159 g, 0,605 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,070 ml, 0,666 mmol), HOBt (0,090 g, 0,666 mmol), EDCI (0,128 g, 0,666 mmol) y DIPEA (0,116 ml, 0,666 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó

35 con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,147 g del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (s, 6H) 2,43 (s, 1 H) 2,45 - 2,66 (m, 2 H) 2,92 - 3,16 (m, 2 H) 4,24 - 4,46 (m, 1H) 6,03 (s a, 1H) 7,51 (d, 1H) 8,17 (d, 1H) 8,30 (d, 1H).

40 **EJEMPLO 140: 2-(6-Ciclopentilpiridin-3-ilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**

Etapas 1: 2-(6-Ciclopentilpiridin-3-ilamino)-5-fluoronicotinato de etilo

Se calentaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (4,50 mg, 4,91 μmol), rac-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (3,36 mg, 5,40 μmol), 6-ciclopentilpiridin-3-amina (0,159 g, 0,982 mmol), carbonato de cesio (0,448 g, 1,375 mmol), éster etílico del ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (0,150 ml, 0,982 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml) a 100 °C durante 4 h en

45 una atmósfera de argón. Se añadió un poco de THF a la mezcla de reacción enfriada y la mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 0,324 g del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44 (t, 4 H) 1,68 - 1,87 (m, 6 H) 2,02 - 2,14 (m, 2 H) 3,17 (quin, 1H) 4,42 (c, 2 H) 7,16 (d, 1 H) 8,01 (dd, 1 H) 8,05 (dd, 1H) 8,25 (d, 1H) 8,70 (d, 1 H) 9,99 (s, 1H).

Etapas 2: Ácido 2-(6-ciclopentilpiridin-3-ilamino)-5-fluoronicotínico

Se añadió hidróxido de litio (0,047 g, 1,967 mmol) a una solución de 2-(6-ciclopentilpiridin-3-ilamino)- 5-fluoronicotinato de etilo (0,324 g, 0,984 mmol) en THF (4 ml) y H₂O (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó THF, se añadieron un poco de agua y DCM. El precipitado formado se filtró, se

55 lavó con una pequeña cantidad de DCM y se secó en el horno de vacío a 40 °C. Se obtuvieron 0,190 g del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,53 - 1,83 (m, 6 H) 1,87 - 2,07 (m, 2 H) 3,07 (quin, 1H) 7,14 (d, 1 H) 7,94 (dd, 1H) 8,07 (d, 1 H) 8,12 (dd, 1H) 8,61 (d, 1 H) 12,98 (s, 1H)

Etapas 3: 2-(6-Ciclopentilpiridin-3-ilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(6-ciclopentilpiridin-3-ilamino)-5-fluoronicotínico (0,100 g, 0,332 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,038 ml, 0,365 mmol), HOBt (0,049 g, 0,365 mmol), EDCI (0,070 g, 0,365 mmol) y DIPEA (0,064 ml, 0,365 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó

65

con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,092 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm, 1,74 - 1,98 (m, 12 H) 2,32 - 2,43 (m, 2 H) 2,45 (s, 1 H) 3,75 (quin, 1H) 7,55 (d, 1H) 7,86 (d, 1 H) 7,95 (dd, 1 H) 8,24 (dd, 1H) 8,47 (s a, 1H) 9,35 (s a, 1H) 11,39 (s a, 1H).

5

EJEMPLO 141: 2-(3,3-Difluorociclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida

Etapas 1: 2-(3,3-Difluorociclobutilamino)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo

10 Se calentaron 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (0,156 g, 0,651 mmol), clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina (0,093 g 0,651 mmol), trietilamina (0,182 ml, 1,302 mmol) y DMF (3 ml) mediante irradiación de microondas a 140 °C durante 2 h. Se añadió un poco de EtOAc y la fase orgánica se lavó 3 veces con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,018 g del compuesto del título.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,48 - 2,65 (m, 2 H) 3,05 - 3,19 (m, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 4,44 - 4,57 (m, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 8,45 - 8,55 (m, 2H).

Etapas 2: Ácido 2-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico

20 Se añadió hidróxido de litio (2,78 mg, 0,116 mmol) a una solución de 2-(3,3-difluorociclobutilamino)- 5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (0,018 g, 0,058 mmol) en THF (4 ml) y H₂O (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 4 con HCl 2 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,013 g del compuesto del título.

25 RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 2,49 - 2,68 (m, 2 H) 2,99 - 3,16 (m, 2 H) 4,39 - 4,55 (m, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 8,50 (dd, 1H).

Etapas 3: 2-(3,3-Difluorociclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil) nicotinamida

30 Se agitaron ácido 2-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico (0,013 g, 0,044 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (5,1 µl, 0,048 mmol), HOBt (6,52 mg, 0,048 mmol), EDCI (9,26 mg, 0,048 mmol) y DIPEA (8,4 µl, 0,048 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 5,4 mg del compuesto del título.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,77 (s, 6H) 2,45 (s, 1 H) 2,48 - 2,67 (m, 2 H) 2,97 - 3,18 (m, 2 H) 4,35 - 4,51 (m, 1H) 6,09 (s a, 1H) 7,69 (d, 1 H) 8,46 (dd, 1H) 8,77 (d, 1H).

EJEMPLO 142: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(fenetilamino)nicotinamida

Etapas 1: 2-(Fenetilamino)nicotinato de etilo

Se calentaron 2-cloronicotinato de etilo (0,161 ml, 1,078 mmol), fenetilamina (0,406 ml, 3,23 mmol) y etanol seco (2 ml) mediante irradiación de microondas a 160 °C durante 1 h. Se añadió un poco de H₂O y la mezcla se extrajo 2 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,250 g del compuesto del título.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,35 (t, 3 H) 2,96 (t, 2 H) 3,73 - 3,82 (m, 2H) 4,30 (c, 2H) 6,51 (dd, 1 H) 7,17 - 7,35 (m, 5H) 8,01 (s a, 1 H) 8,11 (dd, 1 H) 8,29 (dd, 1H).

Etapas 2: Ácido 2-(fenetilamino)nicotínico

50 Se añadió hidróxido de litio (0,044 g, 1,850 mmol) a una solución de 2-(fenetilamino)nicotinato de etilo (0,250 g, 0,925 mmol) en THF (4 ml) y H₂O (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a 60 °C y se sometió a reflujo adicionalmente durante 2 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 3 con HCl 1 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,173 g del compuesto del título.

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,87 (t, 2 H) 3,61 - 3,75 (m, 2H) 6,59 (dd, 1 H) 7,14 - 7,35 (m, 5 H) 8,05 (dd, 1H) 8,14 (s a, 1 H) 8,28 (dd, 1H) 12,99 (s a, 1H).

Etapas 3: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(fenetilamino)nicotinamida

60 Se agitaron ácido 2-(fenetilamino)nicotínico (0,100 g, 0,413 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,048 ml, 0,454 mmol), HOBt (0,061 g, 0,454 mmol), EDCI (0,087 g, 0,454 mmol) y DIPEA (0,079 ml, 0,454 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron 0,025 ml (0,238 mmol) de 1,1-dimetilpropargilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,025 g del compuesto del título.

65

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,72 (s, 6H) 2,39 (s, 1 H) 2,89 - 2,99 (m, 2 H) 3,67 - 3,78 (m, 2H) 6,02 (s a, 1 H) 6,46 (dd, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 1 H) 7,22 - 7,34 (m, 4 H) 7,50 (dd, 1 H) 8,14 (t, 1 H) 8,22 (dd, 1H).

EJEMPLO 143: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(3-fenilpropilamino)nicotinamida

5 Etapa 1: 2-(3-Fenilpropilamino)nicotinato de etilo

Se calentaron 2-cloronicotinato de etilo (0,161 ml, 1,078 mmol), 3-fenilpropilamina (0,460 ml, 3,23 mmol) y etanol seco (2 ml) mediante irradiación de microondas a 160 °C durante 1 h. Se añadió un poco de H₂O y la mezcla se extrajo 2 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,285 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,38 (t, 3 H) 1,93 - 2,07 (m, 2 H) 2,68 - 2,80 (m, 2H) 3,55 (td, 2H) 4,32 (c, 2H) 6,50 (dd, 1 H) 7,12 - 7,24 (m, 3 H) 7,24 - 7,32 (m, 2H) 8,05 (s a, 1 H) 8,11 (dd, 1 H) 8,27 (dd, 1H).

15 Etapa 2: Ácido 2-(3-fenilpropilamino)nicotínico

Se añadió hidróxido de litio (0,048 g, 2,005 mmol) a una solución de 2-(3-fenilpropilamino)nicotinato de etilo (0,285 g, 1,002 mmol) en THF (4 ml) y H₂O (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a 60 °C y se sometió a reflujo adicionalmente durante 2 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 3 con HCl 1 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,236 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,88 (dt, 2 H) 2,60 - 2,71 (m, 2 H) 3,44 (t, 2H) 6,57 (dd, 1 H) 7,11 - 7,24 (m, 3 H) 7,24 - 7,33 (m, 2H) 8,05 (dd, 1H) 8,15 (s a, 1 H) 8,24 (dd, 1H) 13,01 (s a, 1H).

25 Etapa 3: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-2-(3-fenilpropilamino)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3-fenilpropilamino)nicotínico (0,100 g, 0,390 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,045 ml, 0,429 mmol), HOBt (0,058 g, 0,429 mmol), EDCI (0,082 g, 0,429 mmol) y DIPEA (0,075 ml, 0,429 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron 0,025 ml (0,238 mmol) de 1,1-dimetilpropargilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,063 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 (s, 6 H) 1,92 - 2,03 (m, 2 H) 2,39 (s, 1 H) 2,68 - 2,77 (m, 2H) 3,50 (td, 2H) 6,05 (s a, 1 H) 6,44 (dd, 1 H) 7,11 - 7,23 (m, 3 H) 7,23 - 7,31 (m, 2H) 7,50 (dd, 1 H) 8,10 - 8,23 (m, 2H).

35 EJEMPLO 144: 5-Fluoro-2-(3-(4-fluorofenoxi)propilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapa 1: 5-Fluoro-2-(3-(4-fluorofenoxi)propilamino)nicotinato de etilo

Se calentaron éster etílico del ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (0,150 ml, 0,982 mmol), clorhidrato de 3-(4-fluorofenoxi)-propan-1-amina (0,606 g, 2,95 mmol), trietilamina (0,411 ml, 2,95 mmol) y etanol seco (2 ml) mediante irradiación de microondas a 160 °C durante 1 h. Se añadió un poco de H₂O y la mezcla se extrajo 2 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,197 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,38 (t, 3 H) 2,12 (quin, 2H) 3,68 (td, 2 H) 4,04 (t, 2H) 4,33 (c, 2H) 6,82 - 6,90 (m, 2H) 6,91 - 7,01 (m, 2H) 7,87 (dd, 1H) 7,99 (s a, 1H) 8,17 (d, 1H).

45 Etapa 2: Ácido 5-fluoro-2-(3-(4-fluorofenoxi)propilamino)nicotínico

Se añadió hidróxido de litio (0,028 g, 1,171 mmol) a una solución de 5-fluoro-2-(3-(4-fluorofenoxi)propilamino)nicotinato de etilo (0,197 g, 0,586 mmol) en THF (4 ml) y H₂O (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 60 °C. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 3 con HCl 1 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,173 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,96 - 2,06 (m, 2 H) 3,59 (t, 2 H) 4,02 (t, 2 H) 6,90 - 7,01 (m, 2H) 7,04 7,17 (m, 2H) 7,89 (dd, 1H) 8,12 (s a, 1H) 8,30 (d, 1 H) 12,64 - 14,02 (m, 1H).

55 Etapa 3: 5-Fluoro-2-(3-(4-fluorofenoxi)propilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(3-(4-fluorofenoxi)propilamino)nicotínico (0,100 g, 0,324 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,038 ml, 0,357 mmol), HOBt (0,048 g, 0,357 mmol), EDCI (0,068 g, 0,357 mmol) y DIPEA (0,062 ml, 0,357 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron 0,025 ml (0,238 mmol) de 1,1-dimetilpropargilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,073 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 (s, 6 H) 2,11 (quin, 2 H) 2,39 (s, 1 H) 3,58 - 3,68 (m, 2 H) 4,02 (t, 2H) 5,96 (s.a., 1 H) 6,82 - 6,90 (m, 2 H) 6,90 - 6,99 (m, 2H) 7,30 (dd, 1 H) 7,97 - 8,05 (m, 1H) 8,11 (d, 1H).

EJEMPLO 145: 5-Fluoro-2-(2-(4-fluorofenoxi)etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**Etapas 1: 5-Fluoro-2-(2-(4-fluorofenoxi)etilamino)nicotinato de etilo**

- 5 Se calentaron éster etílico del ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (0,150 ml, 0,982 mmol), 2-(4-fluorofenoxi)etanamina (0,152 g, 0,982 mmol), trietilamina (0,411 ml, 2,95 mmol) y etanol seco (2 ml) mediante irradiación de microondas a 160 °C durante 2 h. Se añadió un poco de H₂O y la mezcla se extrajo 2 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa. Se obtuvieron 0,056 g del compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,38 (t, 3H) 3,89 (c, 2 H) 4,09 - 4,15 (m, 2H) 4,33 (c, 2 H) 6,83 - 6,91 (m, 2 H) 6,91 - 7,01 (m, 2H) 7,88 (dd, 1 H) 8,06 - 8,15 (m, 1H) 8,18 (d, 1H).

Etapas 2: Ácido 5-fluoro-2-(2-(4-fluorofenoxi)etilamino)nicotínico

- 15 Se añadió hidróxido de litio (8,32 mg, 0,347 mmol) a una solución de 5-fluoro-2-(2-(4-fluorofenoxi)etilamino)nicotinato de etilo (0,056 g, 0,174 mmol) en THF (3 ml) y H₂O (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 3 con HCl 1 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,045 g del compuesto del título.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,71 - 3,87 (m, 2 H) 4,12 (t, 2 H) 6,93 - 7,03 (m, 2 H) 7,06 - 7,18 (m, 2H) 7,92 (dd, 1H) 8,20 (s a, 1H) 8,34 (d, 1H) 13,42 (s a, 1H).

Etapas 3: 5-Fluoro-2-(2-(4-fluorofenoxi)etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

- 25 Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(2-(4-fluorofenoxi)etilamino)nicotínico (0,050 g, 0,170 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,020 ml, 0,187 mmol), HOBt (0,025 g, 0,187 mmol), EDCI (0,036 g, 0,187 mmol) y DIPEA (0,033 ml, 0,187 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 4,5 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,046 g del compuesto del título.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 (s, 6H) 2,40 (s, 1H) 3,83 (c, 2 H) 4,10 (t, 2H) 6,01 (s a, 1H) 6,81 - 6,90 (m, 2H) 6,90 - 6,99 (m, 2H) 7,32 (dd, 1 H) 7,99 - 8,19 (m, 2H).

EJEMPLO 146: 5-Cloro-2-(3-etoxipropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**Etapas 1: Ácido 5-cloro-2-(3-etoxipropilamino)nicotínico**

- Se agitaron monoetil éter de propilenglicol (0,240 ml, 2,086 mmol), peryodinato de Dess-Martin (15 % en DCM, 5,41 ml, 2,61 mmol) y DCE seco (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron lentamente ácido 2-amino-5-cloronicotínico (0,3 g, 1,738 mmol) disuelto en DCE seco (2 ml) y ácido acético glacial (0,249 ml, 4,35 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,737 g, 3,48 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con 10 ml de agua. El precipitado formado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de DCE y se secó en el horno de vacío a 40 °C. Se obtuvieron 0,171 g del compuesto del título.
- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, 3 H) 1,78 (quin, 2 H) 3,37 - 3,45 (m, 4 H) 3,48 (t, 2 H) 8,00 (d, 1 H) 8,17 - 8,31 (m, 2H) 13,22 (s a, 1H).
- 45

Etapas 2: 5-Cloro-2-(3-etoxipropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

- Se agitaron ácido 5-cloro-2-(3-etoxipropilamino)nicotínico (0,100 g, 0,387 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,045 ml, 0,425 mmol), HOBt (0,057 g, 0,425 mmol), EDCI (0,082 g, 0,425 mmol) y DIPEA (0,074 ml, 0,425 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,061 g del compuesto del título.
- 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,20 (t, 3 H) 1,73 (s, 6 H) 1,90 (quin, 2 H) 2,41 (s, 1 H) 3,38 - 3,61 (m, 6H) 6,06 (s, 1H) 7,47 (d, 1 H) 8,06 (t, 1H) 8,13 (d, 1H).
- 55

EJEMPLO 147: 2-(2-terc-Butoxi)etilamino)-5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**Etapas 1: Ácido 2-(2-terc-butoxi)etilamino)-5-cloronicotínico**

- 60 Se agitaron 2-(terc-butoxi)etanol (0,183 ml, 1,391 mmol), peryodinato de Dess-Martin (15 % en DCM, 3,62 ml, 1,738 mmol) y DCE seco (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron lentamente ácido 2-amino-5-cloronicotínico (0,2 g, 1,159 mmol) disuelto en DCE (2 ml) y ácido acético glacial (0,166 ml, 2,90 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,491 g, 2,318 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con 10 ml de agua. El pH se ajustó a 5 con HCl 2 M y la mezcla se extrajo 2 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La mezcla de producto
- 65

impura (0,42 g, pureza máx. 50 %) se usó como tal en la siguiente etapa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,24 (s, 9H) 3,56 - 3,62 (m, 2 H) 3,63 - 3,70 (m, 2 H) 8,16 (d, 1H) 8,27 (d, 1H).

Etapla 2: 2-(2-*terc*-Butoxietilamino)-5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(2-*terc*-butoxietilamino)-5-cloronicotínico (0,100 g, 0,367 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,042 ml, 0,403 mmol), HOBt (0,054 g, 0,403 mmol), EDCI (0,077 g, 0,403 mmol) y DIPEA (0,070 ml, 0,403 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,043 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,20 (s, 9 H) 1,73 (s, 6H) 2,39 (s, 1 H) 3,49 - 3,66 (m, 4H) 5,96 (s a, 1H) 7,46 (d, 1H) 8,02 (s a, 1H) 8,13 (d, 1H).

EJEMPLO 148: 5-Cloro-2-(2-etoxietilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapla 1: Ácido 5-cloro-2-(2-etoxietilamino)nicotínico

Se agitaron 2-etoxietanol (0,137 ml, 1,391 mmol), peryodinano de Dess-Martin (15 % en DCM, 3,59 ml, 1,738 mmol) y DCE seco (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron lentamente ácido 2-amino-5-cloronicotínico (0,2 g, 1,159 mmol) disuelto en DCE (2 ml) y ácido acético glacial (0,166 ml, 2,90 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,491 g, 2,318 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con 10 ml de agua. El pH se ajustó a 5 con HCl 2 M y la mezcla se extrajo 2 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,039 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,24 (t, 3H) 3,57 (c, 2 H) 3,62 - 3,69 (m, 2 H) 3,71 (d, 2 H) 8,02 - 8,14 (m, 2 H) 8,25 (d, 1H).

Etapla 2: 5-Cloro-2-(2-etoxietilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 5-cloro-2-(2-etoxietilamino)nicotínico (0,039 g, 0,159 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,018 ml, 0,175 mmol), HOBt (0,024 g, 0,175 mmol), EDCI (0,034 g, 0,175 mmol) y DIPEA (0,031 ml, 0,175 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,025 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,21 (t, 3 H) 1,73 (s, 6H) 2,40 (s, 1H) 3,53 (c, 2 H) 3,58 - 3,69 (m, 4H) 6,04 (s a, 1H) 7,48 (d, 1H) 8,07 (s a, 1H) 8,12 (d, 1H).

EJEMPLO 149: 2-(3-Fluoro-4-metilfenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapla 1: 2-(3-Fluoro-4-metilfenilamino)nicotinato de metilo

Se calentaron éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,3 g, 1,934 mmol) y 3-fluoro-4-metilfenilamina (0,217 ml, 1,934 mmol) mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 min. Se añadió un poco de DCM y la mezcla se lavó dos veces con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,419 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,24 (d, 3 H) 3,93 (s, 3H) 6,72 (dd, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,14 - 7,18 (m, 1 H) 7,70 (dd, 1 H) 8,22 (dd, 1 H) 8,38 (dd, 1H) 10,16 (s a, 1H).

Etapla 2: Ácido 2-(3-fluoro-4-metilfenilamino)nicotínico

Se añadió hidróxido de litio (0,077 g, 3,22 mmol) a una solución de 2-(3-fluoro-4-metilfenilamino)nicotinato de metilo (0,419 g, 1,610 mmol) en THF (6 ml) y H₂O (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase de agua se ajustó a 3 con HCl 1 M. El precipitado formado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de DCM y se secó en el horno de vacío a 40 °C. Se obtuvieron 0,318 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,19 (d, 3H) 6,89 (dd, 1 H) 7,13 - 7,25 (m, 2 H) 7,81 - 7,92 (m, 1 H) 8,25 (dd, 1 H) 8,41 (dd, 1H) 10,60 (s a, 1H).

Etapla 3: 2-(3-Fluoro-4-metilfenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3-fluoro-4-metilfenilamino)nicotínico (0,100 g, 0,406 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,047 ml, 0,447 mmol), HOBt (0,060 g, 0,447 mmol), EDCI (0,086 g, 0,447 mmol) y DIPEA (0,078 ml, 0,447 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,060 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,77 (s, 6 H) 2,22 (d, 3 H) 2,43 (s, 1H) 6,15 (s a, 1 H) 6,69 (dd, 1H) 7,04 - 7,11 (m,

1 H) 7,12 - 7,17 (m, 1 H) 7,58 - 7,73 (m, 2H) 8,32 (dd, 1 H) 10,35 (s, 1H).

EJEMPLO 150: 2-(3-Cloro-4-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

5 Etapa 1: 2-(3-Cloro-4-metoxifenilamino)nicotinato de metilo

Se calentaron éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,3 g, 1,934 mmol) y 3-cloro-p-anisidina (0,494 ml, 3,87 mmol) mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 min. Se añadió un poco de DCM y la mezcla se lavó dos veces con H₂O y dos veces con HCl 2 M. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó.

10 Se obtuvieron 0,150 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,89 (s, 3 H) 3,93 (s, 3H) 6,71 (dd, 1H) 6,91 (d, 1 H) 7,45 (dd, 1H) 7,81 (d, 1 H) 8,22 (dd, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 10,00 (s, 1H).

15 Etapa 2: Ácido 2-(3-cloro-4-metoxifenilamino)nicotínico

Se añadió hidróxido de litio (0,025 g, 1,025 mmol) a una solución de 2-(3-cloro-4-metoxifenilamino)nicotinato de metilo (0,150 g, 0,512 mmol) en THF (6 ml) y H₂O (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 4 con HCl 2 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,092 g del compuesto del título.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,83 (s, 3H) 6,85 (dd, 1H) 7,11 (d, 1 H) 7,46 (dd, 1H) 7,98, (d, 1 H) 8,23 (dd, 1 H) 8,38 (dd, 1 H) 10,31 (s, 1H) 13,61 (s a, 1H).

25 Etapa 3: 2-(3-Cloro-4-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3-cloro-4-metoxifenilamino)nicotínico (0,092 g, 0,330 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,038 ml, 0,363 mmol), HOBT (0,049 g, 0,363 mmol), EDCI (0,070 g, 0,363 mmol) y DIPEA (0,063 ml, 0,363 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,051 g del compuesto del título.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,77 (s, 6H) 2,43 (s, 1 H) 3,88 (s, 3H) 6,15 (s a, 1 H) 6,67 (dd, 1H) 6,89 (d, 1H) 7,42 (dd, 1 H) 7,64 (dd, 1H) 7,81 (d, 1 H) 8,29 (dd, 1 H) 10,25 (s, 1H).

35 EJEMPLO 151: 2-(3,5-Difluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

40 Etapa 1: 2-(3,5-Difluorofenilamino)nicotinato de metilo

Se calentaron éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,3 g, 1,934 mmol) y 3,5-difluoroanilina (0,387 ml, 3,87 mmol) mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 min. Se añadió un poco de DCM y la mezcla se lavó dos veces con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,450 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 6,47 (tt, 1 H) 6,82 (dd, 1H) 7,30 - 7,49 (m, 2H) 8,27 (dd, 1 H) 8,43 (dd, 1H) 10,40 (s a, 1H).

45 Etapa 2. Ácido 2-(3,5-difluorofenilamino)nicotínico

Se añadió hidróxido de litio (0,082 g, 3,41 mmol) a una solución de 2-(3,5-difluorofenilamino)nicotinato de metilo (0,450 g, 1,703 mmol) en THF (6 ml) y H₂O (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase de agua se ajustó a 4 con HCl 2 M. El precipitado formado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de DCM y se secó en el horno de vacío a 40 °C. Se obtuvieron 0,399 g del compuesto del título.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,80 (tt, 1 H) 6,99 (dd, 1 H) 7,43 - 7,63 (m, 2H) 8,30 (dd, 1 H) 8,47 (dd, 1 H) 10,69 (s, 1H).

55 Etapa 3: 2-(3,5-Difluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3,5-difluorofenilamino)nicotínico (0,100 g, 0,400 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,046 ml, 0,440 mmol), HOBT (0,059 g, 0,440 mmol), EDCI (0,084 g, 0,440 mmol) y DIPEA (0,077 ml, 0,440 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,083 g del compuesto del título.

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,77 (s, 6H) 2,44 (s, 1H) 6,19 (s a, 1 H) 6,43 (tt, 1 H) 6,78 (dd, 1 H) 7,31 - 7,42 (m, 2H) 7,69 (dd, 1 H) 8,37 (dd, 1 H) 10,65 (s, 1H).

65 EJEMPLO 152: 2-(3,3-Difluorociclobutilamino)-5-(difluorometil)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapas 1: 2-Cloro-5-(dibromometil)nicotinato de metilo

Se añadieron N-bromosuccinimida (0,449 g, 2,52 mmol) y peróxido de benzoílo (0,027 g, 0,084 mmol) a una solución agitada de 2-cloro-5-metilnicotinato de metilo (0,156 g, 0,840 mmol) en tetracloruro de carbono (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. 0,140 g del compuesto del título se obtuvo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,00 (s, 3 H) 6,65 (d, 1H) 8,43 (d, 1H) 8,63 (d, 1H).

Etapas 2: 2-Cloro-5-formilnicotinato de metilo

Se añadió nitrato de plata (0,139 g, 0,815 mmol) en H₂O (1 ml) a una solución de 2-cloro-5-(dibromometil)nicotinato de metilo (0,140 g, 0,408 mmol) en 2-propanol (5 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado inorgánico se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de DCM. Las capas del filtrado se separaron y la fase acuosa se lavó una vez con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,076 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,01 (s, 3 H) 8,62 (d, 1H) 8,97 (d, 1 H) 10,14 (s, 1H).

Etapas 3: 2-Cloro-5-(difluorometil)nicotinato de metilo

A una solución agitada de 2-cloro-5-formilnicotinato de metilo (0,076 g, 0,381 mmol) en DCM (5 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,200 ml, 1,523 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de N₂. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,078 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,99 (s, 3 H) 6,76 (t, 1H) 8,32 (dt, 1H) 8,66 (dt, 1H).

Etapas 4: Ácido 2-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-(difluorometil)nicotínico

Se calentaron 2-cloro-5-(difluorometil)nicotinato de metilo (0,105 g, 0,474 mmol), clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina (0,068 g, 0,474 mmol), trietilamina (0,132 ml, 0,948 mmol) y ACN (0,5 ml) mediante irradiación de microondas a 140 °C durante 70 min. El precipitado formado se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de ACN. El filtrado se evaporó y se disolvió de nuevo en THF (4 ml) y H₂O (2 ml). Se añadió hidróxido de litio (0,023 g, 0,948 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase de agua se ajustó a 3 con HCl 2 M. El precipitado formado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de DCM y se secó en el horno de vacío a 40 °C. Se obtuvieron 0,027 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 2,48 - 2,66 (m, 2 H) 3,00 - 3,14 (m, 2 H) 4,38 - 4,49 (m, 1 H) 6,74 (t, 1 H) 8,29 - 8,33 (m, 1H) 8,38 (dt, 1H).

Etapas 5: 2-(3,3-Difluorociclobutilamino)-5-(difluorometil)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-(difluorometil)nicotínico (0,030 g, 0,108 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,012 ml, 0,119 mmol), HOBt (0,016 g, 0,119 mmol), EDCI (0,023 g, 0,119 mmol) y DIPEA (0,021 ml, 0,119 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa. Se obtuvieron 3,92 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,76 (s, 6H) 2,43 (s, 1 H) 2,46 - 2,63 (m, 2 H) 2,98 - 3,17 (m, 2 H) 4,33 - 4,48 (m, 1H) 6,13 (s a, 1 H) 6,60 (t, 1 H) 7,65 - 7,72 (m, 1H) 8,29 (c, 1H) 8,66 (d, 1H).

EJEMPLO 153: 5-Bromo-2-(etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**Etapas 1: 5-Bromo-2-(etilamino)nicotinato de etilo**

Se enfriaron 2-amino-5-bromonicotinato de etilo (1,5 g, 6,12 mmol), acetaldehído (0,359 ml, 6,43 mmol) y ácido acético glacial (0,876 ml, 15,30 mmol) en 1,2-dicloroetano (45 ml) se enfriaron a 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,59 g, 12,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se enfrió a 0 °C y se añadió agua (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con Na₂CO₃ 1 M y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 1,07 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,26 (t, 3 H) 1,38 (t, 3H) 3,50 (d c, 2H) 4,32 (c, 2H) 7,91 (s a, 1H) 8,18 (d, 1H) 8,28 (d, 1H).

Etapas 2: Ácido 5-bromo-2-(etilamino)nicotínico

Se agitaron 5-bromo-2-(etilamino)nicotinato de etilo (1,07 g, 3,92 mmol) e hidróxido potásico (0,659 g, 11,75 mmol) en metanol (10 ml) y agua (2,5 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó metanol y la mezcla de

reacción se diluyó con agua. El pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl 1 M. El compuesto del título precipitó y se retiró por filtración. Se obtuvieron 0,81 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (t, 3H) 3,43 (c, 2H) 8,02 (s a, 1H) 8,10 (d, 1H) 8,33 (d, 1H).

5 **Etapla 3: 5-Bromo-2-(etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**

Se agitaron ácido 5-bromo-2-(etilamino)nicotínico (0,81 g, 3,31 mmol), EDCI (0,760 g, 3,97 mmol), HOBt (0,134 g, 0,992 mmol), DIPEA (1,727 ml, 9,92 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,417 ml, 3,97 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida: Se obtuvieron 0,617 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,23 (t, 3 H) 1,73 (s, 6H) 2,41 (s, 1H) 3,44 (cd, 2H) 6,05 (s a, 1H) 7,57 (d, 1H) 7,98 (s a, 1H) 8,20 (d, 1H).

15 **EJEMPLO 154: 5-Etoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida**

Etapla 1: 2-Amino-5-hidroxibenzoato de etilo

Se calentó ácido 2-amino-5-hidroxibenzoico, 97 % (1,0 g, 6,53 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (1,6 ml, 11,60 mmol) en etanol (15 ml) en un reactor de microondas a 100 °C durante 13 horas. El disolvente se evaporó, la mezcla se diluyó con agua y la mezcla se neutralizó mediante la adición de NaOH 1 M. El precipitado formado se retiró por filtración para dar 1,057 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,29 (t, 3H) 4,22 (c, 2 H) 6,06 (s, 2 H) 6,63 (d, 1 H) 6,80 (dd, 1H) 7,12 (d, 1 H) 8,65 (s, 1H).

Etapla 2: 2-Acetamido-5-hidroxibenzoato de etilo

Se agitó 2-amino-5-hidroxibenzoato de etilo (1,05 g, 5,80 mmol) y anhídrido acético (0,547 ml, 5,80 mmol) en etanol (10 ml) a 50 °C durante 2 horas. Se añadió agua y el precipitado formado se retiró por filtración para dar 0,927 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,40 (t, 3 H) 2,23 (s, 3H) 4,36 (c, 2H) 6,28 (s a, 1 H) 7,09 (dd, 1H) 7,52 (d, 1H) 8,53 (d, 1H) 10,85 (s a, 1H).

Etapla 3: 2-Acetamido-5-etoxibenzoato de etilo

Se calentó 2-acetamido-5-hidroxibenzoato de etilo (0,927 g, 4,15 mmol), carbonato potásico (2,87 g, 20,76 mmol) y yodoetano (1,328 ml, 16,62 mmol) en acetona seca (10 ml) a reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con DCM, se lavó con 2 x agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. Se obtuvieron 0,973 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,39 - 1,45 (dt, 6H) 2,21 (s, 3H) 4,04 (c, 2H) 4,37 (c, 2H) 7,10 (dd, 1H) 7,53 (d, 1H) 8,60 (d, 1H) 10,80 (s a, 1H).

Etapla 4: 2-Amino-5-etoxibenzoato de etilo

Se calentó a reflujo 2-acetamido-5-etoxibenzoato de etilo (1,038 g, 4,13 mmol) y HCl al 10 %/EtOH (10 ml) a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con EtOAc, se lavó con 2 x NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. Se obtuvieron 0,695 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,38 (t, 6H) 3,98 (c, 2H) 4,33 (c, 2 H) 6,63 (d, 1 H) 6,95 (dd, 1H) 7,38 (d, 1H).

50 **Etapla 5: 5-Etoxi-2-(propilamino)benzoato de etilo**

Se agitaron 2-amino-5-etoxibenzoato de etilo (0,695 g, 3,32 mmol), propionaldehído (0,254 ml, 3,49 mmol), ácido acético glacial (0,475 ml, 8,30 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (1,408 g, 6,64 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Esta mezcla se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 ml). Se añadió agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO_3 1 M y agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,369 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,02 (t, 3 H) 1,37 (m, 6 H) 1,62 - 1,77 (m, 2H) 3,13 (m, 2H) 3,97 (c, 2H) 4,31 (c, 2 H) 6,64 (d, 1 H) 6,98 - 7,08 (m, 1 H) 7,26 (s, 1H) 7,35 (s a, 1H) 7,46 (d, 1H).

60 **Etapla 6: Ácido 5-etoxi-2-(propilamino)benzoico**

Se agitaron 5-etoxi-2-(propilamino)benzoato de etilo (0,369 g, 1,468 mmol) e hidróxido potásico (0,247 g, 4,40 mmol) en metanol (5 ml) y agua (3 ml) a temperatura ambiente durante 2 días. Se evaporó metanol y la mezcla de reacción se disolvió en agua. El pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl 1 M y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,191 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,03 (t, 3 H) 1,38 (t, 3H) 1,70 (sext., 2 H) 3,16 (t, 2H) 3,99 (c, 2 H) 6,68 (d, 1 H) 7,09 (dd, 1H) 7,49 (d, 1H).

Etapla 7: 5-Etoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida

Se agitaron ácido 5-etoxi-2-(propilamino)benzoico (0,191 g, 0,855 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,108 ml, 1,027 mmol), EDCI (0,197 g, 1,027 mmol), HOBt (35 mg, 0,257 mmol) y DIPEA (0,447 ml, 2,57 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 80 mg del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,99 (t, 3 H) 1,38 (t, 3H) 1,67 (c, 2 H) 1,72 (s, 6H) 2,38 (s, 1 H) 3,06 (t, 2H) 3,98 (c, 2H) 6,27 (s a, 1H) 6,70 (s a, 1 H) 6,92 - 6,97 (m, 2H).

EJEMPLO 155: 2-(terc-Butilamino)-5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapla 1: Ácido 2-(terc-butilamino)-5-cloronicotínico

Se calentaron ácido 2,5-dicloronicotínico (1,00 g, 5,21 mmol) y terc-butilamina (1,905 g, 26,0 mmol) en un reactor de microondas a 140 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó en agua y el pH se ajustó a 4 mediante la adición de HCl 2 M. Se extrajo con 2 x EtOAc, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,474 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,43 (s, 9H) 8,01 (d, 1H) 8,25 (s a, 1H) 8,28 (d, 1H) 13,43 (s a, 1H).

Etapla 2: 2-(terc-Butilamino)-5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(terc-butilamino)-5-cloronicotínico (114 mg, 0,5 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,053 ml, 0,500 mmol), EDCI (0,115 g, 0,600 mmol), HOBt (20,27 mg, 0,150 mmol) y DIPEA (0,175 ml, 1,000 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con una solución 1 M de NaOH y agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 77 mg del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 1,73 (s, 6H) 2,40 (s, 1H) 5,95 (s a, 1H) 7,43 (d, 1H) 7,96 (s a, 1H) 8,12 (d, 1H).

EJEMPLO 156: 2-(3,3-Difluorociclobutilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapla 1: Ácido 2-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-fluoronicotínico

Se calentaron ácido 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carboxílico (0,3 g, 1,709 mmol), clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina (0,245 g, 1,709 mmol), cobre (10,86 mg, 0,171 mmol), bromuro de cobre (I) (0,025 g, 0,171 mmol) y carbonato potásico (0,472 g, 3,42 mmol) en DMF (3 ml) en un reactor de microondas a 140 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua, (5 ml) y el pH se ajustó a 3 mediante la adición de HCl 0,5 M. Se extrajo tres veces con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. Se obtuvieron 0,320 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,82 - 2,94 (m, 2 H) 2,95 - 3,09 (m, 2 H) 3,99 - 4,17 (m, 1 H) 7,94 (dd, 1H) 8,11 (s a, 1H) 8,34 (d, 1H) 13,53 (s a, 1H).

Etapla 2: 2-(3,3-Difluorociclobutilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-fluoronicotínico (0,320 g, 1,300 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,137 ml, 1,300 mmol), EDCI (0,299 g, 1,560 mmol), HOBt (53 mg, 0,390 mmol) y DIPEA (0,679 ml, 3,90 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 1 M y agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 44 mg del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,74 (s, 6H) 2,42 (s, 1 H) 2,44 - 2,62 (m, 2 H) 2,93 - 3,15 (m, 2 H) 4,21 - 4,44 (m, 1H) 5,99 (s a, 1 H) 7,33 (dd, 1H) 8,09 (s a, 1H) 8,12 (d, 1H).

EJEMPLO 157: 5-Fluoro-2-(4-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapla 1: 5-Fluoro-2-(4-fluorofenilamino)nicotinato de etilo

Se calentaron éster etílico del ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (1,00 g, 4,91 mmol) y 4-fluoroanilina (1,092 g, 9,82 mmol) en un reactor de microondas a 150 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó dos veces con agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,589 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,42 (t, 3H) 4,40 (c, 2 H) 6,98 - 7,08 (m, 2 H) 7,53 - 7,64 (m, 2H) 7,98 (dd, 1H) 8,24 (d, 1H) 9,96 (s a, 1H).

Etapla 2: Ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenilamino)nicotínico

Se agitaron 5-fluoro-2-(4-fluorofenilamino)nicotinato de etilo (0,589 g, 2,117 mmol) e hidróxido potásico (375 mg, 6,69 mmol) en metanol (8 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó metanol, la mezcla se diluyó en agua y el valor del pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl 2 M. La solución se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. Se obtuvieron 523 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,10 - 7,21 (m, 2 H) 7,63 - 7,72 (m, 2H) 8,08 (dd, 1H) 8,42 (d, 1H) 10,21 (s a, 1H).

Etapla 3: 5-Fluoro-2-(4-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenilamino)nicotínico (0,523 g, 2,090 mmol), EDCI (0,481 g, 2,508 mmol), HOBt (85 mg, 0,627 mmol), DIPEA (1,092 ml, 6,27 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,264 ml, 2,508 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó dos veces con agua, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,310 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,77 (s, 6H) 2,44 (s, 1H) 6,09 (s a, 1 H) 6,94 - 7,07 (m, 2H) 7,42 (dd, 1 H) 7,50 - 7,60 (m, 2 H) 8,18 (d, 1H) 10,03 (s a, 1H).

EJEMPLO 158: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)nicotinamida**Etapla 1: Ácido 5-fluoro-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)nicotínico**

Se calentaron ácido 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carboxílico (0,199 ml, 1,709 mmol), 1,1,1-trifluoroisopropilamina (0,193 g, 1,709 mmol), cobre (10,86 mg, 0,171 mmol), bromuro de cobre (I) (0,025 g, 0,171 mmol) y carbonato potásico (0,472 g, 3,42 mmol) en DMF (2 ml) en un reactor de microondas a 140 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se diluyó con agua (5 ml) y el pH se ajustó a 3 mediante la adición de una solución 0,1 M de HCl. La solución se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 7 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1,40 (d, 3H) 5,20 (sept., 1 H) 8,00 (dd, 1H) 8,22 (d, 1H).

Etapla 2: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)nicotinamida

Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)nicotínico (7 mg, 0,028 mmol), EDCI (7,98 mg, 0,042 mmol), HOBt (1,875 mg, 0,014 mmol), DIPEA (0,015 ml, 0,083 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (5,84 µl, 0,056 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó una vez con agua y dos veces con NaOH 1 M, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 6 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,40 (d, 3 H) 1,75 (d, 6H) 2,42 (s, 1 H) 5,04 - 5,22 (m, 1H) 5,99 (s a, 1 H) 7,35 (dd, 1H) 8,01 (d, 1H) 8,11 (d, 1H).

EJEMPLO 159: 4-(4-Clorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**Etapla 1: Ácido 4-(4-clorofenilamino)nicotínico**

Se calentaron ácido 4-cloronicotínico (2,00 g, 12,69 mmol) y 4-cloroanilina (1,619 g, 12,69 mmol) en acetonitrilo (5 ml) en un reactor de microondas a 140 °C durante 20 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua. El pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl 1 M. El compuesto del título precipitó y se retiró por filtración y se secó al vacío. Se obtuvieron 2,73 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,05 (d, 1H) 7,44 (d, 2 H) 7,59 (d, 2 H) 8,27 (d, 1 H) 8,88 (s, 1H) 11,37 (s a, 1H).

Etapla 2: 4-(4-Clorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 4-(4-clorofenilamino)nicotínico (249 mg, 1,00 mmol), EDCI (0,230 g, 1,200 mmol), HOBt (40,5 mg, 0,300 mmol), DIPEA (0,348 ml, 2,00 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,126 ml, 1,200 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó dos veces con agua, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 53 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,77 (s, 6H) 2,43 (s, 1H) 6,94 (d, 1 H) 7,15 - 7,24 (m, 2 H) 7,37 - 7,48 (m, 2H) 7,75 (s a, 1H) 8,08 (d, 1 H) 9,00 (s, 1H) 10,93 (s a, 1H).

EJEMPLO 160: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(fenilamino)nicotinamida**Etapla 1: Ácido 5-fluoro-2-(fenilamino)nicotínico**

Se calentaron ácido 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carboxílico (0,331 ml, 2,85 mmol), anilina (0,260 ml, 2,85 mmol), cobre (0,018 g, 0,285 mmol), bromuro de cobre (I) (0,041 g, 0,171 mmol) y carbonato potásico (0,787 g, 5,70 mmol) en DMF (5 ml), en un reactor de microondas, a 140 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se diluyó con agua (5 ml), y el pH se ajustó a 3 mediante la adición de HCl 0,1 M. La solución se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 48 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,96 (t, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 2 H) 7,36 (d, 1H) 7,64 (d, 2 H) 7,93 - 8,07 (m, 1 H) 8,14 (s, 1H) 10,88 (s a, 1H).

10 Etapa 2: 5-Fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(fenilamino)nicotinamida

Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(fenilamino)nicotínico (0,048 g, 0,207 mmol), EDCI (0,048 g, 0,248 mmol), HOBt (14 mg, 0,103 mmol), DIPEA (0,072 ml, 0,413 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,026 ml, 0,248 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con agua y NaOH 1 M, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 4,7 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,77 (s, 6H) 2,44 (s, 1H) 6,09 (s a, 1 H) 7,02 (tt, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2H) 7,43 (dd, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 2 H) 8,21 (d, 1H) 10,03 (s a, 1H).

20 EJEMPLO 161: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-pirimidin-5-carboxamida

Etapa 1: Ácido 4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-5-carboxílico

Se agitaron 4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,133 g, 0,427 mmol) e hidróxido potásico (0,072 g, 1,282 mmol) en metanol (5 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó metanol y la mezcla se diluyó con agua. El pH se ajustó a 3 mediante la adición de HCl 0,1 M y la solución se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró. Se obtuvieron 119 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,74 (d, 2 H) 7,98 (d, 2 H) 8,85 (s, 1 H) 8,97 (s, 1H) 10,78 (s a, 1H).

Etapa 2: N-(2-Metilbut-3-in-2-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-5-carboxamida

Se agitaron ácido 4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-5-carboxílico (0,050 g, 0,177 mmol), EDCI (0,041 g, 0,212 mmol), HOBt (0,012 g, 0,088 mmol), DIPEA (0,062 ml, 0,353 mmol) y 1,1-dimetilpropargilamina (0,022 ml, 0,212 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con agua y NaOH 1 M, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 33 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,79 (s, 6H) 2,46 (s, 1H) 6,29 (s a, 1H) 7,61 (d, 2 H) 7,85 (d, 2 H) 8,57 (s, 1 H) 8,76 (s, 1H) 10,97 (s a, 1H).

40 EJEMPLO 162: 2-(terc-Butilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapa 1: Ácido 2-(terc-butilamino)-5-fluoronicotínico

Se calentaron ácido 2,5-difluoronicotínico (1 g, 6,29 mmol) y terc-butilamina (6,61 ml, 62,9 mmol) en un reactor de microondas a 140 °C durante 3 horas. El exceso de amina se evaporó y se añadió agua. La mezcla se hizo ácida añadiendo HCl 1 M y se extrajo con 3 x acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,801 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 7,89 (dd, 1H) 8,10 (s a, 1H) 8,30 (d, 1H) 13,36 (s a, 1H).

Etapa 2: 2-(terc-Butilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(terc-butilamino)-5-fluoronicotínico (106 mg, 0,500 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,053 ml, 0,500 mmol), EDCI (0,115 g, 0,600 mmol), HOBt (20,27 mg, 0,150 mmol) y DIPEA (0,174 ml, 1,00 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua y NaOH 1 M, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 80 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 1,73 (s, 6H) 2,40 (s, 1H) 5,96 (s a, 1 H) 7,26 (dd, 1H) 7,71 (s a, 1H) 8,09 (d, 1H).

60 EJEMPLO 163: 2-(3,3-Difluorociclobutilamino)-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-5-fluoronicotinamida

Etapa 1: 2,5-Difluoronicotinato de metilo

Se agitaron ácido 2,5-difluoronicotínico (5 g, 31,4 mmol), carbonato potásico (4,34 g, 31,4 mmol) y yodometano (2,349 ml, 37,7 mmol) en DMF (30 ml) a 40 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con 3 x

acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 5 x agua, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. Se obtuvieron 4,4 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,98 (s, 3H) 8,12 (td, 1 H) 8,24 (dd, 1H).

5 Etapa 2: Ácido 2-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-fluoronicotínico

Se calentaron 2,5-difluoronicotinato de metilo (0,15 g, 0,866 mmol), clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina (0,124 g, 0,866 mmol) y trietilamina (0,242 ml, 1,733 mmol) en acetonitrilo (3 ml) en un reactor de microondas a 125 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se diluyó con THF (6 ml) y agua (3 ml). Se añadió hidróxido de litio (0,062 g, 2,60 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró, se diluyó con agua y se lavó con DCM. Después, el pH de la fase acuosa se ajustó a 1 mediante la adición de HCl 2 M. El compuesto del título precipitó y se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío. Se obtuvieron 47 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,54 - 2,65 (m, 2 H) 2,93 - 3,07 (m, 2H) 4,31 (s a, 1 H) 7,94 (dd, 1H) 8,17 (s a, 1H) 8,33 (d, 1H)

Etapa 3: 2-(3,3-Difluorociclobutilamino)-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-5-fluoronicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-fluoronicotínico (47 mg, 0,191 mmol), EDCI (43,9 mg, 0,229 mmol), HOBt (7,74 mg, 0,057 mmol), DIPEA (0,133 ml, 0,764 mmol) y clorhidrato de 3-etilpent-1-in-3-amina (42,3 mg, 0,286 mmol) en DCM (6 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con agua, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 10,9 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,04 (t, 6 H) 1,77 - 1,99 (m, 2 H) 2,17 - 2,33 (m, 2 H) 2,38 - 2,61 (m, 3H) 2,93 - 3,22 (m, 2 H) 4,14 - 4,45 (m, 1H) 5,89 (s a, 1 H) 7,34 (dd, 1H) 7,95 (d, 1H) 8,12 (d, 1H).

EJEMPLO 164: 2-(3,3-Difluorociclobutilamino)-5-fluoro-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-fluoronicotínico (0,06 g, 0,244 mmol), EDCI (0,056 g, 0,292 mmol), HOBt (9,88 mg, 0,073 mmol), DIPEA (0,170 ml, 0,975 mmol) y clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,039 g, 0,292 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con agua, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 46 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,07 (t, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 1,84 - 1,98 (m, 1 H) 2,10 - 2,21 (m, 1 H) 2,44 (s, 1 H) 2,45 - 2,59 (m, 2 H) 2,96 - 3,12 (m, 2 H) 4,23 - 4,41 (m, 1H) 5,94 (s a, 1 H) 7,32 (dd, 1H) 8,04 (d, 1H) 8,12 (d, 1H).

EJEMPLO 165: 2-(3-Fluoro-5-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapa 1: 2-(3-Fluoro-5-metoxifenilamino)nicotinato de metilo

Se calentaron éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,4 g, 2,58 mmol) y 3-fluoro-5-metoxianilina (0,354 ml, 3,09 mmol) mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 50 min. Se añadieron 0,1 ml (0,873 mmol) de 3-fluoro-5-metoxianilina y la mezcla se irradió durante 30 min a 120 °C. Se añadió un poco de DCM y la mezcla se lavó dos veces con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por trituración con éter dietílico. Se obtuvieron 0,293 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,78 (s, 3 H) 3,91 (s, 3H) 6,48 (dt, 1 H) 6,96 (dd, 1 H) 7,03 - 7,11 (m, 1H) 7,42 (dt, 1 H) 8,29 (dd, 1 H) 8,48 (dd, 1 H) 10,20 (s, 1H).

Etapa 2: Ácido 2-(3-fluoro-5-metoxifenilamino)nicotínico

Se añadió lentamente hidróxido de litio (0,051 g, 2,121 mmol) a una solución de 2-(3-fluoro-5-metoxifenilamino)nicotinato de metilo (0,293 g, 1,061 mmol) en THF (4 ml) y H₂O (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 4 con HCl 2 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,273 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,77 (s, 3H) 6,46 (dt, 1 H) 6,93 (dd, 1 H) 7,04 - 7,12 (m, 1H) 7,41 (dt, 1 H) 8,27 (dd, 1 H) 8,44 (dd, 1H) 10,59 (s a, 1 H) 13,66 (s, 1H).

Etapa 3: 2-(3-Fluoro-5-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3-fluoro-5-metoxifenilamino)nicotínico (0,050 g, 0,191 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,020 ml, 0,191 mmol), HOBt (0,028 g, 0,210 mmol), EDCI (0,040 g, 0,210 mmol) y DIPEA (0,037 ml, 0,210 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron 0,010 ml (0,096 mmol) de 1,1-dimetilpropargilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,027 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,77 (s, 6H) 2,44 (s, 1 H) 3,80 (s, 3H) 6,17 (bi. a., 1H) 6,29 (dt, 1 H) 6,73 (dd, 1 H) 6,95 - 7,00 (m, 1H) 7,31 (dt, 1 H) 7,66 (dd, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 10,48 (s, 1H).

EJEMPLO 166: 2-(3-Fluoro-5-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3-fluoro-5-metoxifenilamino)nicotínico (0,050 g, 0,191 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,025 g, 0,191 mmol), HOBt (0,028 g, 0,210 mmol), EDCI (0,040 g, 0,210 mmol) y DIPEA (0,070 ml, 0,400 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron 0,012 g (0,096 mmol) de clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na_2CO_3 1 M, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,030 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,85 - 1,99 (m, 1 H) 2,12 - 2,26 (m, 1 H) 2,45 (s, 1 H) 3,80 (s, 3H) 6,11 (s a, 1H) 6,29 (dt, 1 H) 6,74 (dd, 1 H) 6,93 - 7,02 (m, 1H) 7,30 (dt, 1 H) 7,67 (dd, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 10,44 (s, 1H).

EJEMPLO 167: 2-(3-Cloro-5-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapas 1: 2-(3-Cloro-5-metoxifenilamino)nicotinato de metilo

Se calentaron éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,4 g, 2,58 mmol) y 3-cloro-5-metoxianilina (0,488 g, 3,09 mmol) mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 50 min. Se añadió un poco de DCM y la mezcla se lavó dos veces con H_2O . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por trituración con éter dietílico. Se obtuvieron 0,451 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,78 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 6,68 (t, 1 H) 6,97 (dd, 1 H) 7,24 (t, 1 H) 7,59 (t, 1 H) 8,29 (dd, 1 H) 8,48 (dd, 1 H) 10,16 (s, 1H).

Etapas 2: Ácido 2-(3-cloro-5-metoxifenilamino)nicotínico

Se añadió lentamente hidróxido de litio (0,074 g, 3,08 mmol) a una solución de 2-(3-cloro-5-metoxifenilamino)nicotinato de metilo (0,451 g, 1,541 mmol) en THF (6 ml) y H_2O (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 4 con HCl 2 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,421 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,78 (s, 3 H) 6,67 (t, 1 H) 6,94 (dd, 1 H) 7,25 (t, 1 H) 7,56 (t, 1 H) 8,27 (dd, 1 H) 8,45 (dd, 1 H) 10,56 (s, 1H).

Etapas 3: 2-(3-Cloro-5-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3-cloro-5-metoxifenilamino)nicotínico (0,050 g, 0,179 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,019 ml, 0,179 mmol), HOBt (0,027 g, 0,197 mmol), EDCI (0,038 g, 0,197 mmol) y DIPEA (0,066 ml, 0,377 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron 0,010 ml (0,096 mmol) de 1,1-dimetilpropargilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na_2CO_3 1 M, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,025 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,77 (s, 6H) 2,44 (s, 1 H) 3,80 (s, 3H) 6,17 (s a, 1 H) 6,50 - 6,59 (m, 1 H) 6,73 (dd, 1 H) 7,21 (t, 1 H) 7,45 (t, 1 H) 7,66 (dd, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 10,47 (s, 1H).

EJEMPLO 168: 2-(3-Cloro-5-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3-cloro-5-metoxifenilamino)nicotínico (0,050 g, 0,179 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,024 g, 0,179 mmol), HOBt (0,027 g, 0,197 mmol), EDCI (0,038 g, 0,197 mmol) y DIPEA (0,066 ml, 0,377 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron 0,012 g (0,090 mmol) de clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na_2CO_3 1 M, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,037 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,85 - 2,00 (m, 1 H) 2,12 - 2,25 (m, 1 H) 2,45 (s, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 6,11 (s, 1 H) 6,48 - 6,59 (m, 1 H) 6,74 (dd, 1 H) 7,21 (t, 1 H) 7,44 (t, 1 H) 7,67 (dd, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 10,43 (s, 1H).

EJEMPLO 169: 2-(2-Fluoro-3-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapas 1: 2-(2-Fluoro-3-metoxifenilamino)nicotinato de metilo

Se calentaron éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,4 g, 2,58 mmol) y 2-fluoro-3-metoxianilina (0,340 ml, 2,84 mmol) mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 45 min. Se añadió un poco de DCM y la mezcla se lavó dos veces con H_2O . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,633 g del

compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 3,95 (s, 3H) 6,68 (td, 1 H) 6,76 (dd, 1H) 7,05 (td, 1H) 8,08 (ddd, 1 H) 8,26 (dd, 1 H) 8,39 (dd, 1H) 10,30 (s a, 1H).

5 Etapa 2: Ácido 2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)nicotínico

Se añadió lentamente hidróxido de litio (0,110 g, 4,58 mmol) a una solución de 2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)nicotinato de metilo (0,633 g, 2,291 mmol) en THF (6 ml) y H₂O (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó en primer lugar a temperatura ambiente durante 2 h y después a 40 °C durante 2 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 4 con HCl 2 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,495 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,85 (s, 3H) 6,84 (td, 1 H) 6,93 (dd, 1H) 7,09 (td, 1H) 8,13 (ddd; 1H) 8,28 (dd, 1H) 8,42 (dd, 1H) 10,62 (s a, 1 H) 12,48 - 15,12 (m, 1H).

Etapa 3: 2-(2-Fluoro-3-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(2-fluoro-3-metoxifenilamina)nicotínico (0,050 g, 0,191 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,020 ml, 0,191 mmol), HOBT (0,028 g, 0,210 mmol), EDCI (0,040 g, 0,210 mmol) y DIPEA (0,037 ml, 0,210 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Por la mañana, se añadieron 0,010 ml (0,096 mmol) de 1,1-dimetilpropargilamina y la mezcla se agitó durante 5 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,023 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,78 (s, 6H) 2,42 (s, 1 H) 3,89 (s, 3H) 6,16 (s. a., 1H) 6,67 (td, 1, H) 6,72 (dd, 1H) 7,02 (td, 1 H) 7,67 (dd, 1H) 7,86 (ddd, 1 H) 8,31 (dd, 1H) 10,23 (s a, 1H).

EJEMPLO 170: 2-(2-Fluoro-3-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)nicotínico (0,050 g, 0,191 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,025 g, 0,191 mmol), HOBT (0,028 g, 0,210 mmol), EDCI (0,040 g, 0,210 mmol) y DIPEA (0,070 ml, 0,400 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Por la mañana, se añadieron 0,013 g (0,096 mmol) de clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina y 0,035 ml (0,200 mmol) de DIPEA y la mezcla se agitó durante 5 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,033 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,07 (t, 3 H) 1,77 (s, 3H) 1,93 (dc, 1 H) 2,15 - 2,32 (m, 1 H) 2,43 (s, 1 H) 3,89 (s, 3H) 6,11 (s a, 1H) 6,66 (td, 1 H) 6,73 (dd, 1H) 7,02 (td, 1 H) 7,67 (dd, 1H) 7,88 (ddd, 1 H) 8,31 (dd, 1H) 10,21 (s a, 1H). EJEMPLO 171: 5-Fluoro-2-(4-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenilamino)nicotínico (0,050 g, 0,200 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,029 g, 0,220 mmol), HOBT (0,030 g, 0,220 mmol), EDCI (0,042 g, 0,220 mmol) y DIPEA (0,073 ml, 0,420 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente, durante 5 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,034 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,88 - 2,01 (m, 1 H) 2,12 - 2,26 (m, 1 H) 2,46 (s, 1H) 6,04 (s a, 1 H) 6,92 - 7,09 (m, 2H) 7,42 (dd, 1 H) 7,50 - 7,59 (m, 2 H) 8,18 (d, 1 H) 9,99 (s, 1H).

EJEMPLO 172: 5-Fluoro-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-2-(fenilamino)nicotinamida

Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(fenilamino)nicotínico (0,050 g, 0,215 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,032 g, 0,237 mmol), HOBT (0,032 g, 0,237 mmol), EDCI (0,045 g, 0,237 mmol) y DIPEA (0,079 ml, 0,452 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,034 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (t, 3 H) 1,74 (s, 3 H) 1,85 - 1,98 (m, 1 H) 2,12 - 2,27 (m, 1 H) 2,46 (s, 1H) 6,05 (s a, 1 H) 7,02 (tt, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2H) 7,42 (dd, 1 H) 7,60 (dd, 2 H) 8,21 (d, 1 H) 9,99 (s, 1H).

EJEMPLO 173: 2-(2,4-Difluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapa 1: 2-(2,4-Difluorofenilamino)nicotinato de metilo

Se calentaron éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,4 g, 2,58 mmol) y 2,4-difluoroanilina (0,310 ml, 3,09 mmol) mediante irradiación de microondas a 130 °C durante 20 min. Se añadió un poco de DCM y la mezcla se lavó dos veces con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,554 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,95 (s, 3H) 6,76 (dd, 1 H) 6,84 - 6,95 (m, 2H) 8,26 (dd, 1 H) 8,34 - 8,46 (m, 2H)

10,19 (s a, 1H).

Etapla 2: Ácido 2-(2,4-difluorofenilamino)nicotínico

- 5 Se añadió lentamente hidróxido de litio (0,100 g, 4,19 mmol) a una solución de 2-(2,4-difluorofenilamino)nicotinato de metilo (0,554 g, 2,097 mmol) en THF (6 ml) y H₂O (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 4 con HCl 2 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,455 g del compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,92 (dd, 1 H) 7,04 - 7,14 (m, 1H) 7,34 (ddd; 1 H) 8,27 (dd, 1 H) 8,39 (dd, 1H) 8,46 (td, 1 H) 10,47 (s, 1H) 13,69 (s a, 1H).

Etapla 3: 2-(2,4-Difluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

- 15 Se agitaron ácido 2-(2,4-difluorofenilamino)nicotínico (0,050 g, 0,200 mmol), 1,1'-dimetilpropargilamina (0,023 ml, 0,220 mmol), HOBt (0,030 g, 0,220 mmol), EDCI (0,042 g, 0,220 mmol) y DIPEA (0,038 ml, 0,220 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,017 g del compuesto del título.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,78 (s, 6H) 2,43 (s, 1H) 6,16 (s a, 1 H) 6,72 (dd, 1 H) 6,80 - 6,94 (m, 2H) 7,67 (dd, 1H) 8,13 8,23 (m, 1 H) 8,29 (dd, 1H) 10,23 (s a, 1H).

EJEMPLO 174: 2-(2,4-Difluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

- 25 Se agitaron ácido 2-(2,4-difluorofenilamino)nicotínico (0,050 g, 0,200 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,029 g, 0,220 mmol), HOBt (0,030 g, 0,220 mmol), EDCI (0,042 g, 0,220 mmol) y DIPEA (0,073 ml, 0,420 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,025 g del compuesto del título.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (t, 3 H) 1,77 (s, 3H) 1,94 (dc, 1 H) 2,17 - 2,31 (m, 1 H) 2,44 (s, 1H) 6,12 (s a, 1 H) 6,72 (dd, 1 H) 6,81 - 6,93 (m, 2H) 7,67 (dd, 1 H) 8,15 - 8,25 (m, 1 H) 8,29 (dd, 1H) 10,20 (s a, 1H).

EJEMPLO 175: 5-Fluoro-2-(3-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

35 Etapa 1: 5-Fluoro-2-(3-fluorofenilamino)nicotinato de metilo

- Se calentaron 2,5-difluoronicotinato de metilo (1,0 g, 5,78 mmol) y 3-fluoroanilina (0,555 ml, 5,78 mmol) mediante irradiación de microondas a 150 °C durante 1 h. Se añadió un poco de DCM y la mezcla se lavó dos veces con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,180 g del compuesto del título.
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,96 (s, 3 H) 6,67 - 6,81 (m, 1 H) 7,18 - 7,30 (m, 2 H) 7,64 - 7,81 (m, 1 H) 8,00 (dd, 1H) 8,31 (d, 1H) 10,16 (s a, 1H).

45 Etapa 2: Ácido 5-fluoro-2-(3-fluorofenilamino)nicotínico

- Se añadió lentamente hidróxido de litio (0,033 g, 1,362 mmol) a una solución de 5-fluoro-2-(3-fluorofenilamino)nicotinato de metilo (0,18 g, 0,681 mmol) en THF (4 ml) y H₂O (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 4 con HCl 2 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,159 g del compuesto del título.
- 50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,82 (dddd, 1 H) 7,23 - 7,39 (m, 2H) 7,86 (dt, 1 H) 8,12 (dd, 1H) 8,50 (d, 1 H) 10,47 (s, 1H).

55 Etapa 3: 5-Fluoro-2-(3-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

- Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(3-fluorofenilamino)nicotínico (0,040 g, 0,160 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,019 ml, 0,176 mmol), HOBt (0,024 g, 0,176 mmol), EDCI (0,034 g, 0,176 mmol) y DIPEA (0,031 ml, 0,176 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,018 g del compuesto del título.
- 60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,77 (s, 6H) 2,44 (s, 1H) 6,11 (s a, 1 H) 6,65 - 6,74 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2H) 7,45 (dd, 1 H) 7,66 - 7,74 (m, 1H) 8,24 (d, 1 H) 10,26 (s, 1H).

EJEMPLO 176: 5-Fluoro-2-(3-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

- 65 Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(3-fluorofenilamino)nicotínico (0,050 g, 0,200 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-

pentina (0,029 g, 0,220 mmol), HOBt (0,030 g, 0,220 mmol), EDCI (0,042 g, 0,220 mmol) y DIPEA (0,073 ml, 0,420 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,027 g del compuesto del título.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3H) 1,93 (dc, 1 H) 2,11 - 2,26 (m, 1 H) 2,46 (s, 1H) 6,06 (s a, 1 H) 6,64 - 6,74 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2H) 7,44 (dd, 1 H) 7,65 - 7,74 (m, 1H) 8,24 (d, 1 H) 10,22 (s, 1H).

EJEMPLO 177: 5-Cloro-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

- 10 Se agitaron ácido 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutilamino)nicotínico (0,05 g, 0,190 mmol), HCl de 3-mino-3-metil-1-pentina (0,031 g, 0,228 mmol), HOBt (0,008 g, 0,06 mmol), EDCI (0,044 g, 0,228 mmol) y DIPEA (0,066 ml, 0,381 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con NaOH 1 M y agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,055 g del compuesto del título.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,07 (t, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 1,91 (m, 1 H) 2,08 - 2,23 (m, 1 H) 2,45 (s, 1 H) 2,46 - 2,61 (m, 2 H) 2,91 - 3,15 (m, 2 H) 4,24 - 4,44 (m, 1H) 5,97 (s a, 1H) 7,50 (d, 1H) 8,16 (d, 1H) 8,24 (d, 1H).

EJEMPLO 178: 2-(3-Cianofenilamino)-5-fluoro-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

- 20 Se agitaron ácido 2-(3-cianofenilamino)-5-fluoronicotínico (0,025 g, 0,097 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,014 g, 0,107 mmol), HOBt (0,014 g, 0,107 mmol), EDCI (0,020 g, 0,107 mmol) y DIPEA (0,036 ml, 0,204 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,009 g del compuesto del título.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,76 (s, 3 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 2,14 - 2,26 (m, 1 H) 2,47 (s, 1H) 6,09 (s a, 1 H) 7,21 - 7,29 (m, 1 H) 7,37 (t, 1 H) 7,47 (dd, 1H) 7,67 (ddd, 1 H) 8,20 - 8,31 (m, 2 H) 10,42 (s, 1H).

EJEMPLO 179: 2-(2-Fluoro-5-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

30 Etapa 1: 2-(2-Fluoro-5-metoxifenilamino)nicotinato de metilo

Se calentaron éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,3 g, 1,934 mmol) y 2-fluoro-5-metoxianilina (0,278 ml, 2,321 mmol) mediante irradiación de microondas a 130 °C durante 20 min. Se añadió un poco de DCM y la mezcla se lavó dos veces con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por trituración con éter dietílico. Se obtuvieron 0,324 g del compuesto del título.

- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,82 (s, 3 H) 3,95 (s, 3H) 6,49 (dt, 1 H) 6,78 (dd, 1 H) 7,03 (dd, 1 H) 8,27 (dd, 1 H) 8,33 (dd, 1 H) 8,42 (dd, 1H) 10,42 (s a, 1H).

40 Etapa 2: Ácido 2-(2-fluoro-5-metoxifenilamino)nicotínico

Se añadió lentamente hidróxido de litio (0,056 g, 2,346 mmol) a una solución de 2-(2-fluoro-5-metoxifenilamino)nicotinato de metilo (0,324 g, 1,173 mmol) en THF (4 ml) y H₂O (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó en primer lugar a temperatura ambiente durante 2 h y después a 40 °C durante 1,5 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 4 con HCl 2 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,290 g del compuesto del título.

- 45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,75 (s, 3H) 6,56 (dt, 1 H) 6,95 (dd, 1 H) 7,18 (dd, 1 H) 8,25 - 8,35 (m, 2H) 8,46 (dd, 1H) 10,76 (s a, 1H).

50 Etapa 3: 2-(2-Fluoro-5-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(2-fluoro-5-metoxifenilamino)nicotínico (0,050 g, 0,191 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,022 ml, 0,210 mmol), HOBt (0,028 g, 0,210 mmol), EDCI (0,040 g, 0,210 mmol) y DIPEA (0,037 ml, 0,210 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,020 g del compuesto del título.

- 55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,78 (s, 6H) 2,42 (s, 1 H) 3,80 (s, 3H) 6,16 (s a, 1H) 6,47 (dt, 1 H) 6,74 (dd, 1 H) 7,00 (dd, 1 H) 7,68 (dd, 1 H) 8,11 (dd, 1 H) 8,34 (dd, 1H) 10,39 (s a, 1H).

60 EJEMPLO 180: 2-(2-Fluoro-5-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(2-fluoro-5-metoxifenilamino)nicotínico (0,050 g, 0,191 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,028 g, 0,210 mmol), HOBt (0,028 g, 0,210 mmol), EDCI (0,040 g, 0,210 mmol) y DIPEA (0,070 ml, 0,400 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,021 g del compuesto del título.

- 65

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,07 (t, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 1,83 - 1,99 (m, 1 H) 2,14 - 2,33 (m, 1 H) 2,43 (s, 1 H) 3,80 (s, 3H) 6,12 (s a, 1H) 6,47 (dt, 1 H) 6,74 (dd, 1 H) 7,00 (dd, 1 H) 7,68 (dd, 1 H) 8,12 (dd, 1 H) 8,34 (dd, 1H) 10,36 (s a, 1H).

5 EJEMPLO 181: 2-(3-Ciano-4-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapas 1: 2-(3-Ciano-4-fluorofenilamino)nicotinato de metilo

10 Se calentaron éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,3 g, 1,934 mmol) y 3-ciano-4-fluoroanilina (0,253 ml, 2,321 mmol) mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 80 min. Se añadió un poco de DCM y la mezcla se lavó dos veces con H_2O . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,461 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,96 (s, 3H) 6,84 (dd, 1 H) 7,12 - 7,20 (m, 1H) 7,73 (ddd, 1 H) 8,28 (dd, 1 H) 8,33 (dd, 1 H) 8,41 (dd, 1 H) 10,34 (s, 1H).

Etapas 2: Ácido 2-(3-ciano-4-fluorofenilamino)nicotínico

20 Se añadió lentamente hidróxido de litio (0,081 g, 3,40 mmol) a una solución de 2-(3-ciano-4-fluorofenilamino)nicotinato de metilo (0,461 g, 1,700 mmol) en THF (6 ml) y H_2O (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase de agua se ajustó a 4 con HCl 2 M. El precipitado formado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de H_2O y se secó en el horno de vacío a 40 °C. Se obtuvieron 0,365 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,96 (dd, 1 H) 7,48 (t, 1H) 7,99 (ddd, 1 H) 8,28 (dd, 1 H) 8,38 (dd, 1 H) 8,43 (dd, 1 H) 10,52 (s, 1H) 13,80 (s a, 1H).

Etapas 3: 2-(3-Ciano-4-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

30 Se agitaron ácido 2-(3-ciano-4-fluorofenilamino)nicotínico (0,100 g, 0,389 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,045 ml, 0,428 mmol), HOBT (0,058 g, 0,428 mmol), EDCI (0,082 g, 0,428 mmol) y DIPEA (0,074 ml, 0,428 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na_2CO_3 1 M se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,068 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,78 (s, 6H) 2,45 (s, 1H) 6,21 (s a, 1 H) 6,80 (dd, 1 H) 7,10 - 7,17 (m, 1 H) 7,67 - 7,73 (m, 2H) 8,32 (dd, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 10,68 (s, 1H).

EJEMPLO 182: 2-(3-Ciano-4-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

40 Se agitaron ácido 2-(3-ciano-4-fluorofenilamino)nicotínico (0,100 g, 0,389 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,052 g, 0,389 mmol), HOBT (0,058 g, 0,428 mmol), EDCI (0,082 g, 0,428 mmol) y DIPEA (0,142 ml, 0,816 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na_2CO_3 1 M, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,069 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,11 (t, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 1,90 - 2,01 (m, 1 H) 2,15 - 2,27 (m, 1 H) 2,47 (s, 1 H) 6,17 (s, 1H) 6,81 (dd, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 1 H) 7,66 - 7,74 (m, 2H) 8,32 (dd, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 10,64 (s, 1H).

EJEMPLO 183: 2-(3-Ciano-5-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Etapas 1: 2-(3-Ciano-5-fluorofenilamino)nicotinato de metilo

50 Se calentaron éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,3 g, 1,934 mmol) y 3-amino-5-fluorobenzonitrilo (0,316 g, 2,321 mmol) mediante irradiación de microondas a 140 °C durante 60 min. Se añadió un poco de DCM y la mezcla se lavó dos veces con H_2O . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,155 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,96 (s, 3H) 6,88 (dd, 1H) 6,99 (ddd, 1 H) 7,86 - 7,98 (m, 2H) 8,30 (dd, 1 H) 8,45 (dd, 1 H) 10,55 (s, 1H)

Etapas 2: Ácido 2-(3-ciano-5-fluorofenilamino)nicotínico

60 Se añadió lentamente hidróxido de litio (0,027 g, 1,143 mmol) a una solución de 2-(3-ciano-5-fluorofenilamino)nicotinato de metilo (0,155 g, 0,571 mmol) en THF (6 ml) y H_2O (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 4 con HCl 2 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,137 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,02 (dd, 1 H) 7,38 - 7,44 (m, 1 H) 8,07 (t, 1H) 8,15 (dt, 1 H) 8,31 (dd, 1 H) 8,49 (dd, 1 H) 10,77 (s, 1H).

Etapas 3: 2-(3-Ciano-5-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3-ciano-5-fluorofenilamino)nicotínico (0,137 g, 0,533 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,062 ml, 0,586 mmol), HOBt (0,079 g, 0,586 mmol), EDCI (0,112 g, 0,586 mmol) y DIPEA (0,102 ml, 0,586 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,115 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,78 (s, 6H) 2,45 (s, 1H) 6,22 (s a, 1 H) 6,84 (dd, 1H) 6,95 (ddd, 1H) 7,72 (dd, 1H) 7,85 (dt, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 8,39 (dd, 1 H) 10,89 (s, 1H).

EJEMPLO 184: 2-(3-Fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3-fluorofenilamino)nicotínico (0,200 g, 0,861 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,127 g, 0,947 mmol), HOBt (0,128 g, 0,947 mmol), EDCI (0,182 g, 0,947 mmol) y DIPEA (0,315 ml, 1,809 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,165 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3H) 1,93 (dc, 1 H) 2,14 - 2,26 (m, 1 H) 2,45 (s, 1H) 6,11 (s a, 1 H) 6,64 - 6,79 (m, 2 H) 7,18 - 7,29 (m, 2H) 7,67 (dd, 1 H) 7,73 - 7,81 (m, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 10,46 (s, 1H).

EJEMPLO 185: 2-(2-Fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(2-fluorofenilamino)nicotínico (0,200 g, 0,861 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,127 g, 0,947 mmol), HOBt (0,128 g, 0,947 mmol), EDCI (0,182 g, 0,947 mmol) y DIPEA (0,315 ml, 1,809 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,140 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (t, 3 H) 1,77 (s, 3H) 1,94 (dc, 1 H) 2,18 - 2,31 (m, 1 H) 2,44 (s, 1H) 6,11 (s.a., 1 H) 6,73 (dd, 1 H) 6,89 - 7,02 (m, 1 H) 7,05 - 7,17 (m, 2H) 7,68 (dd, 1 H) 8,28 - 8,41 (m, 2H) 10,30 (s a, 1H).

EJEMPLO 186: 2-(3,5-Difluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3,5-difluorofenilamino)nicotínico (0,100 g, 0,400 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,053 g, 0,400 mmol), HOBt (0,059 g, 0,440 mmol), EDCI (0,084 g, 0,440 mmol) y DIPEA (0,146 ml, 0,839 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,064 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3H) 1,93 (dc, 1 H) 2,14 - 2,26 (m, 1 H) 2,46 (s, 1H) 6,13 (s a, 1 H) 6,43 (tt, 1 H) 6,79 (dd, 1 H) 7,30 - 7,41 (m, 2H) 7,69 (dd, 1 H) 8,37 (dd, 1 H) 10,62 (s, 1H).

EJEMPLO 187: 2-(3-Ciano-5-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3-ciano-5-fluorofenilamino)nicotínico (0,050 g, 0,194 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,026 g, 0,194 mmol), HOBt (0,029 g, 0,214 mmol), EDCI (0,041 g, 0,214 mmol) y DIPEA (0,071 ml, 0,408 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,032 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,76 (s, 3 H) 1,88 - 2,02 (m, 1 H) 2,14 - 2,26 (m, 1 H) 2,46 (s, 1 H) 6,17 (s, 1 H) 6,85 (dd, 1 H) 6,91 - 6,99 (m, 1 H) 7,72 (dd, 1H) 7,85 (dt, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 8,39 (dd, 1 H) 10,86 (s, 1H).

EJEMPLO 188: 2-(2-Cloro-5-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**Etapas 1: Ácido 2-(2-cloro-5-metoxifenilamino)nicotínico**

Se calentaron éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,3 g, 1,934 mmol), clorhidrato de 6-cloro-m-anisidina (0,610 g, 3,87 mmol) y trietilamina (0,539 ml, 3,87 mmol) mediante irradiación de microondas a 130 °C durante 80 min. Se añadieron 0,539 ml (3,87 mmol) de trietilamina y la mezcla se irradió durante 60 min más a 130 °C. Se añadió un poco de DCM y la mezcla se lavó dos veces con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar una mezcla del producto deseado y su éster metílico (97 mg). Se añadió hidróxido de litio (0,013 g, 0,553 mmol) a esta mezcla en THF (4 ml) y H₂O (2 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se evaporó THF. Se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 4 con HCl 2 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,067 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,77 (s, 3H) 6,64 (dd, 1 H) 6,98 (dd, 1H) 7,40 (d, 1 H) 8,31 (dd, 1 H) 8,41 - 8,54 (m, 2 H) 10,87 (s, 1H).

Etapas 2: 2-(2-Cloro-5-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(2-cloro-5-metoxifenilamino)nicotínico (0,034 g, 0,122 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,013 ml, 0,122 mmol), HOBt (0,018 g, 0,134 mmol), EDCI (0,026 g, 0,134 mmol) y DIPEA (0,045 ml, 0,256 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron 0,013 ml (0,122 mmol) de 1,1-dimetilpropargilamina y 0,022 ml (0,128 mmol) de DIPEA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,009 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,79 (s, 6H) 2,42 (s, 1 H) 3,82 (s, 3H) 6,15 (s a, 1 H) 6,52 (dd, 1 H) 6,77 (dd, 1H) 7,29 (m, 1 H) 7,70 (dd, 1H) 8,24 (d, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 10,34 (s, 1H).

EJEMPLO 189: 2-(2-Cloro-5-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(2-cloro-5-metoxifenilamino)nicotínico (0,034 g, 0,122 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,016 g, 0,122 mmol), HOBt (0,018 g, 0,134 mmol), EDCI (0,026 g, 0,134 mmol) y DIPEA (0,045 ml, 0,256 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,018 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,07 (t, 3 H) 1,78 (s, 3H) 1,93 (dc, 1 H) 2,21 - 2,34 (m, 1 H) 2,43 (s, 1 H) 3,81 (s, 3H) 6,10 (s a, 1 H) 6,51 (dd, 1 H) 6,77 (dd, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 7,70 (dd, 1H) 8,24 (d, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 10,31 (s, 1H).

EJEMPLO 190: N-(3-Metilpent-1-in-3-il)-2-(fenilamino)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(fenilamino)nicotínico (0,100 g, 0,467 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,062 g, 0,467 mmol), HOBt (0,069 g, 0,513 mmol), EDCI (0,098 g, 0,513 mmol) y DIPEA (0,171 ml, 0,980 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,051 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3H) 1,93 (dc, 1 H) 2,13 - 2,27 (m, 1 H) 2,44 (s, 1H) 6,09 (s a, 1 H) 6,68 (dd, 1 H) 7,02 (tt, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,57 - 7,71 (m, 3H) 8,31 (dd, 1 H) 10,25 (s, 1H).

EJEMPLO 191: 2-(4,4-Difluorociclohexilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(4,4-difluorociclohexilamino)nicotínico (0,100 g, 0,390 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,057 g, 0,429 mmol), HOBt (0,058 g, 0,429 mmol), EDCI (0,082 g, 0,429 mmol) y DIPEA (0,143 ml, 0,820 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,082 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,06 (t, 3 H) 1,60 - 1,79 (m, 5 H) 1,79 - 2,03 (m, 3 H) 2,03 - 2,27 (m, 5 H) 2,42 (s, 1H) 4,05 - 4,24 (m, 1H) 5,98 (s a, 1 H) 6,48 (dd, 1 H) 7,45 - 7,61 (m, 1H) 8,06 (d, 1 H) 8,20 (dd, 1H).

EJEMPLO 192: 2-(3-Cloro-4-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3-cloro-4-metoxifenilamino)nicotínico (0,150 g, 0,538 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,072 g, 0,538 mmol), HOBt (0,080 g, 0,592 mmol), EDCI (0,113 g, 0,592 mmol) y DIPEA (0,197 ml, 1,130 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,084 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,87 - 1,99 (m, 1 H) 2,13 - 2,25 (m, 1 H) 2,45 (s, 1H) 3,88 (s, 3H) 6,10 (s a, 1 H) 6,67 (dd, 1H) 6,89 (d, 1 H) 7,43 (dd, 1 H) 7,64 (dd, 1H) 7,80 (d, 1 H) 8,29 (dd, 1 H) 10,21 (s, 1H).

EJEMPLO 193: 2-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**Etapas 1: 2-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)nicotinato de metilo**

Se calentaron éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,3 g, 1,934 mmol) y 4-fluoro-3-metoxianilina (0,273 g, 1,934 mmol) mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 30 min. Se añadió un poco de DCM y la mezcla se lavó dos veces con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,442 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 3,94 (s, 3H) 6,72 (dd, 1 H) 7,03 (dd, 1H) 7,14 (ddd, 1 H) 7,46 (dd, 1 H) 8,24 (dd, 1 H) 8,36 (dd, 1H) 10,10 (s a, 1H).

Etapas 2: Ácido 2-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)nicotínico

Se añadió lentamente hidróxido de litio (0,073 g, 3,06 mmol) a una solución de 2-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)nicotinato de metilo (0,422 g, 1,528 mmol) en THF (6 ml) y H₂O (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 4 con HCl 2 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,312 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,85 (s, 3H) 6,86 (dd, 1 H) 7,13 (dd, 1H) 7,27 (ddd, 1 H) 7,54 (dd, 1 H) 8,24 (dd, 1 H) 8,37 (dd, 1H) 10,52 (s a, 1H).

Etapas 3: 2-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)nicotínico (0,100 g, 0,381 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina (0,040 ml, 0,381 mmol), HOBt (0,057 g, 0,419 mmol), EDCI (0,080 g, 0,419 mmol) y DIPEA (0,073 ml, 0,419 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,062 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,77 (s, 6H) 2,44 (s, 1 H) 3,90 (s, 3H) 6,15 (s a, 1 H) 6,69 (dd, 1 H) 6,94 - 7,08 (m, 1H) 7,19 (ddd, 1 H) 7,35 (dd, 1 H) 7,65 (dd, 1 H) 8,30 (dd, 1 H) 10,32 (s, 1H).

EJEMPLO 194: 2-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)nicotínico (0,100 g, 0,381 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,051 g, 0,381 mmol), HOBt (0,057 g, 0,419 mmol), EDCI (0,080 g, 0,419 mmol) y DIPEA (0,139 ml, 0,801 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,080 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,86 - 2,02 (m, 1 H) 2,11 - 2,26 (m, 1 H) 2,45 (s, 1 H) 3,90 (s, 3H) 6,11 (s a, 1 H) 6,69 (dd, 1 H) 7,01 (dd, 1H) 7,18 (ddd, 1 H) 7,36 (dd, 1 H) 7,66 (dd, 1 H) 8,30 (dd, 1 H) 10,28 (s, 1H).

EJEMPLO 195: 2-(3,4-Difluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(3,4-difluorofenilamino)nicotínico (0,100 g, 0,400 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,053 g, 0,400 mmol), HOBt (0,059 g, 0,440 mmol), EDCI (0,084 g, 0,440 mmol) y DIPEA (0,146 ml, 0,839 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,083 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3H) 1,93 (dc, 1 H) 2,12 - 2,26 (m, 1 H) 2,45 (s, 1H) 6,12 (s a, 1 H) 6,73 (dd, 1H) 7,07 (dt, 1H) 7,18 (dddd, 1 H) 7,67 (dd, 1H) 7,86 (ddd, 1 H) 8,32 (dd, 1 H) 10,42 (s, 1H).

EJEMPLO 196: 2-(4-Cloro-3-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida**Etapas 1: 2-(4-Cloro-3-metoxifenilamino)nicotinato de metilo**

Se calentaron éster metílico del ácido 2-fluoronicotínico (0,3 g, 1,934 mmol) y 4-cloro-3-metoxianilina (0,305 g, 1,934 mmol) mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 min. Se añadió un poco de DCM y la mezcla se lavó dos veces con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,464 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,93 (s, 3 H) 3,94 (s, 3H) 6,75 (dd, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,27 - 7,30 (m, 1H) 7,53 (d, 1 H) 8,25 (dd, 1 H) 8,39 (dd, 1 H) 10,24 (s, 1H).

Etapas 2: Ácido 2-(4-cloro-3-metoxifenilamino)nicotínico

Se añadió lentamente hidróxido de litio (0,076 g, 3,17 mmol) a una solución de 2-(4-cloro-3-metoxifenilamino)nicotinato de metilo (0,464 g, 1,585 mmol) en THF (6 ml) y H₂O (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se evaporó THF, se añadió un poco de agua y la mezcla se extrajo una vez con DCM. El pH de la fase acuosa se ajustó a 4 con HCl 2 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,390 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,87 (s, 3H) 6,91 (dd, 1 H) 7,30 - 7,34 (m, 1 H) 7,35 - 7,41 (m, 1H) 7,59 (d, 1 H) 8,27 (dd, 1 H) 8,42 (dd, 1 H) 10,51 (s, 1H) 13,65 (s a, 1H).

Etapas 3: 2-(4-Cloro-3-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida

Se agitaron ácido 2-(4-cloro-3-metoxifenilamino)nicotínico (0,070 g, 0,251 mmol), 1,1-dimetilpropargilamina

(0,026 ml, 0,251 mmol), HOBT (0,037 g, 0,276 mmol), EDCI (0,053 g, 0,276 mmol) y DIPEA (0,092 ml, 0,527 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,049 g del compuesto del título.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,77 (s, 6H) 2,44 (s, 1 H) 3,92 (s, 3H) 6,16 (s a, 1 H) 6,72 (dd, 1 H) 7,26 - 7,28 (m, 2 H) 7,41 (d, 1 H) 7,67 (dd, 1 H) 8,33 (dd, 1 H) 10,46 (s, 1H).

EJEMPLO 197: 2-(4-Cloro-3-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

- 10 Se agitaron ácido 2-(4-cloro-3-metoxifenilamino)nicotínico (0,070 g, 0,251 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-metil-1-pentina (0,034 g, 0,251 mmol), HOBT (0,037 g, 0,276 mmol), EDCI (0,053 g, 0,276 mmol) y DIPEA (0,092 ml, 0,527 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió un poco de DCM y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,080 g del compuesto del título.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,86 - 2,00 (m, 1 H) 2,13 - 2,26 (m, 1 H) 2,46 (s, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 6,11 (s, 1 H) 6,72 (dd, 1 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H) 7,41 (t, 1 H) 7,67 (dd, 1 H) 8,33 (dd, 1 H) 10,42 (s, 1H)

EJEMPLO 198: 2-(4-Fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida

- 20 Se disolvió ácido 2-(4-fluorofenilamino)nicotínico (400 mg, 1,723 mmol) en DCM (15 ml). Se añadieron EDCI (396 mg, 2,067 mmol), HOBT (69,8 mg, 0,517 mmol), DIPEA (1,200 ml, 6,89 mmol) y HCl de 3-amino-3-metil-1-pentina (276 mg, 2,067 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se evaporó a sequedad. La cromatografía ultrarrápida dio 255 mg del compuesto del título.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,93 (m, 1 H) 2,10 - 2,27 (m, 1 H) 2,45 (s, 1H) 6,10 (s a, 1 H) 6,68 (dd, 1 H) 6,96 - 7,05 (m, 2H) 7,59 (dd, 2H) 7,65 (dd, 1 H) 8,28 (dd, 1 H) 10,24 (s, 1H).

Como ya se ha mencionado anteriormente en este documento, los compuestos de fórmula I muestran propiedades farmacológicas interesantes, concretamente muestran actividad de TRPA1. Dicha actividad se demuestra con el ensayo farmacológico presentado a continuación.

EXPERIMENTO 1: Determinación de la actividad de TRPA1 *in vitro*

Los ejemplos ilustrativos de la presente descripción se exploraron para la actividad de TRPA1 de acuerdo con un procedimiento descrito en Wei et al., *Anesthesiology* 111 (2009) 147-154. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Antagonismo de TRPA1 *in vitro*.

Compuesto de ejemplo	CI50 (μM)	Compuesto de ejemplo	CI50 (μM)	Compuesto de ejemplo	CI50 (μM)	Compuesto de ejemplo	CI50 (μM)
1	1,9	51	2,2	101	11,9	151	0,5
2	0,3	52	1,2	102	0,3	152	2,4
3	1,1	53	1,9	103	1,8	153	10,4
4	4,7	54	1,2	104	1,7	154	7,1
5	5,1	55	1,7	105	0,7	155	0,8
6	11,8	56	1,6	106	1,3	156	1,6
7	2,9	57	4,7	107	3,7	157	0,7
8	13,0	58	1,1	108	5,0	158	4,0
9	11,2	59	2,3	109	5,1	159	11,4
10	1,5	60	1,8	110	12,0	160	1,4
11	3,7	61	0,8	111	2,4	161	1,3
12	0,5	62	0,4	112	3,4	162	3,7
13	0,8	63	3,1	113	7,2	163	0,1
14	1,2	64	1,5	114	4,3	164	0,1
15	3,0	65	4,9	115	4,8	165	4,0
16	10,8	66	0,9	116	1,6	166	0,6
17	1,2	67	5,5	117	2,3	167	3,2
18	0,3	68	1,1	118	12,9	168	0,8
19	0,5	69	0,3	119	18,7	169	34,8
20	1,4	70	0,7	120	8,3	170	4,9
21	5,2	71	0,7	121	1,1	171	0,3
22	7,2	72	0,5	122	4,8	172	0,3
23	0,1	73	2,2	123	3,8	173	1,9
24	1,3	74	7,0	124	0,5	174	0,4
25	3,0	75	0,7	125	4,6	175	0,9
26	3,3	76	4,7	126	8,0	176	0,3

Compuesto de ejemplo	CI50 (μM)	Compuesto de ejemplo	CI50 (μM)	Compuesto de ejemplo	CI50 (μM)	Compuesto de ejemplo	CI50 (μM)
27	0,7	77	0,9	127	4,4	177	0,3
28	1,2	78	0,8	128	1,1	178	0,9
29	0,4	79	1,8	129	0,7	179	10,8
30	0,3	80	1,3	130	2,1	180	1,4
31	2,6	81	1,3	131	1,4	181	2,7
32	3,8	82	5,4	132	13,8	182	0,5
33	3,0	83	2,9	133	5,9	183	1,4
34	0,5	84	7,5	134	4,3	184	0,2
35	0,5	85	13,2	135	5,0	185	0,5
36	4,2	86	2,2	136	8,7	186	0,2
37	3,2	87	0,6	137	9,9	187	0,4
38	2,5	88	14,2	138	12,0	188	16,7
39	0,6	89	8,6	139	0,3	189	3,0
40	2,9	90	4,8	140	5,5	190	0,4
41	0,5	91	7,0	141	0,3	191	0,6
42	0,5	92	12,3	142	5,8	192	0,7
43	1,0	93	11,4	143	3,8	193	11,1
44	1,3	94	1,8	144	2,6	194	1,6
45	2,0	95	5,6	145	3,3	195	0,1
46	0,5	96	3,7	146	5,9	196	3,2
47	0,5	97	14,0	147	5,2	197	0,7
48	5,7	98	5,3	148	14,9	198	0,2
49	1,1	99	0,8	149	0,5		
50	5,8	100	6,6	150	1,9		

Los efectos *in vivo* de los compuestos de fórmula I pueden demostrarse con la medición de la alodinia mecánica inducida por adyuvante completo de Freund (CFA) en ratas usando el ensayo de filamento de von Frey.

- 5 La hipersensibilidad mecánica inducida por adyuvante completo de Freund (CFA) en ratas (da Costa et al., Pain, 2010, vol. 148, 431-437; Petrus et al., Molecular Pain, 2007, vol. 3, 40) se mide usando filamentos de von Frey de 0,07 g a 26 g. Se cuantifica un umbral de respuesta del 50 % (g) a estímulos táctiles suaves usando el paradigma de arriba y abajo (Dixon, Ann Rev Pharmacol Toxicol, 1980, vol. 20, 441-462; Chaplan et al., Journal of Neuroscience Methods, 1994, vol. 53, 55-63). El umbral nociceptivo mecánico se determina antes de la administración de sustancias (umbral de nivel basal, día 0), 2 días después de inyección de CFA (25 μg, i.pl.) y posteriormente
- 10 después de la administración del compuesto experimental en el día 2. En ensayo se realiza durante la parte de luz del ciclo circadiano (entre las 06:00-18:00 h). Las ratas se colocan en la cámara de observación con un fondo de malla metálica que permite acceso completo a las patas. Se permite la habituación hasta que cesa la exploración de la cámara y las actividades principales de aseo, es decir, aprox. de 10 a 15 min. El área ensayada es la pata posterior derecha en la zona plantar intermedia. El ensayo se inicia con el filamento de von Frey de 4 g presentado perpendicular a la superficie plantar con suficiente fuerza para causar una ligera deformación contra la pata, y se mantiene durante aproximadamente 8 s. Se anota una respuesta positiva si la pata se retira abruptamente y/o se
- 15 retira con miedo inmediatamente después de retirar el filamento. Los estímulos táctiles se aplican de un modo consecutivo, ya sea de forma ascendente o descendente. En ausencia de respuesta de retirada de la pata (respuesta negativa) al filamento seleccionado inicialmente, se presente un estímulo más fuerte; en el caso de retirada de la pata, se elige el siguiente estímulo más débil. El umbral del 50 % se determina por recuento de los 6 puntos de datos críticos de acuerdo con Dixon (1980); todas las respuestas se anotan y el recuento de estos puntos de datos críticos se inicia una vez se ha cruzado por primera vez el umbral de respuesta. El patrón resultante de
- 20 respuestas se tabula del siguiente modo X = respuesta positiva, 0 = respuesta negativa y el umbral de respuesta del 50 % se interpola usando la fórmula
- 25

$$\text{umbral g del 50 \%} = (10^{(X_f + k\delta)}) / 10,000$$

- 30 X_f = valor (log) del filamento de von Frey final usado, k = valor tabular (Dixon 1980, Chaplan et al. 1994) para el patrón de respuestas positivas/negativas, δ = diferencia media (log) entre estímulos. Basándose en los valores umbral se calcula el siguiente parámetro

$$\% \text{ de reversión} = (\text{umbral después del compuesto} - \text{umbral después de CFA}) / (\text{umbral del nivel basal} - \text{umbral después de CFA}) * 100 \%$$

- 35 En el ajuste de dosificación repetida, el ensayo de alodinia táctil se inicia desde el 1 día después de CFA hasta 3 días después de CFA. De este modo, el día 1 representa el efecto agudo del compuesto experimental, y los días 2 y 3 indican el efecto de la dosificación repetida del compuesto experimental.

Los compuestos de fórmula I muestran antagonismo del TRPA1. La presente descripción, por tanto, proporciona compuestos para su uso como medicamento. También se proporcionan compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos, afecciones o enfermedades mediadas por la actividad del receptor TRPA1. Además, se describe un método para el tratamiento de trastornos, afecciones o enfermedades mediadas por la actividad del receptor TRPA1.

5 En dicho método se administra una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I a un mamífero, tal como un ser humano, que necesita dicho tratamiento. También se proporciona el uso de los compuestos de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos, afecciones o enfermedades mediadas por la actividad del receptor TRPA1.

10 En una realización de la invención, el trastorno, afección o enfermedad mediada por la actividad del receptor TRPA1 mencionada anteriormente es asma, tos, alodinia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), irritación por gas lacrimógeno, dolor en polineuropatía diabética, dolor inducido por privación del sueño, alodinia inducida por privación del sueño, inflamación neurogénica, fibromialgia, prurito en diabetes, prurito inducido por fármacos, prurito inducido por picadura de insectos, picor, pico neurogénico, picor neuropático, picor psicogénico, hipersensibilidad mecánica, migraña, dolor neuropático, dolor posapoplejía, dolor por lesión nerviosa, neuralgia posherpética, lumbalgia, dolor parkinsoniano, dolor posherpético, neuralgia del trigémino, neuropatía en diabetes, neuropatía inducida por agentes químicos ambientales, neuropatía en enfermedad de Parkinson, neuropatía inducida por alcohol, neuropatía y dolor inducidos por fármacos antineoplásicos, hipersensibilidad al frío inducida por fármacos antineoplásicos, neuropatía autonómica diabética, neuropatía autonómica cardiovascular, neuropatía autonómica gastrointestinal, polidipsia, polidipsia psicogénica, nicturia, vejiga hiperactiva, disfunción eréctil, insuficiencia sudomotora, cefalea primaria, dolor dental, hipersensibilidad dental al frío, dolor de oídos, dolor de ojos, dolor inducido por lesión en la médula espinal, dolor posapoplejía, dolor por pancreatitis, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor gástrico, dolor abdominal, dolor y alodinia inducidos por lesión de quemadura, dolor central, dolor celíaco, dolor por frío, hipersensibilidad al frío, dolor inducido por congelación, dolor de parto, dolor musculoesquelético, náuseas, vómitos, náuseas y vómitos inducidos por fármacos, dolor y alodinia inducidos por radiación, dolor posoperatorio resistente a opioides, dolor agudo, dolor inducido por picadura de insecto, urticaria, cefalea por resaca, síncope neurocardiogénico, diabetes, sepsis severa, choque séptico, disfunción cognitiva inducida por sepsis, disfunción cognitiva después de sepsis severa, disfunción cognitiva inducida por apoplejía, disfunción cognitiva, epilepsia, esclerosis múltiple, enfermedades neurodegenerativas, delirios, lesión de la médula espinal, dolor de gota, astrogliosis, dolor inducido por acidosis, dolor inducido por acidosis metabólica, neuropatía inducida por acidosis, neuropatía inducida por acidosis metabólica, dermatitis alérgica por contacto o retinopatía diabética; por ejemplo, dolor neuropático, dolor en polineuropatía diabética, dolor posoperatorio, dolor del cáncer, migraña, asma, tos, dolor en osteoartritis, dolor en artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino o diabetes.

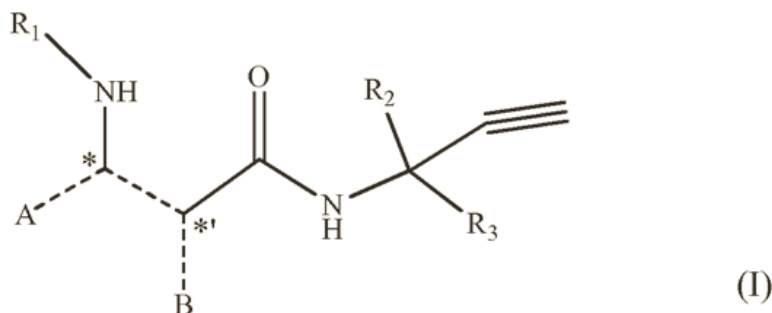
35 Los compuestos de la presente descripción pueden administrarse, por ejemplo, por vía enteral, por vía tópica o por vía parenteral mediante cualquier formulación farmacéutica útil para dicha administración y que comprende al menos un compuesto de fórmula I activo en cantidades farmacéuticamente aceptables y eficaces junto con diluyentes, vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. La fabricación de dichas formulaciones farmacéuticas es conocida en la técnica. La dosis terapéutica a administrarse a un sujeto que necesita el tratamiento variará dependiendo del compuesto que se está administrando, de la especie, de la edad y el género del sujeto que se está tratando, de la afección concreta que se está tratando, así como de la vía y método de administración, y se determina fácilmente por un experto en la materia. En consecuencia, la dosificación típica para administración oral es de 10 ng/kg a 100 mg/kg al día y para administración parenteral de 1 ng/kg a 10 mg/kg para un mamífero adulto.

45 Los compuestos de la presente descripción se administran al sujeto tal cual o en combinación con uno o más ingredientes activos diferentes, cada uno en su propia composición o algunos o todos los ingredientes activos combinados en una única composición, y/o excipientes farmacéuticos adecuados. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen excipientes y auxiliares de formulación usados convencionalmente, tales como cargas, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, disolventes, agentes formadores de gel, emulsionantes, estabilizantes, colorantes y/o conservantes.

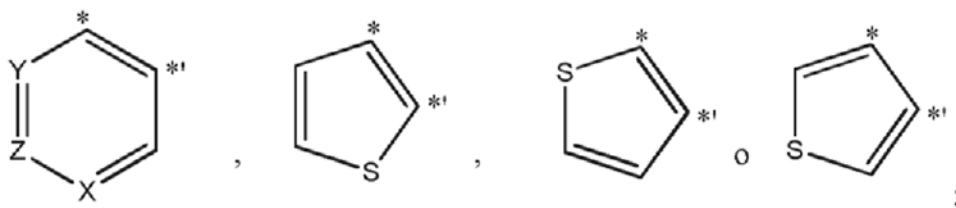
Los compuestos de la presente descripción se formulan en formas de dosificación usando métodos de fabricación farmacéutica habitualmente conocidos. Las formas de dosificación pueden ser, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, supositorios, emulsiones, suspensiones o soluciones. Dependiendo de la vía de administración y la forma galénica, la cantidad del ingrediente activo en una formulación típicamente puede variar entre un 0,01 % y un 100 % en peso.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I,



en la que A y B forman, junto con los átomos a los que están unidos,



en las que los átomos marcados con * y *' están enlazados al resto molecular precursor;

X es CR₅ o N;

Y es CR₆ o N;

Z es CR₄ o N, con la condición de que cuando Y o X es N, entonces Z no es N;

R₁ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-alquilo (C₁-C₆), heterociclilo, heterocicilil-alquilo (C₁-C₃), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃) o fenoxialquilo (C₁-C₆), en los que dicho cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo o fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₅), haloalquilo (C₁-C₅), alcoxi (C₁-C₅), cicloalquilo (C₃-C₆), CN, haloalcoxi (C₁-C₅), alquil (C₁-C₅)-S-, alquil (C₁-C₅)-(S=O)-, alquil (C₁-C₅)-(O=S=O)-, alquilamino (C₁-C₃) o di-alquilamino (C₁-C₃);

R₂ es alquilo (C₁-C₆);

R₃ es alquilo (C₁-C₆);

R₄ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquilamino (C₁-C₆), halo-alquilamino (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O), CN o heterociclilo;

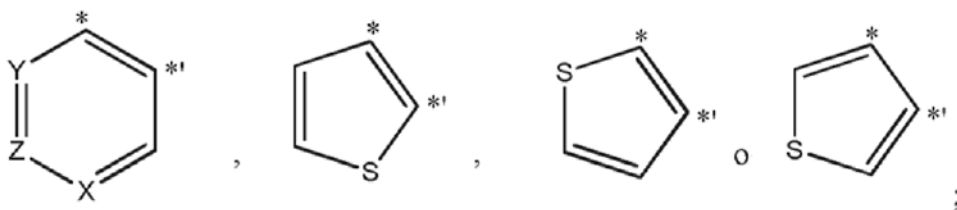
R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-(O=S=O)-, halo-alquil (C₁-C₆)-S-, halo-alquilamino (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O) o CN; y

R₆ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆) o halo-alquilo (C₁-C₆);

o R₁ y R₆ forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo heterocíclico saturado o insaturado condensado de 5 o 6 miembros que contiene, además del átomo de nitrógeno al que R₁ está unido, 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S, en el que dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C₁-C₂) o halógeno;

o R₄ y R₅ forman, junto con los átomos de carbono en el anillo a los que están unidos, un anillo carbocíclico condensado, saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros o un anillo heterocíclico condensado, saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en el que dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C₁-C₂) o halógeno; o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo; con la condición de que el compuesto no sea 2-(metilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida o N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A y B forman, junto con los átomos a los que están unidos,



X es CR₅ o N;

Y es CR₆ o N;

Z es CR₄ o N;

R₁ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), heterociclilo, heterocicliil-alquilo (C₁-C₃), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃) o fenoxialquilo (C₁-C₆), en los que dicho cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo o fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆) o CN;

R₂ es alquilo (C₁-C₆);

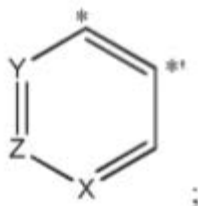
R₃ es alquilo (C₁-C₆);

R₄ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), CN o heterociclilo; R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S- o CN; y R₆ es H o halógeno;

o R₁ y R₆ forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo heterocíclico saturado o insaturado condensado de 5 o 6 miembros que contiene, además del átomo de nitrógeno al que R₁ está unido, 0 heteroátomos adicionales, en el que dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C₁-C₂);

o R₄ y R₅ forman, junto con los átomos de carbono en el anillo a los que están unidos, un anillo heterocíclico saturado condensado de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos que son O, en el que dicho anillo heterocíclico está sin sustituir.

3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que A y B forman, junto con los átomos a los que están unidos,



X es CR₅ o N;

Y es CR₆ o N;

Z es CR₄ o N;

R₁ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), heterociclilo, heterocicliil-alquilo (C₁-C₃), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃) o fenoxialquilo (C₁-C₆), en los que dicho cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo o fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₆);

R₂ es alquilo (C₁-C₆);

R₃ es alquilo (C₁-C₆);

R₄ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), CN o heterociclilo;

R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S- o CN; y

R₆ es H o halógeno;

o R₁ y R₆ forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo heterocíclico saturado o insaturado condensado de 5 o 6 miembros que contiene, además del átomo de nitrógeno al que R₁ está unido, 0 heteroátomos adicionales, en el que dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C₁-C₂);

o R₄ y R₅ forman, junto con los átomos de carbono en el anillo a los que están unidos, un anillo heterocíclico saturado condensado de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos que son O, en el que dicho anillo heterocíclico está sin sustituir.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es CR₅ o N;
Y es CR₆ o N;
Z es CR₄;
R₁ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆) o fenilo, en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₃);
R₂ es alquilo (C₁-C₃);
R₃ es alquilo (C₁-C₃);
R₄ es H, halógeno, alcoxi (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄);
10 R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquil (C₁-C₄)-S-; y
R₆ es H o halógeno.
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que
X es CR₅ o N;
15 Y es CR₆ o N;
Z es CR₄;
R₁ es, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) o fenilo, en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₃);
20 R₂ es alquilo (C₁-C₃);
R₃ es alquilo (C₁-C₃);
R₄ es H, halógeno, alcoxi (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄);
R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquil (C₁-C₄)-S-; y
R₆ es H o halógeno.
- 25 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que
X es CR₅;
Y es CR₆;
Z es CR₄;
30 R₁ es, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) o fenilo, en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₂) o alcoxi (C₁-C₂);
R₂ es alquilo (C₁-C₂);
R₃ es alquilo (C₁-C₂);
35 R₄ es H, halógeno, alcoxi (C₁-C₂) o haloalquilo (C₁-C₂);
R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₂), haloalcoxi (C₁-C₂) o alquil (C₁-C₂)-S-; y
R₆ es H o halógeno.
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que
40 X es CR₅;
Y es N;
Z es CR₄;
R₁ es, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) o fenilo, en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₂) o alcoxi (C₁-C₂);
45 R₂ es alquilo (C₁-C₂);
R₃ es alquilo (C₁-C₂);
R₄ es H, halógeno, alcoxi (C₁-C₂) o haloalquilo (C₁-C₂); y
R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₂), haloalcoxi (C₁-C₂) o alquil (C₁-C₂)-S-.
- 50 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que
X es CR₅ o N;
Y es CR₆ o N;
Z es CR₄;
55 R₁ es fenilo, en el que dicho fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₃);
R₂ es alquilo (C₁-C₃);
R₃ es alquilo (C₁-C₃);
R₄ es H, halógeno, alcoxi (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄);
60 R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquil (C₁-C₄)-S-; y
R₆ es H o halógeno.
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o 7 a 8, en el que
X es CR₅;
65 Y es N;
Z es CR₄;

R₁ es fenilo, en el que dicho fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₂) o alcoxi (C₁-C₂);

R₂ es alquilo (C₁-C₂);

R₃ es alquilo (C₁-C₂);

5 R₄ es H, halógeno, alcoxi (C₁-C₂) o haloalquilo (C₁-C₂); y

R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₂), haloalcoxi (C₁-C₂) o alquil (C₁-C₂)-S-.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X es CR₅, Y es N y Z es CR₄.

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X es CR₅, Y es CR₆ y Z es CR₄.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 5-fluoro-N (2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoro-propilamino)nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)nicotinamida, 5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida, 5-cloro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 5-cloro-2-(2,2-difluoroetilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-7-(3,3,3-trifluoropropilamino)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-carboxamida, 6-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida, 8-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carboxamida, 7-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-carboxamida, 2-(2,2-difluoroetilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(trifluoroetilamino)-4-(3,3,3-trifluoropropilamino)pirimidin-5-carboxamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropil-amino)benzamida, 4-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida, 5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzamida, 3-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, 3-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida, 2-(ciclobutilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-5-(trifluoro metil)benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)benzamida, 2-(2,2-difluoroetilamino)-5-fluoro-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(ciclobutilamino)-3-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-benzamida, 2-(ciclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(ciclobutilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 2-(ciclobutilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-cloro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-cloro-2-(ciclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)nicotinamida, 5-metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)benzamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)benzamida, 5-cloro-2-(2,2-difluoroetil-amino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)nicotinamida, 5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil-amino)-5-(trifluorometil)nicotinamida, 5-ciano-2-(ciclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 4-ciano-2-(ciclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-5-(trifluorometil)benzamida, 5-metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzamida, 5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)nicotinamida, 2-(butilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 5-bromo-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-2-(2-metoxietilamino)-benzamida, 5-cloro-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-2-(2-metoxietilamino)benzamida, N-(3-etilpent-1-in-3-il)-4,5-difluoro-2-(2-metoxietilamino)benzamida, N-(3-etilpent-1-in-3-il)-2-(2-metoxietilamino)-5-(trifluorometil)benzamida, N-(3-etilpent-1-in-3-il)-5-yodo-2-(2-metoxietilamino)benzamida, 2-(2-metoxietil-amino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(butilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 5-yodo-2-(2-metoxietilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 5-fluoro-2-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-fluoro-2-(isopentilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(2-(trifluorometoxi)etilamino)benzamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutilamino)benzamida, 3,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, 2-(2,2-difluoroetilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida, 2-(2,2-difluoropropilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3,3-difluoropropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida, 5-cloro-2-(2,2-difluoropropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-cloro-2-(3,3-difluoropropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(neopentilamino)benzamida, 4,5-difluoro-2-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida, 2-(butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 2-(etilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, 4,5-difluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, N-(3,5-dimetilhex-1-in-3-il)-4,5-difluoro-2-(isobutilamino)benzamida, N-(3,4-dimetilpent-1-in-3-il)-4,5-difluoro-2-(isobutilamino)benzamida, 4,5-difluoro-2-(isobutilamino)-N-(3-metilhex-1-in-3-il)benzamida, 4-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropil-amino)benzamida, N-(2-metil-but-3-in-2-il)-4-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, 4-metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, 4-metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometoxi)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, 5-metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, 5-metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(metiltilo)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropil-amino)benzamida, 2-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(neopentilamino)benzamida, 2-(terc-butilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 4-fluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 2-(metilamino)-N-(2-

metilbut-3-in-2-il)-4-(trifluorometil)-benzamida, 2-(metilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometoxi)-benzamida, 2-(ciclopropilamino)-4,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, N-(3,4-dimetilpent-1-in-3-il)-2-(etilamino)-4,5-difluorobenzamida, 2-(isobutilamino)-4,5-dimetoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 2-(2-metoxi-etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida, 2-(ciclopropil-amino)-4-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 2-(ciclopropilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 5-fluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 2-(isopropilamino)-5-metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 4-metil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzamida, 5-cloro-3-fluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 5-metoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutilamino)benzamida, 2-(3-metoxi-bencilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3-fluorobencilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)-6-(trifluorometil)nicotinamida, 2-(butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(*terc*-butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(butilamino)-5-fluoro-N-(3-metilpent-1-in-3-il)benzamida, 2-(etilamino)-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-5-fluorobenzamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-benzamida, 2-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)-nicotinamida, 2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)-nicotinamida, 2-(etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)-nicotinamida, 4-(*terc*-butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(trifluorometil)-pirimidin-5-carboxamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(*terc*-pentilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida, 4-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida, 2-(*terc*-butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)nicotinamida, 6-cloro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 6-cloro-2-(etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-fluoro-2-(isopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-morfolinonicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)-6-(trifluorometil)nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinamida, 2-(ciclopropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-6-(trifluorometil)nicotinamida, 2,3-dimetil-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-1H-indolo-7-carboxamida, N-(3-etilpent-1-in-3-il)-1H-indolo-7-carboxamida, N-(3-etilpent-1-in-3-il)-1,2,3,4-tetraidroquinolin-8-carboxamida, 2-(3-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(2-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(4,4-difluorociclohexilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-bromo-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)-benzamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ilamino)nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(propilamino)tiofeno-3-carboxamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(fenilamino)nicotinamida, 2-(*terc*-butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamida, 5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(fenilamino)nicotinamida, 2-(butilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)tiofeno-3-carboxamida, 2-(4-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-pirimidin-5-carboxamida, 2-(3,3-difluorociclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 3-((4-clorofenil)amino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)isonicotinamida, 2-(3,3-difluoropropilamino)-3,5-difluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida, 3-(isobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)tiofeno-2-carboxamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3-metilisotiazol-5-ilamino)nicotinamida, 5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(piridin-3-ilamino)nicotinamida, 5-cloro-2-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(6-ciclopentilpiridin-3-ilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(fenetilamino)nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(3-fenilpropilamino)nicotinamida, 5-fluoro-2-(3-(4-fluorofenoxi)propilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-fluoro-2-(2-(4-fluorofenoxi)etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-cloro-2-(3-etoxipropilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(2-*terc*-butoxietilamino)-5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-cloro-2-(2-etoxietilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-nicotinamida, 2-(3-fluoro-4-metilfenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3-cloro-4-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-nicotinamida, 2-(3,5-difluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-(difluorometil)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-nicotinamida, 5-bromo-2-(etilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-etoxi-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(propilamino)benzamida, 2-(*terc*-butilamino)-5-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-fluoro-2-(4-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)nicotinamida, 4-(4-clorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-2-(fenilamino)-nicotinamida, N-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-pirimidin-5-carboxamida, 2-(*terc*-butilamino)-5-fluoro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3,3-difluorociclobutilamino)-N-(3-etilpent-1-in-3-il)-5-fluoronicotinamida, 2-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-fluoro-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(3-fluoro-5-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-nicotinamida, 2-(3-fluoro-5-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-nicotinamida, 2-(3-cloro-5-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-nicotinamida, 2-(3-cloro-5-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-nicotinamida, 2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-nicotinamida, 2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-nicotinamida, 5-fluoro-2-(4-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-nicotinamida, 5-fluoro-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-2-(fenilamino)nicotinamida, 2-(2,4-difluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(2,4-difluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 5-fluoro-2-(3-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 5-fluoro-2-(3-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(3-cianofenilamino)-5-fluoro-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(2-fluoro-5-metoxi-fenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(2-fluoro-5-metoxifenil-amino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(3-ciano-4-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3-ciano-4-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(3-ciano-5-fluorofenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(3-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-nicotinamida, 2-(2-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(3,5-difluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(3-ciano-5-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(2-cloro-5-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(2-cloro-5-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, N-(3-metilpent-1-in-3-il)-2-(fenilamino)nicotinamida, 2-(4,4-difluorociclohexilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(3-cloro-4-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)-nicotinamida, 2-(3,4-difluorofenilamino)-N-(3-

metilpent-1-in-3-il)nicotinamida, 2-(4-cloro-3-metoxifenilamino)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)nicotinamida, 2-(4-cloro-3-metoxifenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida o 2-(4-fluorofenilamino)-N-(3-metilpent-1-in-3-il)nicotinamida.

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como medicamento.
14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de un trastorno, afección o enfermedad mediada por la actividad del receptor TRPA1.
15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el trastorno, afección o enfermedad es dolor neuropático, dolor en polineuropatía diabética, dolor posoperatorio, dolor del cáncer, migraña, asma, EPOC, tos, dolor en osteoartritis, dolor en artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino o diabetes.
16. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en la que la composición comprende adicionalmente al menos otro ingrediente activo.