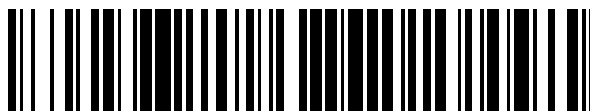


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 539**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/10</b>	(2006.01)	<b>A61P 31/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2013 PCT/IB2013/053771**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13171642**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2013 E 13730655 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2861576**

54 Título: **Derivados de benzamida para inhibir la actividad de ABL1, ABL2 y BCR-ABL1**

30 Prioridad:

**15.05.2012 US 201261647174 P**  
**15.03.2013 US 201361789842 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.04.2018**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**FURET, PASCAL;**  
**GROTZFELD, ROBERT MARTIN;**  
**JONES, DARRYL BRYNLEY;**  
**MANLEY, PAUL;**  
**MARZINZIK, ANDREAS;**  
**PELLE, XAVIER FRANCOIS ANDRE;**  
**SALEM, BAHAA;**  
**SCHOEPFER, JOSEPH y**  
**JAHNKE, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 665 539 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 benzamida para inhibir la actividad de ABL1, ABL2 y BCR-ABL1

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos capaces de inhibir la actividad enzimática de la tirosina quinasa de la proteína de Abelson (ABL1), la proteína relacionada con Abelson (ABL2), y las proteínas quiméricas relacionadas, en particular BCR-ABL1. La invención proporciona además un proceso para la preparación de los compuestos de la invención, las preparaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y los métodos para utilizar tales compuestos en el tratamiento de cánceres.

10 Antecedentes de la invención

La actividad de la tirosina quinasa de la proteína ABL1 normalmente es estrechamente regulada, teniendo la región de tapa N-terminal del dominio SH3 una función importante. Un mecanismo regulador involucra el residuo de glicina-2 de tapa N-terminal que está miristoilado, y que entonces interactúa con un sitio de enlace de miristato dentro del dominio catalítico SH1. Una indicación de leucemia mieloide crónica (CML) es el cromosoma Filadelfia (Ph), formado mediante la translocalización cromosómica recíproca t(9,22) en una célula madre hematopoyética. Este cromosoma lleva el oncogén BCR-ABL1 que codifica la proteína BCR-ABL1 quimérica, que carece de la tapa N-terminal y tiene un dominio de la tirosina quinasa constitutivamente activo.

Aunque los fármacos que inhiben la actividad de la tirosina quinasa de BCR-ABL1 por medio de un mecanismo competitivo con ATP, tales como Gleevec® / Glivec® (imatinib), Tassigna® (nilotinib), y Sprycel® (dasatinib), son efectivos en el tratamiento de leucemia mieloide crónica (CML), algunos pacientes tienen recurrencia debido al surgimiento de clones resistentes a los fármacos, en donde las mutaciones en el dominio SH1 comprometen el enlace del inhibidor. Aunque Tassigna® y Sprycel® mantienen la eficacia hacia muchas formas mutantes de BCR-ABL1 resistentes al Gleevec, la mutación en donde el residuo de treonina-315 es reemplazado por una isoleucina (T315I) sigue siendo insensible a los tres fármacos, y puede dar como resultado que los pacientes con leucemia mieloide crónica (CML) desarrollen resistencia a la terapia. Por consiguiente, la inhibición de las mutaciones de BCR-ABL1, tales como T315I, sigue siendo una necesidad médica insatisfecha. En adición a la leucemia mieloide crónica (CML), las proteínas de fusión de BCR-ABL1 son causantes de un porcentaje de leucemias linfocíticas agudas, y los fármacos dirigidos a la actividad de quinasa de ABL también tienen utilidad en esta indicación.

Los agentes dirigidos al sitio de enlace de miristoílo (denominados como inhibidores aloestéricos) tienen potencial para el tratamiento de los trastornos de BCR-ABL1 (J. Zhang, F. J. Adrian, W. Jahnke, S. W. Cowan-Jacob, A. G. Li, R. E. Jacob4, T. Sim, J. Powers, C. Dierks, F. Sun, G.-R. Guo, Q. Ding, B. Okram, Y. Choi, A. Wojciechowski, X. Deng, G. Liu, G. Fendrich, A. Strauss, N. Vajpai, S. Grzesiek, T. Tuntland, Y. Liu, B. Bursulaya, M. Azam, P. W. Manley, J. R. Engen, G. Q. Daley, M. Warmuth., N. S. Gray. Targeting Bcr-Abl by combining allosteric with ATP-binding-site inhibitors. Nature 2010; 463: 501-6). Para prevenir el surgimiento de resistencia al fármaco a partir del uso del inhibidor de ATP y/o del inhibidor aloestérico, se puede desarrollar un tratamiento de combinación utilizando ambos tipos de inhibidor para el tratamiento de los trastornos relacionados con BCR-ABL1. En particular, existe una necesidad de moléculas pequeñas, o de combinaciones de las mismas, que inhiban la actividad de BCR-ABL1 y de las mutaciones de BCR-ABL1 por medio del sitio de enlace de ATP, el sitio de enlace de miristoílo, o de una combinación de ambos sitios.

40 Además, los inhibidores de la actividad de quinasa de ABL1 tienen el potencial para utilizarse como terapias para el tratamiento de carcinomas invasivos metastásicos e infecciones virales, tales como los virus pox y Ébola.

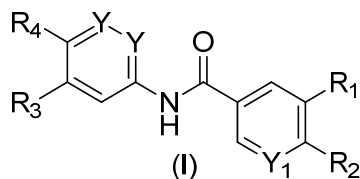
Los compuestos de la presente invención también tienen el potencial para tratar o prevenir las enfermedades o los trastornos asociados con la actividad de quinasa anormalmente activada de Abl de tipo silvestre, incluyendo las enfermedades o los trastornos no malignos, tales como las enfermedades del sistema nervioso central (CNS), en particular las enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson), las enfermedades de las motoneuronas (esclerosis lateral amiotrófica), distrofias musculares, enfermedades autoinmunes e inflamatorias (diabetes y fibrosis pulmonar), infecciones virales, enfermedades de priones.

El documento WO 2004/005281 A1 divulga pirimidinilaminobenzamidas sustituidas como inhibidores de tirosina quinasas.

50 Eck M J et al Current Opinion in Cell Biology, vol. 21, no. 2, 1 de abril de 2009, páginas 288-295 informa sobre los inhibidores de BCR Abl Imatinib, Nilotinib y Dasatinib.

Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I):



en donde:

Y en cada presentación se selecciona independientemente a partir de N y CH;

5 Y<sub>1</sub> se selecciona a partir de N y CR<sub>5</sub>; en donde R<sub>5</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, metoxilo e imidazolilo; en donde el imidazolilo está insustituido o sustituido con metilo;

R<sub>1</sub> se selecciona a partir de pirazolilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, furanilo y tienilo; en donde el tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, furanilo o tienilo de R<sub>1</sub> está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos R<sub>6</sub>;

10 R<sub>2</sub> se selecciona a partir de pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinito, morfolino, piperazinilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.4]-octanilo, 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo, hexahidro-pirrolo-[3,4-c]-pirrolilo, 6-oxo-2,7-diazaespiro-[4.4]-nonanilo, 1H-pirrolo-[3,4-c]-piridinilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, 3,8-dioxa-10-azabicyclo-[4.3.1]-decanilo, -OR<sub>5a</sub> y -NR<sub>5a</sub>R<sub>5b</sub>; en donde el piperidinilo, azetidinito, morfolino, piperazinilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.4]-octanilo, 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo, hexahidro-pirrolo-[3,4-c]-pirrolilo, 6-oxo-2,7-diazaespiro-[4.4]-nonanilo, 1H-pirrolo-[3,4-c]-piridinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, tetra-hidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, o 3,8-dioxa-10-azabicyclo-[4.3.1]-decanilo de R<sub>2</sub> está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos R<sub>7</sub>; en donde este pirrolidinilo de R<sub>2</sub> está insustituido o sustituido con 2 o 3 grupos R<sub>7</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno;

R<sub>4</sub> se selecciona a partir de -SF<sub>5</sub> y -Y<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>;

R<sub>5a</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

20 R<sub>5b</sub> se selecciona a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y tetrahidro-2H-piran-4-ilo; en donde este alquilo de R<sub>5b</sub> está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de hidroxilo y dimetil-amino;

25 R<sub>6</sub> en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, metilo, hidroxilo, metoxilo, ciano, trifluoro-metilo, hidroxil-metilo, halógeno, amino, fluoro-etilo, etilo, ciclopropilo y dimetil-amino-carbonilo;

30 R<sub>7</sub> en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, metilo, halógeno, metoxilo, hidroxil-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluoro-metilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, 2-amino-3-metil-butanoil)-oxilo, carboxilo, metoxi-carbonilo, fosfono-oxilo, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R<sub>7</sub> se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado a partir de ciclopropilo, azetidín-3-ilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; con la condición de que, cuando dos grupos R<sub>7</sub> se unen al mismo átomo de carbono, la combinación de R<sub>7</sub>/R<sub>7</sub> no es: hidroxil/hidroxilo; amina/amina; o hidroxilo/halógeno;

Y<sub>2</sub> se selecciona a partir de CF<sub>2</sub>, O y S(O)<sub>0-2</sub>; e

Y<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, metilo, difluoro-metilo y trifluoro-metilo.

35 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual contiene un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

Un compuesto de fórmula (I) puede usarse en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en el que la actividad de BCR-ABL1 contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

40 Se divulga un proceso para preparar compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

#### Definiciones

Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y más adelante en la presente, de preferencia tienen, dentro del contexto de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera, en

donde los términos más generales dondequiera que se utilicen, independientemente unos de otros, pueden ser reemplazados por definiciones más específicas o pueden quedarse, definiendo de esta manera las realizaciones más detalladas de la invención:

5 "Alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo completamente saturado ramificado o no ramificado que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, alquilo se refiere a las fracciones de hidrocarburo que tienen de 1 a 7 átomos de carbono (alquilo C<sub>1-7</sub>), o de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C<sub>1-4</sub>). Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metilhexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, heptilo normal, octilo normal, nonilo normal, decilo normal, y similares.

10 Un alquilo sustituido es un grupo alquilo que contiene uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir de los grupos halógeno, hidroxilo, o alcoxilo. Alquilo sustituido por halógeno y alcoxilo sustituido por halógeno, puede ser ya sea de cadena recta o ramificada, e incluye metoxilo, etoxilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, pentafluoro-etilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, y similares.

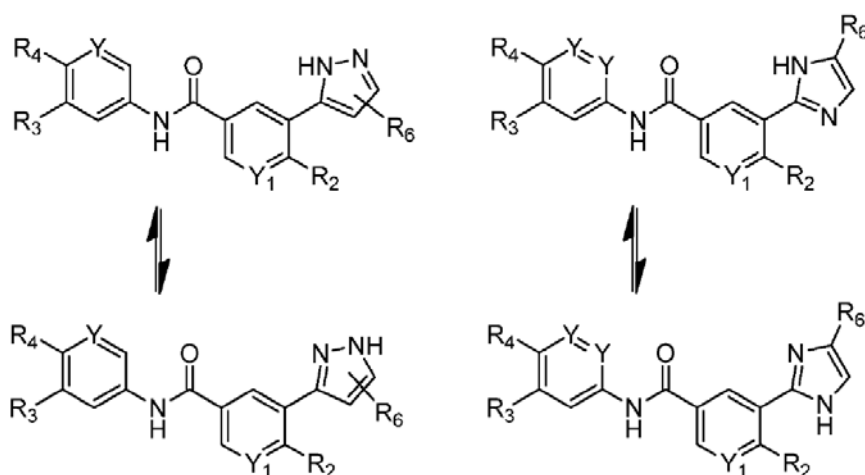
15 "Ariilo" significa un ensamble de anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene de seis a diez átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, ariilo puede ser fenilo o naftilo, de preferencia fenilo. "Arieno" significa un radical divalente derivado a partir de un grupo ariilo.

"BCR-ABL1" se refiere a una proteína de fusión creada a partir de los exones N-terminales del gen de la región del racimo del punto de rompimiento (*BCR*), y la parte C-terminal mayor (exones 2 a 11) del gen de Abelson (*ABL1*). Las transcripciones de fusión más comunes codifican para una proteína de 210-kDa (p210 BCR-ABL1), aunque algunas transcripciones más raras codifican una proteína de 190-kDa (p190 BCR-ABL1), y una proteína de 230-kDa (p230 BCR-ABL1). Las secuencias de ABL1 de estas proteínas contienen un dominio de la tirosina quinasa ABL1 que está estrechamente regulado en la proteína de tipo silvestre, pero que es constitutivamente activado en las proteínas de fusión de BCR-ABL1. Esta quinasa de tirosina mal regulada interactúa con múltiples sendas de señalización celular, conduciendo a la transformación y proliferación mal regulada de las células.

25 "Mutantes de BCR-ABL1" se refiere a las numerosas mutaciones de un solo sitio en BCR-ABL1, incluyendo: Glu255→Lisina, Glu255→Valina, Thr315→Isoleucina, Met244→Val, Phe317→Leu, Leu248→Val, Met343→Thr, Gly250→Ala, Met351→Thr, Gly250→Glu, Glu355→Gly, Gln252→His, Phe358→Ala, Gln252→Arg, Phe359→Val, Tyr253→His, Val379→Ile, Tyr253→Phe, Phe382→Leu, Glu255→Lys, Leu387→Met, Glu255→Val, His396→Pro, Phe311→Ile, His396→Arg, Phe311→Leu, Ser417→Tyr, Thr315→Ile, Glu459→Lys y Phe486→Ser.

30 "Halógeno" (o halo) de preferencia representa cloro o flúor, pero también puede ser bromo o yodo.

Cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente, en la configuración (*R*), (*S*), o (*R,S*), de preferencia en la configuración (*R*) o (*S*). Los compuestos, por lo tanto, pueden estar presentes como mezclas de isómeros o de preferencia como los isómeros puros, de preferencia como los diaestereómeros puros o los enantiómeros puros. El siguiente compuesto de la invención, por ejemplo, existiría en una forma tautomérica:

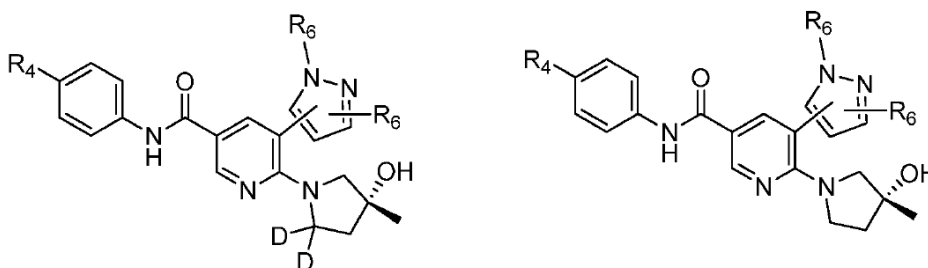


35 Cuando se utiliza la forma plural (por ejemplo, los compuestos, las sales), ésta incluye al singular (por ejemplo, un solo compuesto, una sola sal). "Un compuesto" no excluye que esté presente (por ejemplo, en una formulación farmacéutica) más de un compuesto de la fórmula (I) (o de una sal del mismo), en donde "un" meramente representa el artículo indefinido. "Un", por consiguiente, se puede leer de preferencia como "uno o más", y menos preferiblemente de una manera alternativa como "uno".

40

La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Una variación isotópica de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se define como una en donde cuando menos un átomo es reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención y en las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, pero no se limitan a, los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno, tales como  $^2\text{H}$  (D o deuterio),  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  y  $^{123}\text{I}$ . Ciertas variaciones isotópicas de los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, por ejemplo, aquéllas en donde se incorpora un isótopo radioactivo tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en el tejido. En los ejemplos particulares, se pueden utilizar los isótopos de  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$  por su facilidad de preparación y detectabilidad. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos, tales como  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, tal como una mayor vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas se pueden preparar en términos generales mediante los procedimientos convencionales utilizando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

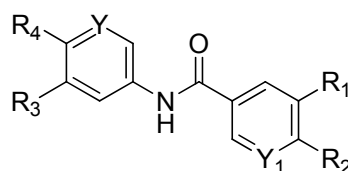
Por ejemplo, un compuesto de la invención puede incorporar deuterio sobre el anillo de pirrolidinilo como se muestra:



#### 20 Descripción de las realizaciones preferidas

La presente invención se refiere a los compuestos capaces de inhibir la actividad de BCR-ABL1 o a los mutantes de BCR-ABL1 a través del sitio de enlace de miristoilo aloestérico.

En una realización, con respecto a los compuestos de la invención, están los compuestos de la fórmula (Ia):



#### 25 (Ia)

en donde:  $R_1$  se selecciona a partir de pirazolilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, furanilo y tienilo; en donde el pirazolilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, furanilo o tienilo de  $R_1$  está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos  $R_6$ ;

$R_2$  se selecciona a partir de pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, morfolino, piperazinilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.4]-octanilo, 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo, hexahidro-pirrolo-[3,4-c]-pirrolilo, 6-oxo-2,7-diazaespiro-[4.4]-nonanilo, 1H-pirrolo-[3,4-c]-piridinilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, o 3,8-dioxa-10-azabicyclo-[4.3.1]-decanilo,  $-\text{OR}_{5b}$  y  $-\text{NR}_{5a}\text{R}_{5b}$ ; en donde el piperidinilo, azetidino, morfolino, piperazinilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.4]-octanilo, 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo, hexahidro-pirrolo-[3,4-c]-pirrolilo, 6-oxo-2,7-diazaespiro-[4.4]-nonanilo, 1H-pirrolo-[3,4-c]-piridinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, o 3,8-dioxa-10-azabicyclo-[4.3.1]-decanilo de  $R_2$  está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos  $R_7$ ; en donde el pirrolidinilo de  $R_2$  está insustituido o sustituido con 2 o 3 grupos  $R_7$ ;

$R_3$  se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno;

$R_4$  se selecciona a partir de  $-\text{SF}_5$  y  $-\text{Y}_2-\text{CF}_2-\text{Y}_3$ ;

R<sub>5a</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sub>5b</sub> se selecciona a partir de etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, dimetilamino-propilo, 2,4-dihidroxibutilo y tetrahidro-2H-piran-4-ilo;

5 R<sub>6</sub> en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxilo, ciano, trifluorometilo, hidroximetilo, halógeno, amino, fluoro-etilo, etilo, ciclopropilo y dimetilamino-carbonilo;

10 R<sub>7</sub> en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, metilo, halógeno, metoxilo, hidroximetilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, 2-amino-3-metil-butanoil)-oxilo, carboxilo, metoxi-carbonilo, fosfono-oxilo, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R<sub>7</sub> se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado a partir de ciclopropilo, azetidín-3-ilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo;

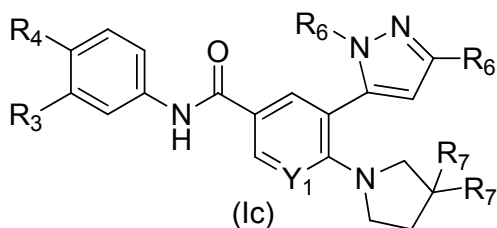
Y se selecciona a partir de CH y N;

Y<sub>1</sub> se selecciona a partir de N y CR<sub>5</sub>; en donde R<sub>5</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, metoxilo e imidazolilo; en donde el imidazolilo está insustituído o sustituido con metilo;

15 Y<sub>2</sub> se selecciona a partir de CF<sub>2</sub>, O y S(O)<sub>0-2</sub>; e

Y<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional están los compuestos de la fórmula (Ic):



20 en donde: R<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno;

R<sub>4</sub> se selecciona a partir de -SF<sub>5</sub> y -Y<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>;

R<sub>6</sub> en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxilo, ciano, trifluorometilo, hidroximetilo, halógeno, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo;

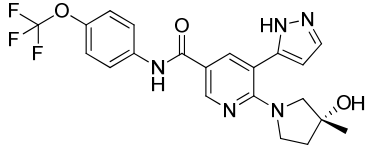
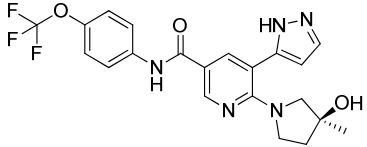
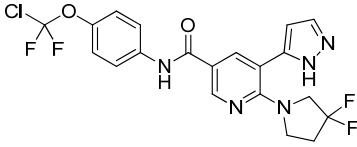
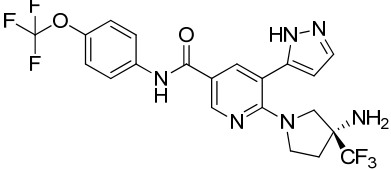
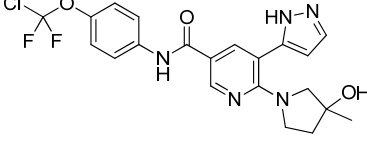
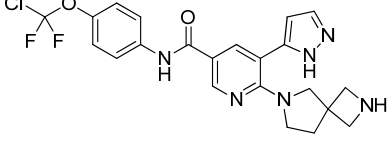
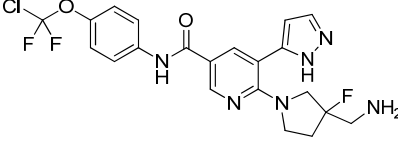
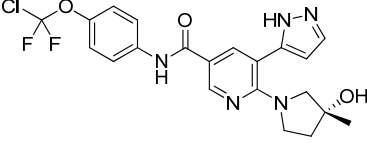
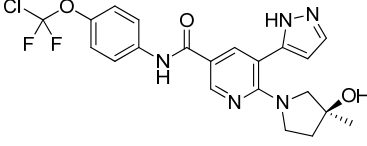
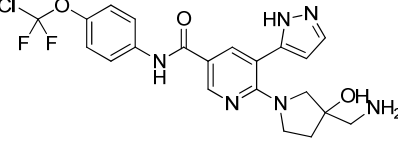
25 R<sub>7</sub> en cada presentación se selecciona a partir de hidroxilo, metilo, halógeno, metoxilo, hidroximetilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R<sub>7</sub> se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado a partir de ciclopropilo, azetidín-3-ilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo;

Y<sub>1</sub> se selecciona a partir de CH y N;

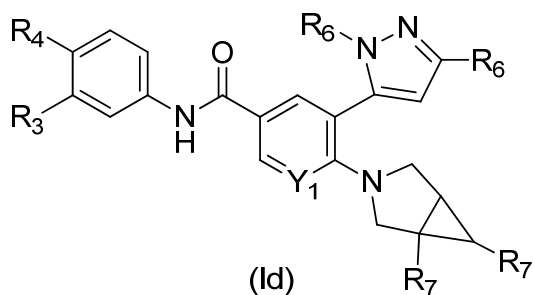
Y<sub>2</sub> se selecciona a partir de CF<sub>2</sub>, O y S(O)<sub>0-2</sub>;

30 Y<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional están los compuestos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionados a partir de:

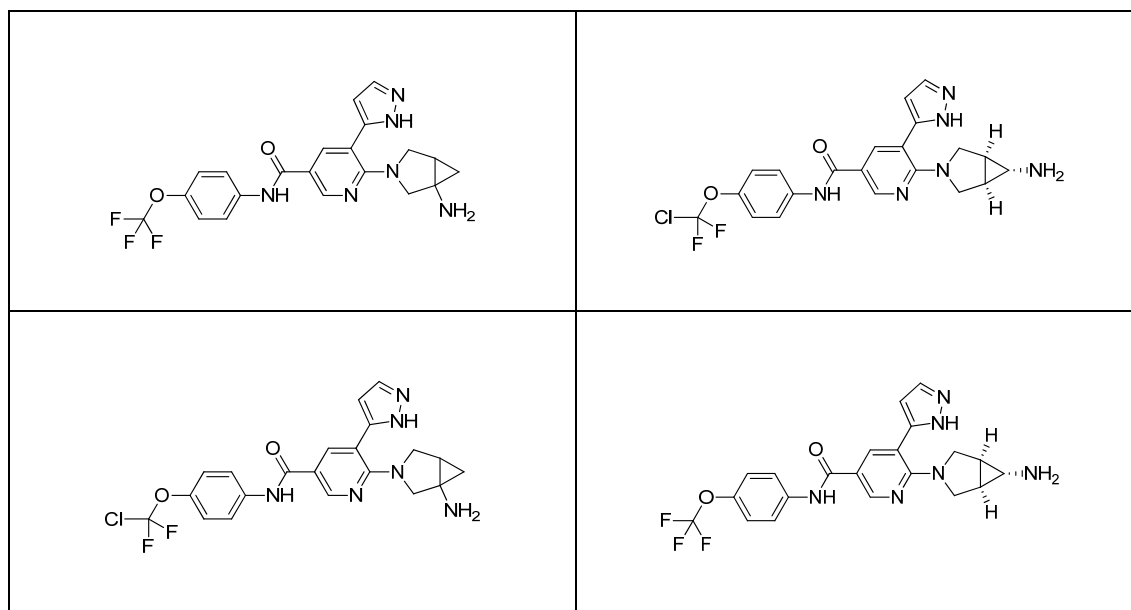
	
	
	
	
	

En otra realización, están los compuestos de la fórmula (Id):

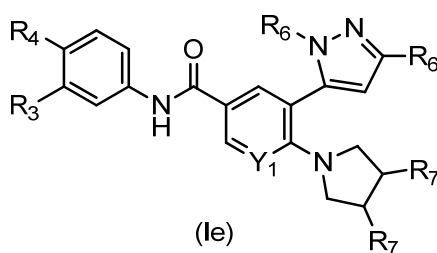


en donde:  $R_3$  se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno;  $R_4$  se selecciona a partir de  $-SF_5$  y  $-Y_2-CF_2-Y_3$ ;  $R_6$  en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxilo, ciano, trifluoro-metilo, hidroximetilo, halógeno, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo;  $R_7$  en cada presentación se selecciona a partir de hidroxilo, halógeno, metilo, metoxilo, hidroximetilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluoro-metilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos  $R_7$  se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado a partir de ciclopropilo, azetidina-3-ilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo;  $Y_1$  se selecciona a partir de CH y N;  $Y_2$  se selecciona a partir de  $CF_2$ , O y  $S(O)_{0-2}$ ;  $Y_3$  se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, difluoro-metilo y trifluoro-metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional están los compuestos, o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados a partir de:



En otra realización, están los compuestos de la fórmula (Ie):

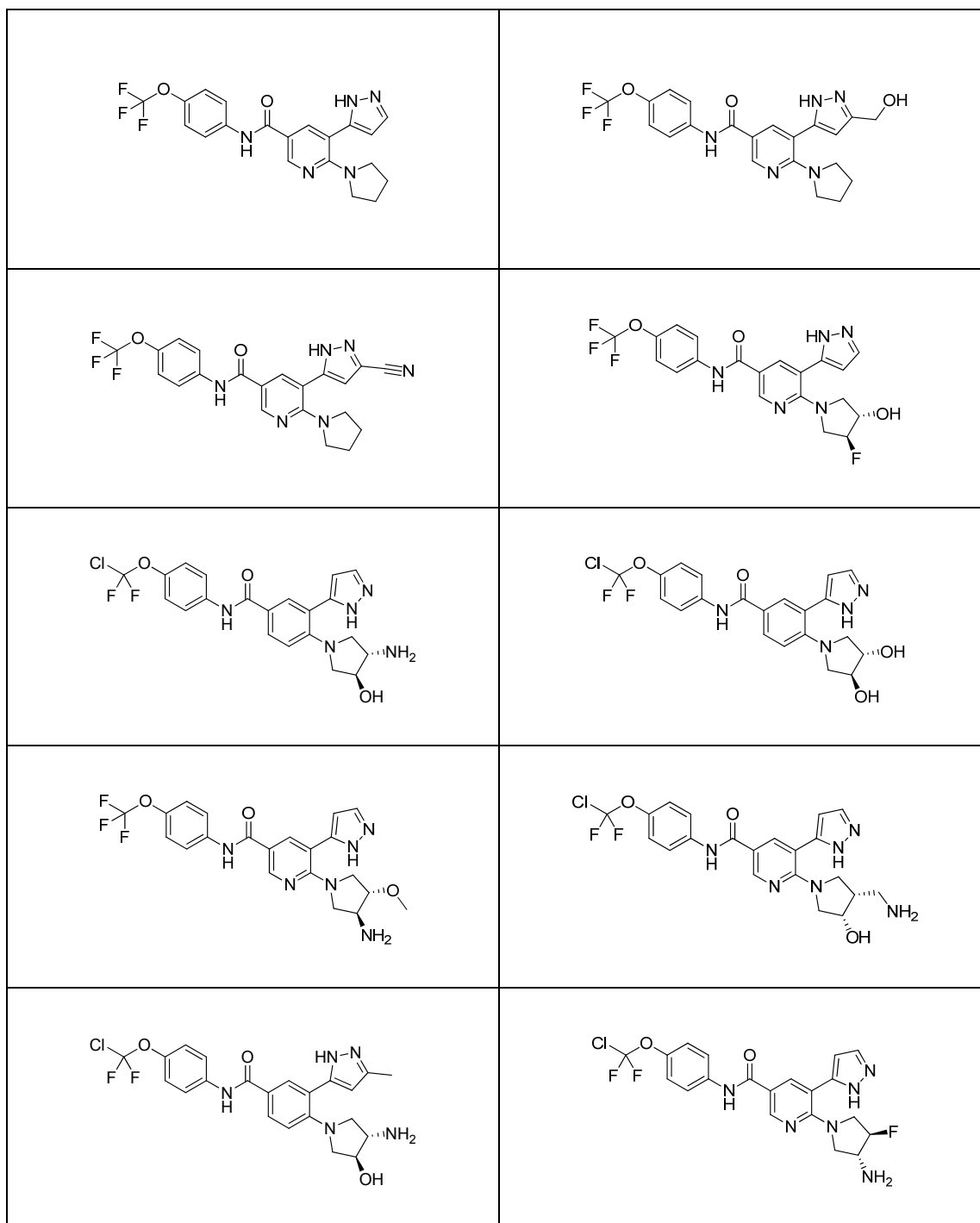


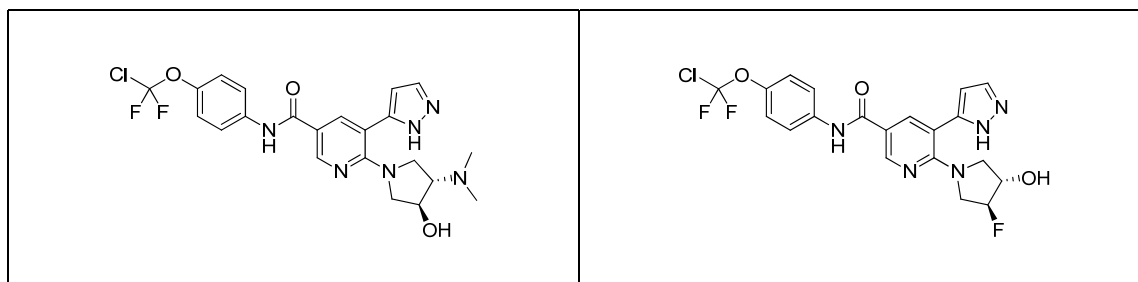
en donde:  $R_3$  se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno;  $R_4$  se selecciona a partir de  $-SF_5$  y  $-Y_2-CF_2-Y_3$ ;  $R_6$  en



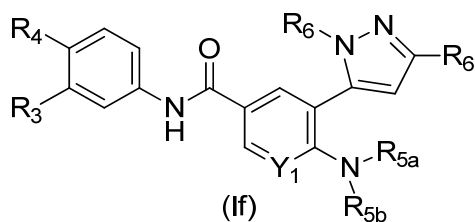
5 cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxilo, ciano, trifluoro-metilo, hidroximetilo, halógeno, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; cada R<sub>7</sub> se selecciona independientemente a partir de flúor, hidroxilo, amino, metoxilo y amino-metilo; o ambos grupos R<sub>7</sub> son hidrógeno (es decir, el anillo de pirrolidina está insustituido); Y<sub>1</sub> se selecciona a partir de CH y N; Y<sub>2</sub> se selecciona a partir de CF<sub>2</sub>, O y S(O)<sub>0-2</sub>; Y<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, difluoro-metilo y trifluoro-metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional están los compuestos, o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados a partir de:





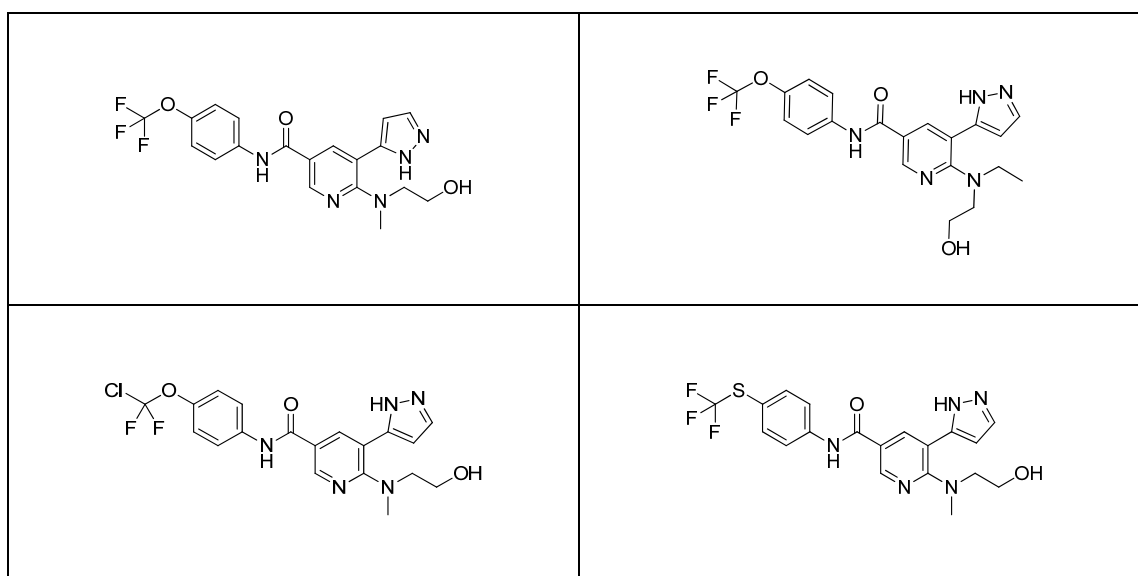
En otra realización, están los compuestos de la fórmula (If):

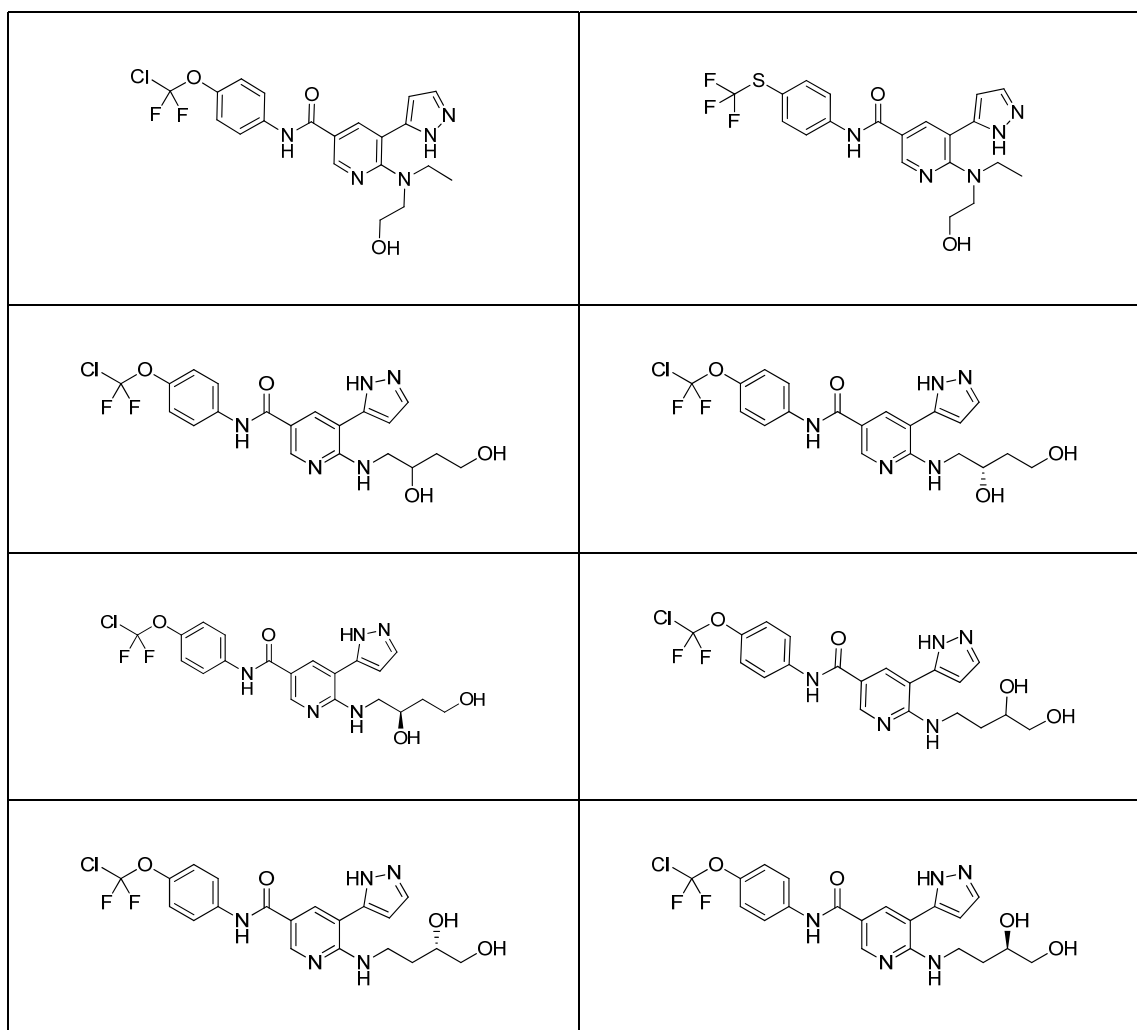


- 5 en donde: R<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno; R<sub>4</sub> se selecciona a partir de -SF<sub>5</sub> y -Y<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>; R<sub>5a</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y metilo; R<sub>5b</sub> se selecciona a partir de etilo, hidroxi-etilo, hidroxi-propilo, dimetil-amino-propilo, 2,4-dihidroxi-butilo, 3,4-dihidroxi-butilo y tetrahidro-2H-piran-4-ilo; R<sub>6</sub> en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxilo, ciano, trifluoro-metilo, hidroxi-metilo, halógeno, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; Y<sub>1</sub> se selecciona a partir de N y CR<sub>5</sub>; en donde R<sub>5</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, metoxilo e imidazolilo; en donde el imidazolilo está insustituido o sustituido con metilo; Y<sub>2</sub> se selecciona a partir de CF<sub>2</sub>, O y S(O)<sub>0-2</sub>; e Y<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, metilo, difluoro-metilo y trifluoro-metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10

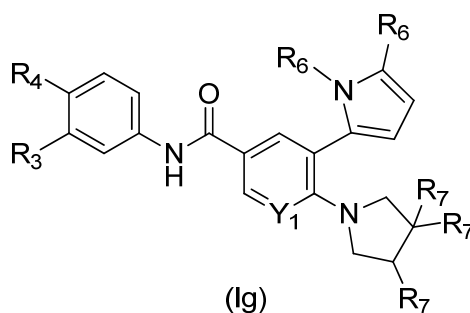
En una realización adicional están los compuestos, o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados a partir de:

15





En otra realización, están los compuestos de la fórmula (Ig):

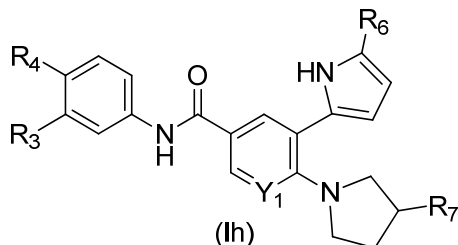


- 5 en donde: R<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno; R<sub>4</sub> se selecciona a partir de -SF<sub>5</sub> y -Y<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>; R<sub>6</sub> se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxilo, ciano, trifluoro-metilo, hidroximetilo, halógeno, amino, fluoro-etilo, etilo, ciclopropilo y dimetil-amino-carbonilo; R<sub>7</sub> en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, metilo, halógeno, metoxilo, hidroximetilo, amino, metil-amino, aminometilo, trifluoro-metilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos
- 10 grupos R<sub>7</sub> se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado a partir de ciclopropilo, azetidín-3-ilo y 3-azabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo;

Y<sub>1</sub> se selecciona a partir de CH y N;

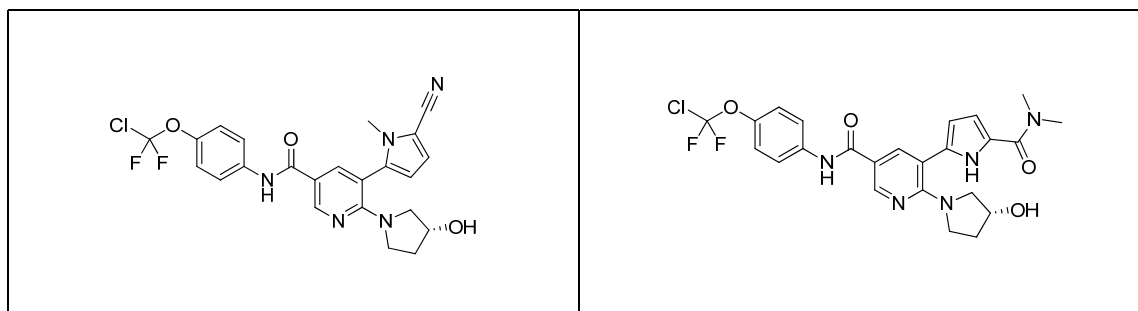
Y<sub>2</sub> se selecciona a partir de CF<sub>2</sub>, O y S(O)<sub>0-2</sub>; Y<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, difluoro-metilo y trifluoro-metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, están los compuestos de la fórmula (Ih):

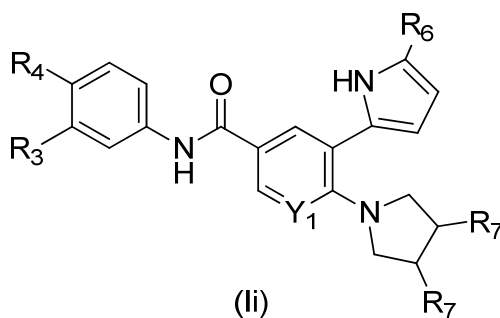


- 5 en donde: R<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno; R<sub>4</sub> se selecciona a partir de -SF<sub>5</sub> y -Y<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>; R<sub>6</sub> en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxilo, ciano, trifluoro-metilo, hidroximetilo, halógeno, amino, fluoro-etilo, etilo, ciclopropilo y dimetil-amino-carbonilo; R<sub>7</sub> se selecciona a partir de hidroxilo, metilo, metoxilo, halógeno, hidroximetilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluoro-metilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; Y<sub>1</sub> se selecciona a partir de N y CR<sub>5</sub>; en donde R<sub>5</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, metoxilo e imidazolilo; en donde el imidazolilo está insustituido o sustituido con metilo; Y<sub>2</sub> se selecciona a partir de CF<sub>2</sub>, O y S(O)<sub>0-2</sub>; y Y<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, metilo, difluoro-metilo y trifluoro-metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 En una realización adicional están los compuestos, o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados a partir de:

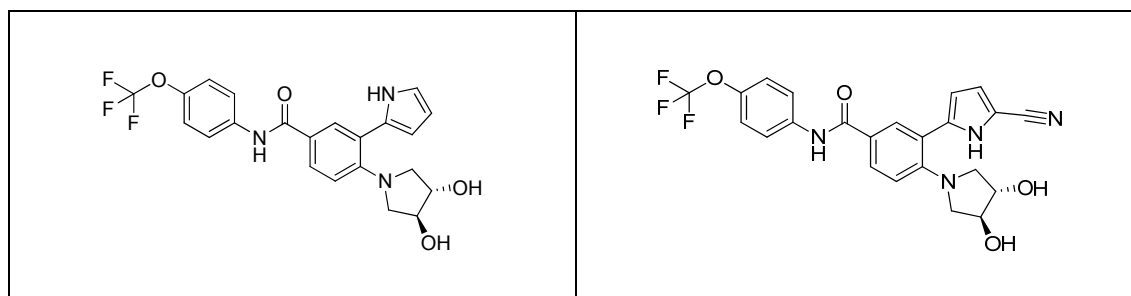



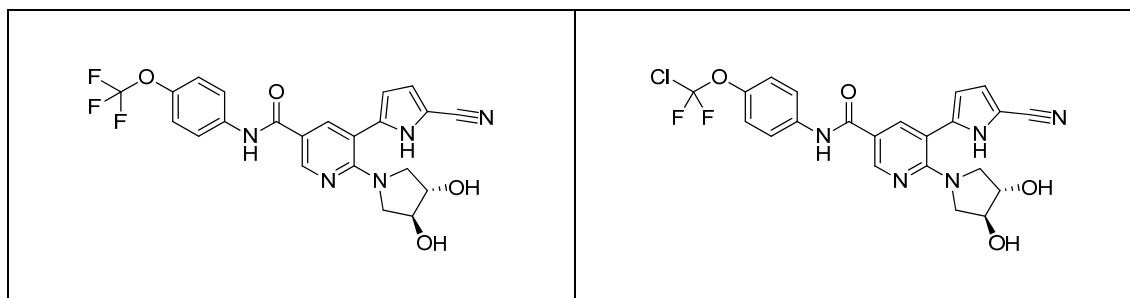
En otra realización, están los compuestos de la fórmula (II):



- 5 en donde: R<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno; R<sub>4</sub> se selecciona a partir de -SF<sub>5</sub> y -Y<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>; R<sub>6</sub> en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxilo, ciano, trifluoro-metilo, hidroxilometilo, halógeno, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; cada R<sub>7</sub> se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, metilo, halógeno, metoxilo, hidroxilometilo, amino, metil-amino, aminometilo, trifluoro-metilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; Y<sub>1</sub> se selecciona a partir de N y CR<sub>5</sub>; en donde R<sub>5</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, metoxilo e imidazolilo; en donde el imidazolilo está insustituido o sustituido con metilo; Y<sub>2</sub> se selecciona a partir de CF<sub>2</sub>, O y S(O)<sub>0,2</sub>; y Y<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, metilo, difluoro-metilo y trifluoro-metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

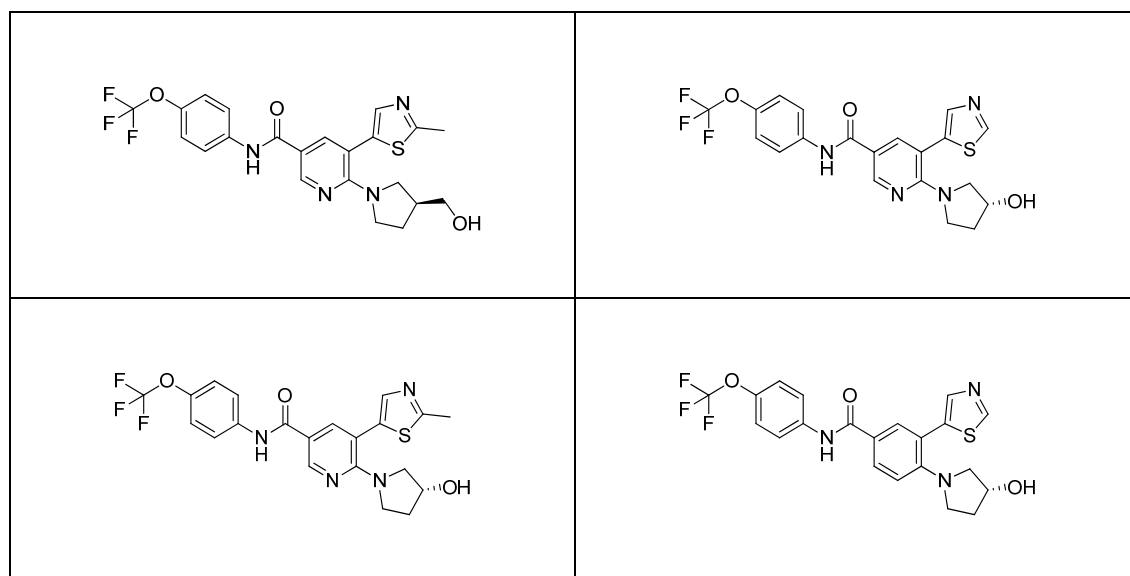
15 En una realización adicional están los compuestos, o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados a partir de:

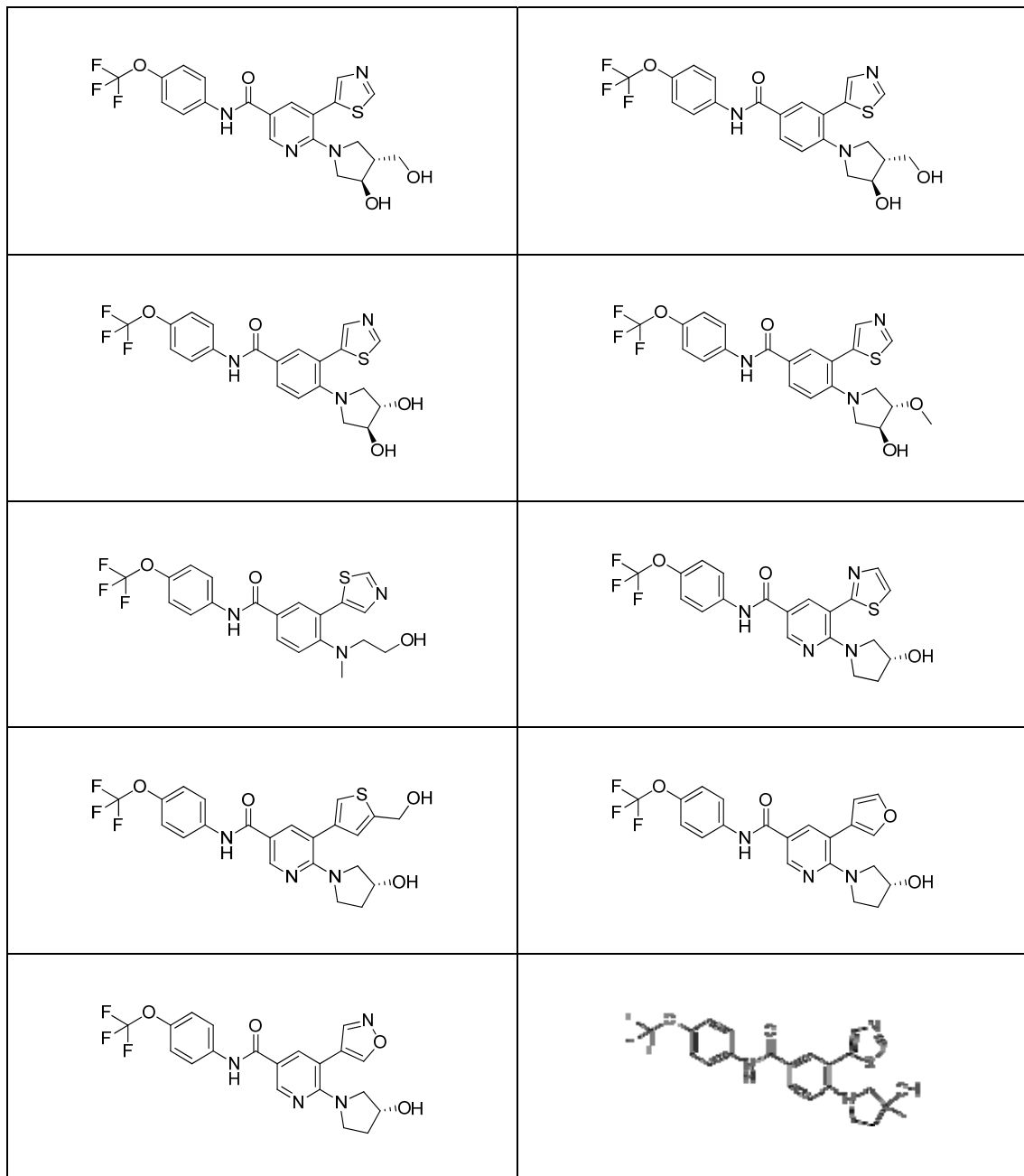




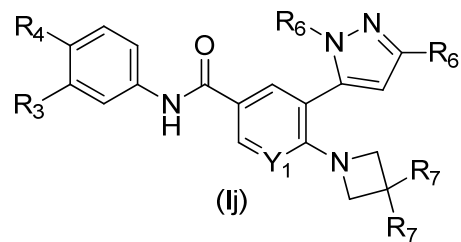
En otra realización, están los compuestos en donde: R<sub>1</sub> se selecciona a partir de tiazolilo, isoxazolilo, furanilo y tienilo; en donde el tiazolilo, isoxazolilo, furanilo o tienilo de R<sub>1</sub> está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos R<sub>6</sub>; R<sub>2</sub> se selecciona a partir de pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, morfolino, piperazinilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.4]-octanilo, 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo, hexahidro-pirrolo-[3,4-c]-pirrolilo, 6-oxo-2,7-diazaespiro-[4.4]-nonanilo, 1H-pirrolo-[3,4-c]-piridinilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, 3,8-dioxa-10-azabicyclo-[4.3.1]-decanilo, -OR<sub>5b</sub> y -NR<sub>5a</sub>R<sub>5b</sub>; en donde el pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, morfolino, piperazinilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.4]-octanilo, 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo, hexahidro-pirrolo-[3,4-c]-pirrolilo, 6-oxo-2,7-diazaespiro-[4.4]-nonanilo, 1H-pirrolo-[3,4-c]-piridinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, tetra-hidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, o 3,8-dioxa-10-azabicyclo-[4.3.1]-decanilo está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos R<sub>7</sub>; R<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno; R<sub>4</sub> se selecciona a partir de -SF<sub>5</sub> y -Y<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>; R<sub>5a</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R<sub>5b</sub> se selecciona a partir de etilo, hidroxi-etilo, hidroxi-propilo, dimetil-amino-propilo y tetrahidro-2H-piran-4-ilo; R<sub>6</sub> en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxilo, ciano, trifluoro-metilo, hidroxi-metilo, halógeno, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; R<sub>7</sub> en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, metilo, halógeno, metoxilo, hidroxi-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluoro-metilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R<sub>7</sub> se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado a partir de ciclopropilo, azetidín-3-ilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; y se selecciona a partir de CH y N; Y<sub>1</sub> se selecciona a partir de N y CR<sub>5</sub>; en donde R<sub>5</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, metoxilo e imidazolilo; en donde el imidazolilo está insustituido o sustituido con metilo; Y<sub>2</sub> se selecciona a partir de CF<sub>2</sub>, O y S(O)<sub>0-2</sub>; e Y<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, metilo, difluoro-metilo y trifluoro-metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional están los compuestos, o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados a partir de:





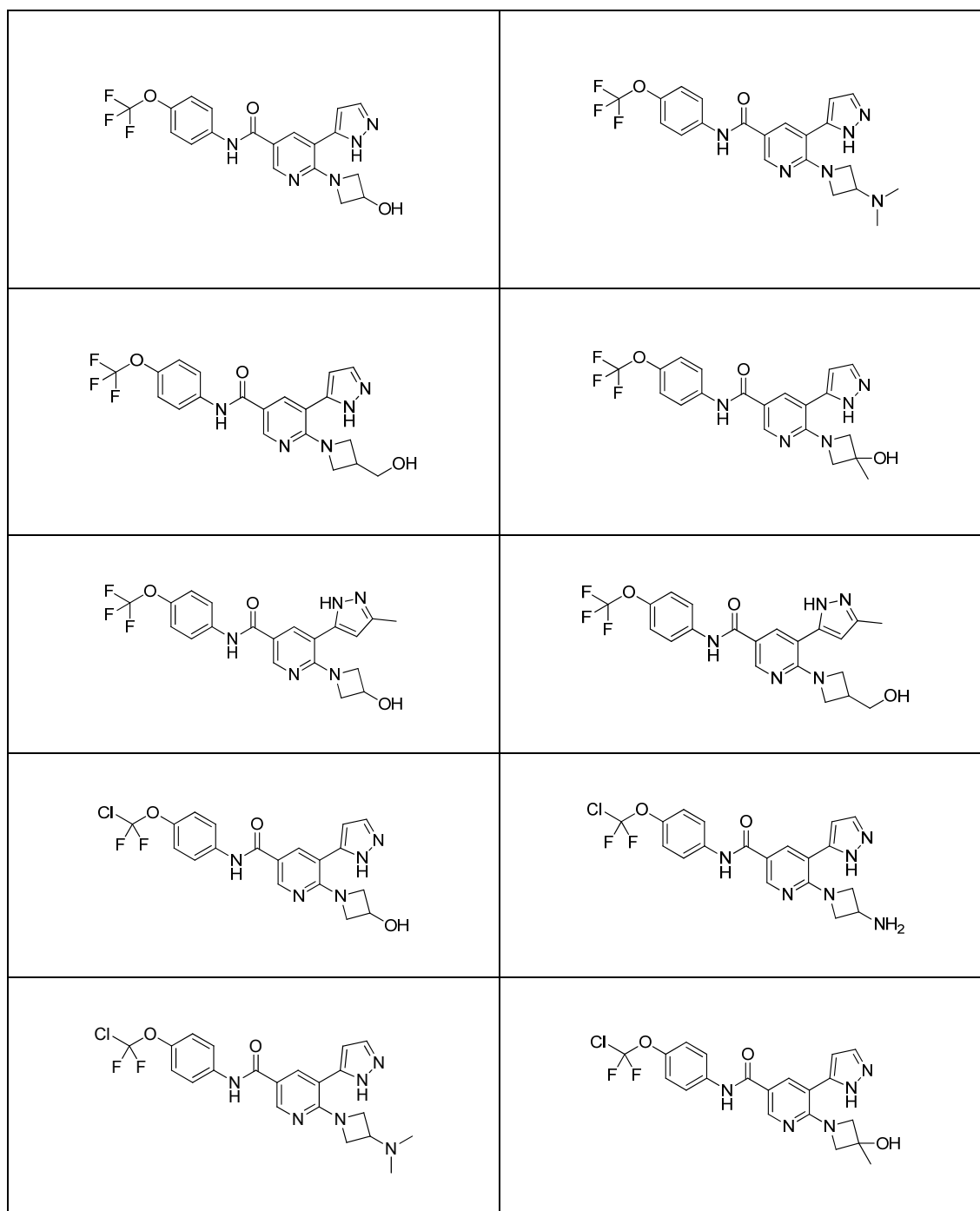
En otra realización, están los compuestos de la fórmula (Ij):



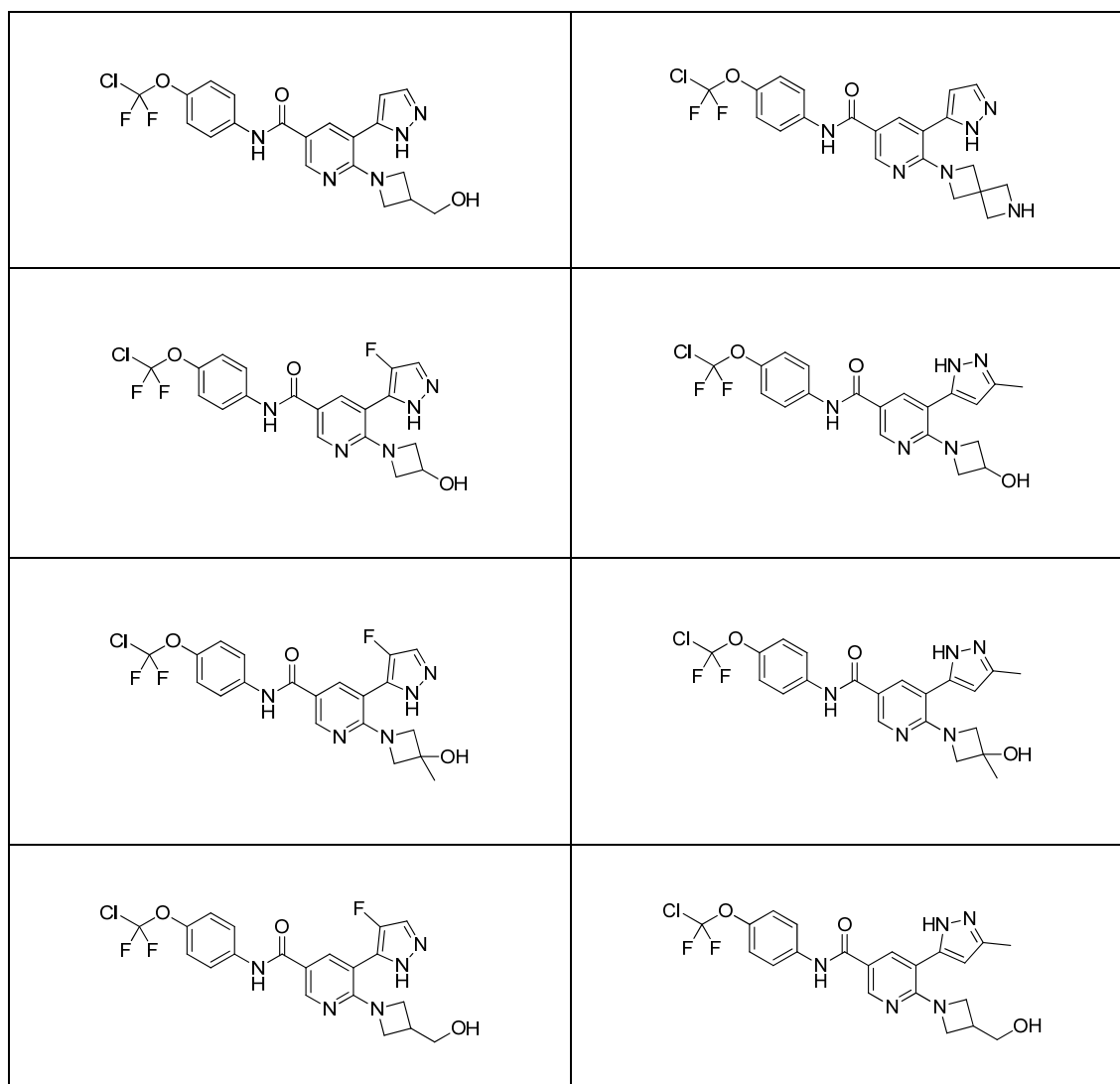
5 en donde: R<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno; R<sub>4</sub> se selecciona a partir de -SF<sub>5</sub> y -Y<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>; R<sub>6</sub> en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxilo, ciano, trifluoro-metilo, hidroxi-metilo, halógeno, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; R<sub>7</sub> se selecciona a partir de hidroxilo,

5 halógeno, metilo, metoxilo, hidroximetilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluoro-metilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R<sub>7</sub> se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado a partir de ciclopropilo, azetidina-3-ilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; Y<sub>1</sub> se selecciona a partir de CH y N; Y<sub>2</sub> se selecciona a partir de CF<sub>2</sub>, O y S(O)<sub>0-2</sub>; Y<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, difluoro-metilo y trifluoro-metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

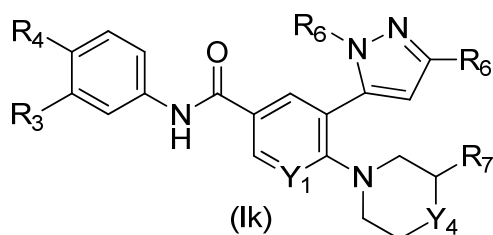
En una realización adicional están los compuestos, o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados a partir de:





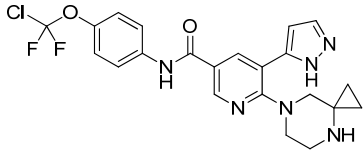
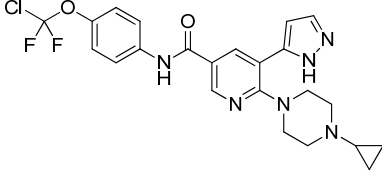
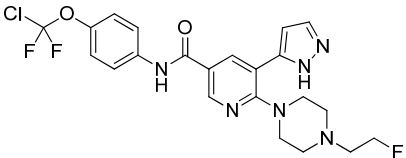
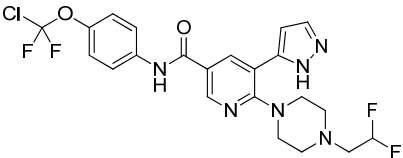
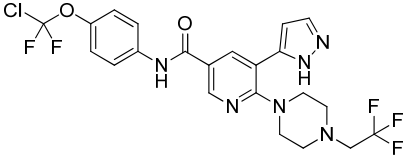
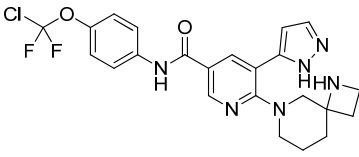
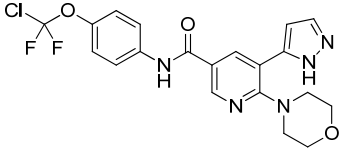
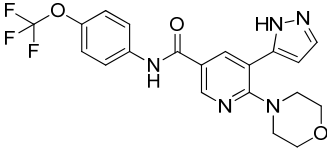
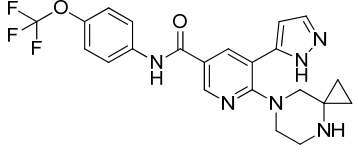
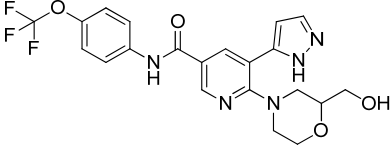
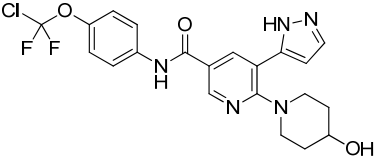
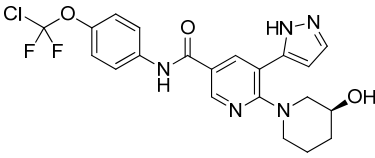


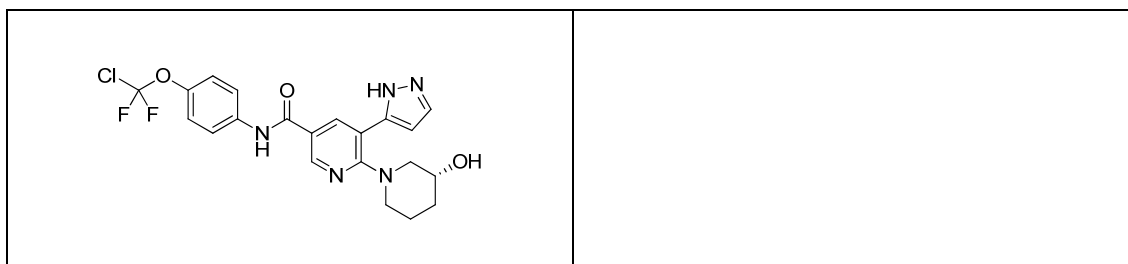
En otra realización, están los compuestos de la fórmula (Ik):



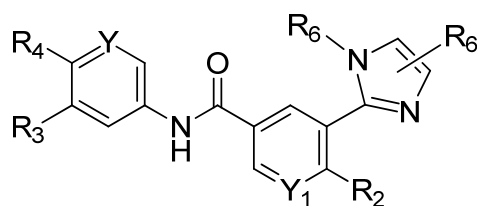
- 5 en donde: R<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno; R<sub>4</sub> se selecciona a partir de -SF<sub>5</sub> y -Y<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>; R<sub>6</sub> en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxilo, ciano, trifluoro-metilo, hidroximetilo, halógeno, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; R<sub>7</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, metilo, metoxilo, hidroximetilo, amino, metil-amino, amino-metilo, difluoro-metilo, fluoro-etilo, trifluoro-metilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, ciclo-propilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R<sub>7</sub> se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado a partir de ciclopropilo, azetidina-3-ilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; Y<sub>1</sub> se selecciona a partir de CH y N; Y<sub>2</sub> se selecciona a partir de CF<sub>2</sub>, O y S(O)<sub>0-2</sub>; Y<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, difluoro-metilo y trifluoro-metilo; e Y<sub>4</sub> se selecciona a partir de O, NH, NR<sub>7</sub> y CR<sub>7</sub>R<sub>7</sub>; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10

En una realización adicional están los compuestos, o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados a partir de:



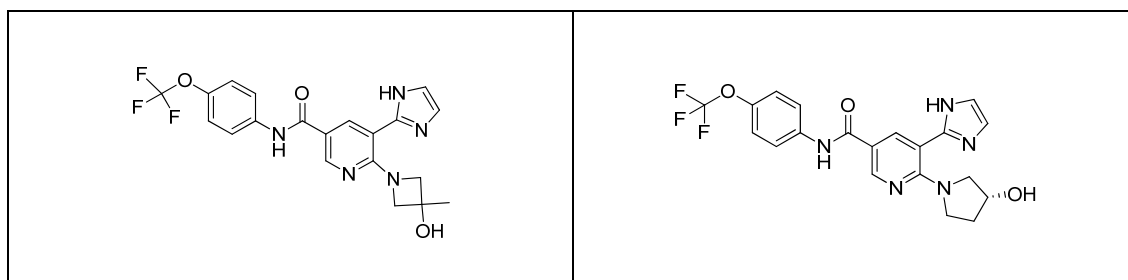
En otra realización, están los compuestos de la fórmula (Im):

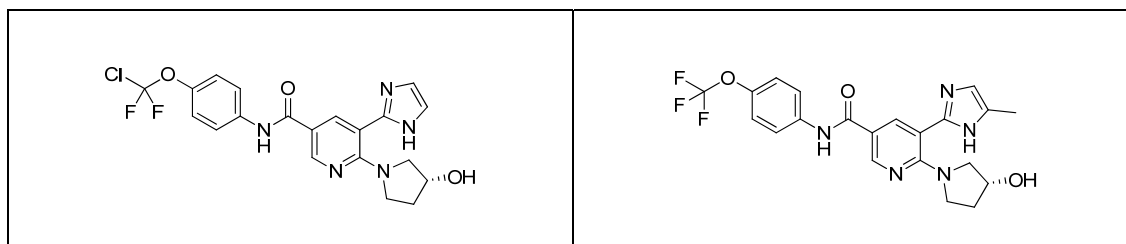


(Im)

- 5 en donde: R<sub>2</sub> se selecciona a partir de pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, morfolino, piperazinilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.4]-octanilo, 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo, hexahidro-pirrolo-[3,4-c]-pirrolilo, 6-oxo-2,7-diazaespiro-[4.4]-nonanilo, 1H-pirrolo-[3,4-c]-piridinilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, 3,8-dioxa-10-azabicyclo-[4.3.1]-decanilo, -OR<sub>5a</sub> y -NR<sub>5a</sub>R<sub>5b</sub>; en donde el pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, morfolino, piperazinilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.4]-octanilo, 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo, hexahidro-pirrolo-[3,4-c]-pirrolilo, 6-oxo-2,7-diazaespiro-[4.4]-nonanilo, 1H-pirrolo-[3,4-c]-piridinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, o 3,8-dioxa-10-azabicyclo-[4.3.1]-decanilo está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos R<sub>7</sub>; R<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno; R<sub>4</sub> se selecciona a partir de -SF<sub>5</sub> y -Y<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>; R<sub>6</sub> en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxilo, ciano, trifluoro-metilo, hidroximetilo, halógeno, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; R<sub>7</sub> en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, metilo, halógeno, metoxilo, hidroximetilo, amino, metil-amino, amino-metilo, difluoro-metilo, fluoro-etilo, trifluoro-metilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciclopropilo, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R<sub>7</sub> se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado a partir de ciclopropilo, azetidino-3-ilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; y se selecciona a partir de CH y N; Y<sub>1</sub> se selecciona a partir de N y CR<sub>5</sub>; en donde R<sub>5</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, metoxilo e imidazolilo; en donde el imidazolilo está insustituido o sustituido con metilo; Y<sub>2</sub> se selecciona a partir de CF<sub>2</sub>, O y S(O)<sub>0-2</sub>; e Y<sub>3</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, metilo, difluoro-metilo y trifluoro-metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 En una realización adicional están los compuestos, o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados a partir de:





### Farmacología y utilidad

5 Con base en los estudios de inhibición descritos en la sección de "Ensayo" más adelante, un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención muestra eficacia terapéutica en especial contra los trastornos dependientes de la actividad de BCR-ABL1. En particular, los compuestos de la presente invención inhiben el sitio de enlace de miristoílo o aloestérico de BCR-ABL1 (incluyendo BCR-ABL1 de tipo silvestre y/o las mutaciones de la misma).

10 La combinación de un inhibidor competitivo con ATP de BCR-ABL1 con un inhibidor aloestérico de BCR-ABL1 retarda la resistencia adquirida en las células BCR-ABL1+KCL-22, *in vitro*. De una manera sorprendente, las células BCR-ABL1+KCL-22 tratadas cada 3 a 4 días con un compuesto de la invención, mostraron una resistencia adquirida después de aproximadamente 28 días, mientras que estas mismas células tratadas cada 3 a 4 días con nilotinib o dasatinib, mostraron una resistencia adquirida después de solamente 18 a 21 días. De una manera todavía más sorprendente, cuando las células BCR-ABL1+KCL-22 se trataron cada 3 a 4 días con una combinación de un compuesto de la invención y cualquiera de nilotinib o dasatinib, no se observó ninguna resistencia adquirida en al menos los primeros 60 días. Por consiguiente, los compuestos del sitio de enlace de miristoílo de la presente invención, en combinación con los inhibidores de BCR-ABL1 que se enlazan al sitio de enlace de ATP, son en especial importantes para el tratamiento de las enfermedades proliferativas que involucren la sobre-regulación de la actividad de quinasa de ABL1, como en el caso de las proteínas de fusión de BCR-ABL1 en la leucemia mieloide crónica (CML) y en los subconjuntos de otras malignidades hematológicas, tales como leucemia linfocítica aguda (ALL) y leucemia mieloblástica aguda (AML).

20 Las células de carcinoma utilizan invadopodia para degradar la matriz extracelular durante la invasión tumoral y la metástasis. La actividad de quinasa de ABL se requiere para la formación de invadopodia inducida por Src, regulando las distintas etapas del ensamble y la función de invadopodia. Los compuestos de la invención, por consiguiente, como inhibidores de ABL, tienen el potencial para utilizarse como terapias para el tratamiento de carcinomas invasivos metastásicos.

25 Se puede utilizar un inhibidor aloestérico de quinasa de c-ABL para tratar cánceres de cerebro: incluyendo Glioblastoma, el cual es el tumor de cerebro primario maligno más común y más agresivo, en donde la expresión de c-ABL es inmunohistoquímicamente detectable en un subconjunto de los pacientes (Haberler C, Gelpi E, Marosi C, Rössler K, Birner P, Budka H, Hainfellner JA. Immunohistochemical analysis of platelet-derived growth factor receptor-alpha, -beta, c-kit, c-abl, and arg proteins in glioblastoma: posible implications for patient selection for imatinib mesylate therapy. J Neurooncol. Enero de 2006; 76(2): 105-9). Sin embargo, los estudios clínicos con Gleevec® fracasaron en los pacientes con glioblastoma (Reardon DA, Dresemann G, Taillibert S, Campone M, van den Bent M, Clement P, Blomquist E, Gordower L, Schultz H, Raizer J, Hau P, Easaw J, Gil M, Tonn J, Gijtenbeek A, Schlegel U, Bergstrom P, Green S, Weir A, Nikolova Z. Multicentre phase II studies evaluating imatinib plus hidroxiurea in patients with progressive glioblastoma. Br J Cancer. 15 de diciembre de 2009; 101(12): 1995-2004; Razis E, Selviaridis P, Labropoulos S, Norris JL, Zhu MJ, Song DD, Kalebic T, Torrens M, Kalogera-Fountzila A, Karkavelas G, Karanastasi S, Fletcher JA, Fountzilas G. Phase II study of neoadjuvant imatinib in glioblastoma: evaluation of clinical and molecular effects of the treatment. Clin Cancer Res. 1 de octubre de 2009; 15(19): 6258-66; Dresemann G. Imatinib and hidroxiurea in pretreated progressive glioblastoma multiforme: a patient series. Ann Oncol. Octubre de 2005; 16(10): 1702-8), posiblemente debido a la pobre exposición intratumoral cerebral del fármaco, y en ausencia de la barrera hematoencefálica alterada (Holdhoff et al., J Neurooncol. 2010; 97(2): 241-5). El transporte de Gleevec® a través de la barrera hematoencefálica, de hecho, se muestra en los estudios pre-clínicos como limitado por los transportadores de eflujo activo, tales como P-glicoproteína. Éste también es el caso para el Dasatinib (Chen Y, Agarwal S, Shaik NM, Chen C, Yang Z, Elmquist WF. P-glycoprotein and breast cancer resistance protein influence brain distribution of dasatinib. J Pharmacol Exp Ther. Septiembre de 2009; 330(3): 956-63). Se sabe que la irradiación mejora la abertura de la barrera hematoencefálica. En los modelos de ratón, la respuesta del glioblastoma multiforme al Gleevec® se correlacionó con un aumento en el retardo del crecimiento tumoral y con la supervivencia cuando se administró Gleevec® en conjunto con irradiación diaria (Geng L, Shinohara ET, Kim D, Tan J, Osusky K, Shyr Y, Hallahan DE. STI571 (Gleevec) improves tumor growth delay and survival in irradiated mouse models of glioblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 de enero de 2006; 64(1): 263-71). Por consiguiente, un nuevo inhibidor de c-Abl con una alta exposición en el cerebro, representa un planteamiento terapéutico sólido para el glioblastoma y otros cánceres de cerebro.

CNS-CML: En algunos pacientes con leucemia mieloide crónica (CML) tratados con Gleevec®, se ha reportado la crisis blástica y la falla del sistema nervioso central (CNS), y esto se puede explicar por la pobre exposición cerebral del Gleevec®. (Kim HJ, Jung CW, Kim K, Ahn JS, Kim WS, Park K, Ko YH, Kang WK, Park K. Isolated blast crisis in CNS in a patient with chronic myelogenous leukemia maintaining major cytogenetic response after imatinib. J Clin Oncol. 20 de agosto de 2006; 24(24): 4028-9; Radhika N, Minakshi M, Rajesh M, Manas BR, Deepak Kumar M. Central sistema nervioso blast crisis in chronic myeloid leukemia on imatinib mesylate therapy: report of two cases. Indian J Hematol Blood Transfus. Marzo de 2011; 27(1): 51-4). De hecho, en los pacientes con leucemia mieloide crónica (CML), la concentración de Gleevec® es, de hecho, mucho más baja (por aproximadamente 100 veces) en el sistema nervioso central (CNS) que en el plasma (Leis JF, Stephan DE, Curtin PT, Ford JM, Peng B, Schubach S, Druker BJ, Maziarz RT. Central sistema nervioso failure in patients with chronic myelogenous leukemia lymphoid blast crisis and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib (STI-571). Leuk Lymphoma. Abril de 2004; 45(4): 695-8). Por consiguiente, los inhibidores de c-ABL de la presente invención que muestran una alta exposición cerebral representan un planteamiento válido para el desarrollo de terapias contra la leucemia mieloide crónica (CML) incluyendo la leucemia mieloide crónica del sistema nervioso central (CNS-CML).

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de virus. Por ejemplo, las infecciones virales pueden ser mediadas por la actividad de quinasa de ABL1, como en el caso del pox-virus y del virus de Ébola. Se ha demostrado que Gleevec® y Tasigna® detienen la liberación de las partículas virales de Ébola a partir de las células infectadas, *in vitro* (Kalman, Daniel; Bornmann, William Gerard, Methods of use of non-ATP competitive tyrosine kinase inhibitors to treat pathogenic infection, Solocitud Internacional del TCP del 2007, WO 2007002441; Garcia Mayra; Cooper Arik; Shi Wei; Bornmann William; Carrion Ricardo; Kalman Daniel; Nabel Gary J. Productive Replication of Ebola Virus Is Regulated by the c-ABL1 Tyrosine Kinase. Science translational medicine, 2012; 4: 123ra24). Por consiguiente, se puede esperar que los compuestos de la presente invención que inhiben la quinasa c-ABL, reduzcan la capacidad del patógeno para replicarse.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de degeneración neural. Aunque la quinasa de tirosina c-ABL nativa sigue siendo relativamente quiescente en el cerebro adulto sano, se puede activar en el cerebro de los pacientes con enfermedades del sistema nervioso central (CNS), incluyendo las enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (AD), demencia frontotemporal (FTD), enfermedad de Picks, enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC), y otras enfermedades degenerativas, inflamatorias y autoinmunes, y el envejecimiento.

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad crónica neurodegenerativa más prevalente, siendo la forma autosomal-recesiva familiar más común causada por las mutaciones en la ligasa de ubiquitina E3, parkina. Los estudios recientes mostraron que se encontró c-ABL activada en el estriado de los pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica. De una manera concomitante, la parkina fue fosforilada por tirosina, provocando la pérdida de su ligasa de ubiquitina y las actividades citoprotectoras, como se indica por la acumulación de los sustratos de parkina (Ko HS, Lee Y, Shin JH, Karuppagounder SS, Gadad BS, Koleske AJ, Pletnikova O, Troncoso JC, Dawson VL, Dawson TM. Phosphorylation by the c-Abl protein tyrosine kinase inhibits parkin's ubiquitination and protective function. Proc Natl Acad Sci EUA. 21 de septiembre de 2010; 107(38): 16691-6; Imam SZ, Zhou Q, Yamamoto A, Valente AJ, Ali SF, Bains M, Roberts JL, Kahle PJ, Clark RA, Li S. Novel regulation of parkin function through c-Abl-mediated tyrosine phosphorylation: implications for Parkinson's disease. J Neurosci. 5 de enero de 2011; 31(1): 157-63). Estos dos estudios también mostraron que en los modelos celulares o animales de la enfermedad de Parkinson, la inhibición farmacológica de la quinasa c-ABL o la eliminación genética de ABL, impidió la fosforilación de tirosina de la parkina, y restauró su actividad de ligasa E3 y su función citoprotectora, tanto *in vitro* como *in vivo*. Estos resultados indican que la fosforilación de tirosina dependiente de c-ABL de la parkina es una modificación mayor posterior a la traducción que conduce a la pérdida de la función de parkina y al progreso de la enfermedad en la enfermedad de Parkinson (PD) esporádica. Por consiguiente, se puede esperar que la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir el sitio de enlace de miristato de ABL1, ofrezca nuevas oportunidades terapéuticas para bloquear el progreso de la enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por dos características principales: los depósitos extracelulares del amiloide- $\beta$  neurotóxico que conduce al desarrollo de la placa amiloide, y la acumulación intracelular de la tau hiperfosforilada que contribuye al desarrollo de madejas neurofibrilares (NFTs).

El nivel de amiloide- $\beta$  se reduce en seguida del tratamiento intratecal con Gleevec® en el cerebro de cobayas de tipo silvestre y en los modelos celulares (Netzer WJ, Dou F, Cai D, Veach D, Jean S, Li Y, Bornmann WG, Clarkson B, Xu H, Greengard P. Gleevec inhibits beta-amiloide production but not Notch cleavage. Proc Natl Acad Sci EUA. 14 de octubre de 2003; 100(21): 12444-9). El mismo grupo propuso que Gleevec® logra su efecto reductor de amiloide- $\beta$  por medio de un nuevo mecanismo que previene la interacción de GSAP con el sustrato de gamma-secretasa, APP-CTF (He G, Luo W, Li P, Remmers C, Netzer WJ, Hendrick J, Bettayeb K, Flajole M, Gorelick F, Wennogle LP, Greengard P. Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease. Nature. 2 de septiembre de 2010; 467(7311): 95-8). En este estudio, el efecto de Gleevec® para inhibir GSAP/APP-CTF solamente se vio en concentraciones micromolares. Otro grupo mostró que la fosforilación de tirosina del dominio

intracelular APP (es decir, Tyr682) regula el procesamiento amiloidogénico de APP que acelera la formación de amiloide- $\beta$  *in vivo* (Barbagallo AP, Weldon R, Tamayev R, Zhou D, Giliberto L, Foreman O, D'Adamio L. Tyr(682) in the intracellular domain of APP regulates amyloidogenic APP processing in vivo. PLoS One. 16 de noviembre de 2010; 5(11): e15503). Otros estudios mostraron que APP es fosforilada por tirosina en las células que expresan una forma constitutivamente activa del oncogén de ABL (Zambrano N, Bruni P, Minopoli G, Mosca R, Molino D, Russo C, Schettini G, Sudol M, Russo T. The beta-amyloid precursor protein APP is tyrosine-phosphorylated in cells expressing a constitutively active form of the Abl protooncogene. J Biol Chem. 8 de junio de 2001; 276(23): 19787-92). Estos datos juntos sugieren un procesamiento de APP amiloidogénico dependiente de c-ABL para la formación del péptido amiloide- $\beta$  tóxico, y las subsiguientes placas amiloideas. Por consiguiente, se esperaría que un inhibidor de c-ABL reduzca la formación de placa amiloidea en los pacientes de Alzheimer.

Se ha demostrado que Tau es fosforilada por la quinasa c-Abl en las tirosinas 18, 197, 310, y 394 en los modelos celulares, y se ha demostrado que tau pY394 está presente en las lesiones de las madejas neurofibrilares (NFTs) en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD).

La c-ABL se activa en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer esporádica, como se muestra por su fosforilación ya sea en Y412, un indicador de la activación, que co-localiza la degeneración granulovacuolar, o en T735 que se co-localiza con las lesiones típicas, las placas amiloideas, las madejas neurofibrilares (NFTs) en adición a GVD. El amiloide- $\beta$  y la tensión oxidativa activan la quinasa c-ABL en los cultivos neuronales, y la inyección intracerebral del péptido amiloide fibrilar conduce a un aumento de la expresión de c-ABL y un efector corriente abajo p73. Los ratones transgénicos (el modelo de enfermedad de Alzheimer (AD) de ratón APP/Swe), mostró niveles más altos de c-ABL en su cerebro y, cuando estos ratones se trataron con el inhibidor de c-ABL Gleevec®, disminuyó la fosforilación de tau en sus cerebros. Un modelo de ratón transgénico que expresaba la c-ABL constitutivamente activa en las neuronas del cerebro anterior, exhibió pérdida neuronal, neuroinflamación grave, y fosforilación de tirosina de tau en el cerebro (para una revisión, véase Schlatterer SD, Acker CM, Davies P. c-Abl in neurodegenerative disease. J Mol Neurosci. Noviembre de 2011; 45(3): 445-52).

Basándose en todos estos resultados, existe evidencia de una función para la quinasa c-ABL en la patogénesis de Alzheimer para el desarrollo de ambas lesiones, las placas amiloideas y las madejas neurofibrilares.

Además, también está presente la c-ABL activada en otras taupatías además de Alzheimer esporádica, incluyendo en el cerebro de los pacientes con demencia fronto-temporal con N279K y mutaciones P301L, enfermedad de Pick, y demencia por Parkinson Guam (Schlatterer SD, Acker CM, Davies P. c-Abl in neurodegenerative disease. J Mol Neurosci. Noviembre de 2011; 45(3): 445-52).

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención, mediante la inhibición de c-ABL en el sistema nervioso central (CNS), representan un planteamiento válido para el desarrollo de terapias contra la enfermedad de Alzheimer, así como otras  $\beta$ -amiloidosis, tales como demencia vascular y otras taupatías, tales como demencia fronto-temporal y enfermedad de Picks.

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) es un trastorno recesivo autosomal fatal caracterizado por la acumulación de colesterol libre y glicosfingolípidos en el sistema endosomal-lisosomal, y por la muerte neuronal progresiva, en particular de las neuronas de Purkinje cerebelares. En un modelo de enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) de ratón, la c-ABL proapoptótica, el objetivo corriente abajo, así como los genes objetivo de p73, se expresan en los cerebelos. La inhibición de c-ABL con Gleevec® previno la pérdida de las neuronas de Purkinje, mejoró los síntomas neurológicos, y aumentó la sobrevivencia. Este efecto pro-sobrevivencia del Gleevec® se correlacionó con los niveles reducidos de ARNm de los genes objetivo pro-apoptóticos de p73 (Alvarez AR, Klein A, Castro J, Cancino GI, Amigo J, Mosqueira M, Vargas LM, Yévenes LF, Bronfman FC, Zanlungo S. Imatinib therapy blocks cerebellar apoptosis and improves neurological symptoms in a mouse model of Niemann-Pick type C disease. FASEB J. Octubre de 2008; 22(10): 3617-27). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención, mediante la inhibición de la quinasa c-ABL, representan un planteamiento válido para el desarrollo de terapias contra las enfermedades causadas por la senda c-ABL/p73 pro-apoptótica, tal como la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC).

En los modelos de enfermedad de priones, Gleevec® mostró efectos benéficos: Retardó la neuroinvasión de priones mediante la inhibición de la propagación de priones desde la periferia hacia el sistema nervioso central (CNS) (Yun SW, Ertmer A, Flechsig E, Gilch S, Riederer P, Gerlach M, Schätzl HM, Klein MA. The tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate delays prion neuroinvasion by inhibiting prion propagation in the periphery. J Neurovirol. Agosto de 2007; 13(4): 328-37). Gleevec® y la deficiencia de ABL indujeron la eliminación celular de PrPSc en las células infectadas por priones (Ertmer A, Gilch S, Yun SW, Flechsig E, Klebl B, Stein-Gerlach M, Klein MA, Schätzl HM. The tyrosine kinase inhibitor STI571 induces cellular clearance of PrPSc in prion-infected cells. J Biol Chem. 1 de octubre de 2004; 279(40): 41918-27). Por consiguiente, los inhibidores de c-Abl novedosos de la presente invención también representan un planteamiento terapéutico válido para el tratamiento de las enfermedades de priones, tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob.

La distrofia muscular de Emery-Dreifuss recesiva ligada a X es causada por las mutaciones de emerina, una proteína de membrana nuclear con funciones en la arquitectura nuclear, en la regulación genética, y en la

señalización. Un estudio reciente demostró que la emerina es fosforilada en la tirosina directamente por c-ABL en los modelos celulares, y que el estado de fosforilación de la emerina cambia el enlace de la emerina a otras proteínas, tales como BAF. A su vez, esto puede explicar la mala localización de la emerina mutante desde los compartimientos nucleares a citosólicos y, en consecuencia, los cambios en el efector corriente abajo y en el integrador de señales para las sendas de señalización en la envoltura nuclear (Tiffet KE, Bradbury KA, Wilson KL. Tyrosine phosphorylation of nuclear-membrane protein emerin by Src, Abl and other kinases. *J Cell Sci.* 2009 Oct 15;122(Pt 20):3780-90). Los cambios en las interacciones de emerina-lamina durante tanto la mitosis como la interfase son relevantes para la patología de las distrofias musculares. En adición, los resultados de otro estudio demuestran que Gleevec® atenúa la distrofia del músculo esquelético en los ratones mdx (Huang P, Zhao XS, Fields M, Ransohoff RM, Zhou L. Imatinib attenuates skeletal muscle dystrophy in mdx mice. *FASEB J.* Agosto de 2009; 23(8): 2539-48).

Por consiguiente, los inhibidores de c-ABL novedosos de la presente invención también representan planteamientos terapéuticos para el tratamiento de distrofias esqueléticas y musculares.

Adicionalmente, la quinasa c-ABL tiene una función en la inflamación y en la tensión oxidativa, dos mecanismos que están implicados en una variedad de enfermedades humanas en la gama desde enfermedades agudas del sistema nervioso central (CNS), tales como embolia y lesiones traumáticas del cerebro o de la médula espinal, enfermedades crónicas del sistema nervioso central (CNS), tales como las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson, de Huntington, y de las motoneuronas, hasta la enfermedades inflamatorias y autoinmunes que no son del sistema nervioso central (CNS), tales como diabetes, fibrosis pulmonar.

Por ejemplo, Gleevec® previene la fibrosis en diferentes modelos pre-clínicos de esclerosis sistémica, e induce la regresión de la fibrosis establecida (Akhmetshina A, Venalis P, Dees C, Busch N, Zwerina J, Schett G, Distler O, Distler JH. Treatment with imatinib prevents fibrosis in different preclinical models of systemic sclerosis and induces regression of established fibrosis. *Arthritis Rheum.* Enero de 2009; 60(1): 219-24), y muestra efectos antifibróticos en la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en los ratones (Aono Y, Nishioka Y, Inayama M, Ugai M, Kishi J, Uehara H, Izumi K, Sone S. Imatinib as a novel antifibrotic agent in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de junio de 2005; 171(11): 1279-85). Otro estudio mostró que tanto el imatinib como el nilotinib atenuaban la lesión pulmonar aguda y la fibrosis pulmonar inducidas por bleomicina en los ratones (Rhee CK, Lee SH, Yoon HK, Kim SC, Lee SY, Kwon SS, Kim YK, Kim KH, Kim TJ, Kim JW. Effect of nilotinib on bleomycin-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis in mice. *Respiration.* 2011;82(3):273-87). Aunque en estos estudios los autores se enfocaron en la implicación del mecanismo relacionado con los PDGFRs de interés, en el estudio por Rhee et al. (*Respiration.* 2011; 82(3): 273-87), el nilotinib que es un inhibidor de c-ABL más potente que el imatinib, mostró efectos antifibróticos terapéuticos superiores, apoyando, por consiguiente, la aplicabilidad terapéutica de los inhibidores de c-ABL para el tratamiento de las enfermedades humanas con inflamación pulmonar. En otro estudio, la exposición de los ratones a hiperoxia aumentó la activación de c-Abl, la cual es requerida para la fosforilación de dinamina-2 y la producción de especies de oxígeno reactivo, así como filtración pulmonar (Singleton PA, Pendyala S, Gorshkova IA, Mambetsariev N, Moitra J, Garcia JG, Natarajan V. Dynamin 2 and c-Abl are novel regulators of hyperoxia-mediated NADPH oxidase activation and reactive oxygen species production in caveolin-enriched microdomains of the endothelium. *J Biol Chem.* 11 de diciembre de 2009; 284(50): 34964-75).

Por consiguiente, estos datos indican que los nuevos inhibidores de c-ABL de la presente invención tienen aplicabilidad terapéutica para el tratamiento de las enfermedades humanas con inflamación pulmonar.

La activación de c-ABL mediante la insulina, por medio de una modificación de la respuesta FAK, puede tener una función importante en la dirección de la señalización mitogénica contra el receptor de insulina metabólico (Genua M, Pandini G, Cassarino MF, Messina RL, Frasca F. c-Abl and insulin receptor signalling. *Vitam Horm.* 2009; 80: 77-105). Los inhibidores de c-ABL, tales como Gleevec® han demostrado que revierten la diabetes tipo 1 en los ratones diabéticos no obesos (Louvet C, Szot GL, Lang J, Lee MR, Martinier N, Bollag G, Zhu S, Weiss A, Bluestone JA. Tyrosine kinase inhibitors reverse type 1 diabetes in nonobese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2 de diciembre de 2008; 105(48): 18895-900). La mitigación de la diabetes mediante Gleevec® fue imitada mediante la eliminación genética del ARNm de c-ABL mediada por el siARN (Hägerkvist R, Sandler S, Mokhtari D, Welsh N. Amelioration of diabetes by imatinib mesylate (Gleevec): role of beta-cell NF-kappaB activation and anti-apoptotic preconditioning. *FASEB J.* Febrero de 2007; 21(2): 618-28).

Por consiguiente, los nuevos inhibidores de c-ABL de la presente invención tienen aplicabilidad terapéutica para el tratamiento de diabetes humana.

Un inhibidor de c-ABL de la presente invención se puede utilizar en combinación con uno o más de los tratamientos existentes para las enfermedades anteriores: por ejemplo, un inhibidor de c-ABL de la presente invención se puede utilizar en combinación con Levodopa o con otros medicamentos que contengan L-DOPA, o con un agonista de dopamina para el tratamiento de enfermedad de Parkinson, o en combinación con un inhibidor de colinesterasa, tal como una cápsula o un parche transdérmico de Exelon para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

En la leucemia mielógena crónica (CML), una translocalización cromosómica equilibrada recíproca en las células

madre hematopoyéticas (HSCs) produce el gen híbrido de BCR-ABL1. Éste último codifica la proteína de fusión oncogénica de BCR-ABL1. Mientras que ABL codifica una quinasa de tirosina de las proteínas estrechamente regulada, la cual tiene una función fundamental en la regulación de la proliferación, adherencia y apoptosis celular, el gen de fusión de BCR-ABL1 se codifica como una quinasa constitutivamente activada. Esta quinasa activada transforma las HSCs para producir un fenotipo que exhibe una proliferación clonal desregulada, una capacidad reducida para adherirse al estroma de la médula ósea, y una respuesta apoptótica reducida a los estímulos mutagénicos, que da como resultado transformaciones progresivamente más malignas. Los granulocitos resultantes fracasan para desarrollarse hasta linfocitos maduros, y se liberan en la circulación, conduciendo a una deficiencia en las células maduras y a un aumento en la susceptibilidad a las infecciones. Se ha demostrado que los inhibidores de BCR-ABL1 competitivos con ATP impiden que la quinasa active las sendas mitogénicas y anti-apoptóticas (por ejemplo, la quinasa PI-3 y STAT5), conduciendo a la muerte de las células del fenotipo BCR-ABL1, y proporcionando de esta manera una terapia efectiva contra la leucemia mieloide crónica (CML). Los compuestos de la invención, como inhibidores de BCR-ABL1, incluyendo los mutantes de la misma, por consiguiente, son en especial apropiados para la terapia de las enfermedades relacionadas con su sobre-expresión, tales como las leucemias ALL o CML.

También se ha demostrado que los compuestos de la invención tienen una actividad anti-tumoral, *in vivo*: La actividad anti-tumoral *in vivo* se prueba, por ejemplo, utilizando líneas celulares leucémicas, tales como Ba/F3-BCR-ABL1, KCL-22, K-562, MEG-01, KYO-1, LAMA-84, KU812, EM-2, CML-T1, BV-173, o ALL-SIL.

Un compuesto de la invención o una composición farmacéutica se puede usar en un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica.

Se puede administrar un agente terapéutico adicional.

El agente terapéutico adicional puede ser un inhibidor de BCR-ABL1 diferente seleccionado a partir de imatinib, nilotinib, dasatinib, dosutinib, ponatinib y bafetinib.

Un método para tratar una condición mediada por BCR-ABL1, puede comprender administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o de una composición farmacéutica.

La BCR-ABL1 puede contener una o más mutaciones (UJane F. Apperley. Parte 1: Mechanism of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncology* 2007; 8: 1018). Los ejemplos de estas mutaciones incluyen V299L, T315I, F317I, F317L, Y253F, Y253H, E255K, E255V, F359C y F359V.

El compuesto se puede administrar parenteralmente.

El compuesto se puede administrar intramuscularmente, intravenosamente, subcutáneamente, oralmente, pulmonarmente, intratecalmente, tópicamente o intranasalmente.

El compuesto se puede administrar sistémicamente.

El paciente puede ser un mamífero.

El paciente puede ser un primate.

El paciente puede ser un humano.

Un método para el tratamiento de un trastorno mediado por ABL1/BCR-ABL1, puede comprender el paso de: administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente quimioterapéutico en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), como se define en el Resumen de la Invención.

Un método para el tratamiento de un trastorno mediado por ABL1/BCR-ABL1, puede comprender el paso de: administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente quimioterapéutico en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

#### Composiciones Farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos descritos anteriormente, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para su administración en una forma sólida o líquida, incluyendo aquéllas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, líquidos (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), tabletas, por ejemplo, aquéllas dirigidas para absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para su aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural



como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento, o un parche de liberación controlada o aspersion aplicada a la piel; (4) intravaginalmente, o intra-rectalmente, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) sublingualmente; (6) ocularmente; (7) transdérmicamente; (8) nasalmente; (9) pulmonar; o (10) intratecalmente.

- 5 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva", como se utiliza en la presente, significa la cantidad de un compuesto, material, o una composición, la cual comprende un compuesto de la presente invención, el cual es efectivo para producir algún efecto terapéutico deseado en al menos una sub-población de células en un animal, en una proporción razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico.

- 10 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referirse a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un buen juicio médico, son adecuados para utilizarse en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, de una manera conmensurada con una proporción razonable de beneficio/riesgo.

- 15 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno, diluyente, excipiente, auxiliar de manufactura, líquido o sólido (por ejemplo, lubricante, talco, magnesio, calcio o estearato de zinc, o ácido esteárico), o un material encapsulador de solvente, involucrado en la portación o el transporte del compuesto objeto desde un órgano, o porción del cuerpo, hasta otro órgano, o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente lastimado. Algunos ejemplos de los materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboxi-metil-celulosa de sodio, etil-celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como un aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de azafrán, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de semilla de soya; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua sin pirógeno; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones reguladoras del pH; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las formulaciones farmacéuticas.
- 20  
25  
30

- Como se estipula anteriormente, ciertas realizaciones de los presentes compuestos pueden contener un grupo funcional básico, tal como amino, o alquil-amino, y, por consiguiente, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" con respecto a esto, se refiere a las sales de adición de ácido inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* en el vehículo de administración o en el proceso de elaboración de la forma de dosificación, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal formada de esta manera durante la purificación subsiguiente. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y lauril-sulfonato, y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19).
- 35  
40

- Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos objeto incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario de los compuestos, por ejemplo, a partir de los ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, estas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenil-acético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluen-sulfónico, metan-sulfónico, etan-disulfónico, oxálico, isotiónico, y similares.
- 45  
50

- En otros casos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos ácidos funcionales y, por consiguiente, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estas instancias se refiere a las sales de adición de base inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar de la misma manera *in situ* en el vehículo de administración o en el proceso de elaboración de la forma de dosificación, o mediante la reacción por separado del compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérricas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de adición de base
- 55  
60

incluyen etil-amina, dietil-amina, etilen-diamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al., *supra*).

5 También pueden estar presentes en las composiciones los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril-sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como los agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

10 Los ejemplos de los antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilen-diamina-tetra-acético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

15 Las formulaciones de la presente invención incluyen aquéllas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar, de una manera conveniente, en una forma de dosificación unitaria, y se pueden preparar mediante cualesquiera métodos bien conocidos en la materia de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del huésped que sea tratado y del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una sola forma de dosificación, en términos generales, será la cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. En términos generales, del cien por ciento, esta cantidad estará en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, de preferencia de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento, más preferiblemente de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento.

20 En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado a partir del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelios, por ejemplo, ácidos biliares, y vehículos poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, una formulación anteriormente mencionada hace que un compuesto de la presente invención sea oralmente biodisponible.

25 Los métodos para la preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen el paso de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de una manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con los vehículos líquidos, o con los vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos, y entonces, si es necesario, se configura el producto.

30 Las formulaciones de la invención adecuadas para su administración oral pueden estar en la forma de cápsulas, pastillas, píldoras, tabletas, grageas (utilizando una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución, suspensión o dispersión sólida en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, cada uno conteniendo una cantidad previamente determinada de un compuesto de la presente invención, como un ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

35 En las formas de dosificación sólidas de la invención, para su administración oral (cápsulas, tabletas, píldoras, grageas, polvos, gránulos, trociscos, y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o difosfato de calcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o extensores, tal como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboxi-metil-celulosa, alginatos, gelatina, polivinil-pirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, y tensoactivos, tales como poloxámero y lauril-sulfato de sodio; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, y tensoactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril-sulfato de sodio, estearato de zinc, estearato de sodio, ácido esteárico, y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlada, tales como crospovidona o etil-celulosa. En el caso de las cápsulas, tabletas y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes reguladores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en las cápsulas de gelatina de cubierta blanda y dura utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Una tableta se puede hacer mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las tabletas comprimidas se pueden preparar utilizando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroximetil-celulosa), diluyente inerte, conservador, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboxi-metil-

celulosa de sodio reticulada), agente de actividad superficial o de dispersión. Las tabletas moldeadas se pueden hacer mediante el moldeo, en una máquina adecuada, de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

5 Las tabletas, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos, opcionalmente se pueden marcar o preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos hemisféricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en las mismas, utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en diferentes proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden formular para liberación rápida, por ejemplo, se pueden secar por congelación. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de usarse. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes, y pueden ser de una composición tal que liberen los ingredientes activos solamente, o preferencialmente, en cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente en una forma retardada. Los ejemplos de las composiciones de empotramiento que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en una forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más excipientes anteriormente descritos.

20 Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables. En adición al ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en este campo, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilen-glicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes, y conservantes.

30 Las suspensiones, en adición a los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitol y de sorbitán de polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto, y mezclas de los mismos.

35 Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal se pueden presentar como un supositorio, el cual se puede preparar mediante la mezcla de uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que sean sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal, y por consiguiente, que se fundan en el recto o en la cavidad vaginal y liberen el compuesto activo.

40 Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones en aerosol que contengan los vehículos que son conocidos en la materia como apropiados.

45 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches, e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservantes, reguladores del pH, o propelentes que se puedan requerir.

Los ungüentos, pastas, cremas, y geles pueden contener, en adición a un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco, y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

50 Los polvos y aerosoles pueden contener, en adición a un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente los propelentes acostumbrados, tales como cloro-fluoro-hidrocarburos, e hidrocarburos insustituídos volátiles, tales como butano y propano.

55 Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Estas formas de dosificación se pueden hacer mediante la disolución o dispersión del compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de este flujo se puede controlar ya sea proporcionando una membrana de control de velocidad, o bien dispersando el compuesto activo en una matriz polimérica o en un gel.

Las formulaciones oftálmicas, los ungüentos, los polvos, soluciones, y similares, también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

5 Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se puedan reconstituir hasta soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usarse, las cuales pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, reguladores del pH, bacteriostáticos, solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, o agentes de suspensión o espesantes.

10 Los ejemplos de los vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de tensoactivos.

15 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes de dispersión. Se puede asegurar la prevención de la acción de los microorganismos sobre los presentes compuestos mediante la inclusión de diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, cloro-butanol, ácido sórbico de fenol, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares, en las composiciones. En adición, se puede provocar una absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que demoren la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

20 En algunos casos, con el objeto de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable hacer más lenta la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo que tenga una pobre solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. De una manera alternativa, se lleva a cabo la absorción demorada de una forma de fármaco parenteralmente administrada mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso.

25 Las formas de depósito inyectable se hacen mediante la formación de matrices microencapsuladas de los presentes compuestos en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del fármaco al polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli-(orto-ésteres) y poli-(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan mediante el atrape del fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con el tejido corporal.

30 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos a seres humanos y animales, se pueden dar por sí mismos o como una composición farmacéutica que contenga, por ejemplo, del 0.1 al 99 % (más preferiblemente, del 10 al 30 %) del ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Las preparaciones de la presente invención se pueden dar oralmente, parenteralmente, tópicamente, o rectalmente. Desde luego, se dan en las formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en tabletas o en la forma de cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción para los ojos, ungüento, supositorio, etc., administración mediante inyección, infusión o inhalación; administración tópica mediante loción o ungüento; y administración rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral.

40 Las expresiones "administración parenteral" y "administrado parenteralmente", como se utilizan en la presente, significan los modos de administración diferentes de la administración enteral y tópica, usualmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, la inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, e intraesternal.

45 Las expresiones "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica", y "administrado periféricamente", como se utilizan en la presente, significan la administración de un compuesto, fármaco, u otro material, diferente de hacerlo directamente en el sistema nervioso central, de tal manera que entre al sistema del paciente y, por lo tanto, se someta al metabolismo y a otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

50 Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y a otros animales para terapia mediante cualquier vía de administración adecuada, incluyendo oralmente, nasalmente, como por ejemplo, mediante un aerosol, rectalmente, intravaginalmente, parenteralmente, intracisternalmente, y tópicamente, mediante polvos, ungüentos o gotas, incluyendo bucalmente y sublingualmente.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, los cuales se pueden utilizar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante los métodos convencionales conocidos por los expertos en este campo.

5 Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición, y modo de administración particulares, sin que sean tóxicos para el paciente.

10 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o del éster, sal, o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o el metabolismo del compuesto particular empleado, la velocidad y el grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos, y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la condición, la salud general y la historia médica previa del paciente que se esté tratando, y factores similares bien conocidos en el ámbito médico.

15 Un médico o veterinario que tenga una experiencia normal en la materia puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría iniciar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica en niveles más bajos que los requeridos, con el objeto de lograr el efecto terapéutico deseado, y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

20 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que sea la dosis más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Esta dosis efectiva dependerá en general de los factores descritos anteriormente. En términos generales, las dosis oral, intravenosa, intracerebro-ventricular y subcutánea de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se utilicen para los efectos analgésicos indicados, estarán en el intervalo de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal al día.

Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo se puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas por separado a intervalos apropiados a través de todo el día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. La dosificación preferida es una administración al día.

30 Aunque es posible que un compuesto de la presente invención se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una formulación (composición) farmacéutica.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular para su administración en cualquier forma conveniente para utilizarse en medicina humana o veterinaria, por analogía con otros productos farmacéuticos.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los presentes compuestos, como se describe anteriormente, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para su administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, líquidos (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), tabletas, bolos, polvos, gránulos, pastas para su aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento o aspersion aplicada a la piel, pulmones, o membranas mucosas; o (4) intravaginalmente o intra-rectalmente, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) sublingualmente o bucalmente; (6) ocularmente; (7) transdérmicamente; u (8) nasalmente.

El término "tratamiento" pretende abarcar también la profilaxis, terapia y curación.

45 El paciente que reciba este tratamiento es cualquier animal que lo necesite, incluyendo primates, en particular, los seres humanos, y otros mamíferos, tales como equinos, reses, cerdos y ovejas; y aves de corral y mascotas en general.

50 La tecnología de microemulsión puede mejorar la biodisponibilidad de algunos agentes farmacéuticos lipofílicos (insolubles en agua). Los ejemplos incluyen Trimetrina (Dordunoo, S. K. et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), 1685-1713, 1991 y REV 5901 (Sheen, P. C., et al., J Pharm Sci 80(7), 712-714, 1991). Entre otras cosas, la microemulsión proporciona una mejor biodisponibilidad al dirigir preferencialmente la absorción hacia el sistema linfático en lugar del sistema circulatorio, desviándose de esta manera del hígado, y previniendo la destrucción de los compuestos en la circulación hepatobiliar.

55 Aunque se contemplan todos los vehículos anfílicos adecuados, los vehículos actualmente preferidos son en términos generales aquéllos que tengan el estado de generalmente reconocidos como seguros (GRAS), y que

5 puedan tanto solubilizar el compuesto de la presente invención como microemulsionarlo en una etapa posterior cuando la solución entre en contacto con una fase de agua compleja (tal como una encontrada en el tracto gastrointestinal humano). Usualmente, los ingredientes anfífilicos que satisfacen estos requerimientos tienen valores de HLB (balance hidrofílico a lipofílico) de 2 a 20, y sus estructuras contienen radicales alifáticos de cadena recta en el intervalo de 6 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos son los glicéridos grasos polietilenglicolizados y los polietilenglicoles.

10 Se contemplan en particular los vehículos anfífilicos comercialmente disponibles, incluyendo la serie Gelucire, Labrafil, Labrasol, o Lauroglicol (todos elaborados y distribuidos por Gattefosse Corporation, Saint Priest, Francia), mono-oleato de PEG, di-oleato de PEG, mono-laurato y di-laurato de PEG, Lecitina, Polisorbato 80, etc. (producidos y distribuidos por un número de compañías en EUA y en todo el mundo).

15 Los polímeros hidrofílicos adecuados para utilizarse en la presente invención son aquéllos que sean fácilmente solubles en agua, que se puedan unir de una manera covalente a un lípido formador de vesículas, y que sea tolerados *in vivo* sin efectos tóxicos (es decir, que sean biocompatibles). Los polímeros adecuados incluyen polietilenglicol (PEG), ácido poliláctico (también denominado como poliláctido), ácido poliglicólico (también denominado como poliglicólido), un copolímero de ácido poliláctico-poliglicólico, y poli-alcohol vinílico. Los polímeros preferidos son aquéllos que tienen un peso molecular de aproximadamente 100 o 120 daltons hasta aproximadamente 5,000 o 10,000 daltons, y de una manera más preferible de aproximadamente 300 daltons a aproximadamente 5,000 daltons. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 100 a aproximadamente 5,000 daltons, y de una manera más preferible que tiene un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 5,000 daltons. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol de 750 daltons (PEG(750)). Los polímeros también se pueden definir por el número de monómeros en los mismos; una realización preferida de la presente invención utiliza polímeros de cuando menos aproximadamente 3 monómeros, tales como polímeros de PEG consistentes en tres monómeros (de aproximadamente 150 daltons).

25 Otros polímeros hidrofílicos que pueden ser adecuados para utilizarse en la presente invención incluyen polivinilpirrolidona, poli-metoxazolona, poli-etil-oxazolona, poli-hidroxi-propil-metacrilamida, poli-metacrilamida, poli-dimetilacrilamida, y las celulosas derivadas, tales como hidroximetil-celulosa o hidroxietil-celulosa.

30 Una formulación puede comprender un polímero biocompatible seleccionado a partir del grupo que consiste en poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, polímeros de polivinilo, poliglicólidos, polisiloxanos, poliuretanos y copolímeros de los mismos, celulosas, polipropileno, polietilenos, poliestireno, polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhídridos, poli(orto)ésteres, poli(ácido butílico), poli(ácido valérico), poli(láctido-co-caprolactona), polisacáridos, proteínas, poli-ácidos hialurónicos, poli-ciano-acrilatos, y mezclas o copolímeros de los mismos.

35 Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos, consistentes en 6, 7, u 8 unidades de glucosa, designadas por las letras griegas alfa, beta, o gamma, respectivamente. No se sabe que existan ciclodextrinas con menos de 6 unidades de glucosa. Las unidades de glucosa están enlazadas mediante enlaces alfa-1,4-glucosídicos. Como una consecuencia de la conformación de la cadena de las unidades de azúcar, todos los grupos hidroxilo secundario (en C-2, C-3) se localizan sobre un lado del anillo, mientras que todos los grupos hidroxilo primario en C-6 están situados sobre el otro lado. Como un resultado, las caras externas son hidrofílicas, haciendo que las ciclodextrinas sean solubles en agua. En contraste, las cavidades de las ciclodextrinas son hidrofóbicas, debido a que están revestidas por el hidrógeno de los átomos C-3 y C-5, y por los oxígenos tipo éter. Estas matrices permiten formar complejos con una variedad de compuestos relativamente hidrofóbicos, incluyendo, por ejemplo, compuestos esteroideos, tales como 17.β-estradiol (ver, por ejemplo, van Uden et al., *Plant Cell Tiss. Org. Cult.* 38:1-3-113 (1994)). La formación de complejo tiene lugar mediante interacciones de Van der Waals, y mediante la formación del enlace de hidrógeno. Para una revisión general de la química de las ciclodextrinas, ver Wenz, Agnew. *Chem. Int. Ed. Engl.*, 33:803-822 (1994).

40 Las propiedades fisicoquímicas de los derivados de ciclodextrina dependen mucho de la clase y del grado de sustitución. Por ejemplo, su solubilidad en agua está en el intervalo desde insoluble (por ejemplo, triacetil-beta-ciclodextrina) hasta 147 % soluble (peso/volumen) (G-2-beta-ciclodextrina). En adición, son solubles en muchos solventes orgánicos. Las propiedades de las ciclodextrinas hacen posible controlar la solubilidad de diferentes componentes de la formulación mediante el aumento o la disminución de su solubilidad.

45 Se han descrito numerosas ciclodextrinas y los métodos para su preparación. Por ejemplo, Parmeter (I) et al. (Patente U.S. Número 3,453,259), y Gramera et al. (Patente U.S. Número 3,459,731), describieron las ciclodextrinas electroneutras. Otros derivados incluyen las ciclodextrinas con propiedades catiónicas [Parmeter (II), Patente U.S. Número 3,453,257], las ciclodextrinas reticuladas insolubles (Sohms, Patente U.S. Número 3,420,788), y las ciclodextrinas con propiedades aniónicas [Parmeter (III), Patente U.S. Número 3,426,011]. Entre los derivados de ciclodextrina con propiedades aniónicas, se han adjuntado a la ciclodextrina progenitora los ácidos carboxílicos, ácidos fosforosos, ácidos fosfinosos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfóricos, ácidos tiofosfónicos, ácidos tiosulfónicos, y ácidos sulfónicos [ver Parmeter (III), *supra*]. Adicionalmente, los derivados de sulfoalquil-éter-ciclodextrina han sido

descritos por Stella et al. (Patente U.S. Número 5,134,127).

Los liposomas consisten en al menos una membrana de bicapa de lípido que encierra a un compartimiento interno acuoso. Los liposomas se pueden caracterizar por el tipo de membrana y por el tamaño. Las vesículas unilamelares pequeñas (SUVs) tienen una sola membrana, y típicamente están en el intervalo de entre 0.02 y 0.05 micras de diámetro; las vesículas unilamelares grandes (LUVs) son típicamente mayores de 0.05 micras. Las vesículas grandes oligolamelares y las vesículas multilamelares tienen múltiples capas de membrana, normalmente concéntricas, y son típicamente mayores de 0.1 micras. Los liposomas con varias membranas no concéntricas, es decir, varias vesículas más pequeñas contenidas dentro de una vesícula más grande, se denominan como vesículas multivesiculares.

Una divulgación se refiere a las formulaciones que comprenden liposomas, las cuales contienen un compuesto de la presente invención, en donde la membrana del liposoma se formula para proporcionar a un liposoma una mayor capacidad portadora. De una manera alternativa o en adición, el compuesto de la presente invención puede estar contenido dentro, o adsorbido sobre, la bicapa del liposoma. El compuesto de la presente invención se puede acumular con un tensoactivo de lípido, y puede ser portado dentro del espacio interno del liposoma; en estos casos, la membrana del liposoma se formula para resistir los efectos alteradores del agregado de agente activo-tensoactivo.

La bicapa de lípido de un liposoma contiene lípidos derivados con polietilenglicol (PEG), de tal manera que la cadena de PEG se extiende desde la superficie interna de la bicapa de lípido hacia el espacio interno encapsulado por el liposoma, y se extiende desde el exterior de la bicapa de lípido hasta el medio ambiente circundante.

Los agentes activos contenidos dentro de los liposomas están en una forma solubilizada. Los agregados de tensoactivo y agente activo (tales como emulsiones o micelios que contengan al agente activo de interés) se pueden atrapar dentro del espacio interno de los liposomas de acuerdo con la presente invención. Un tensoactivo actúa para dispersar y solubilizar al agente activo, y se puede seleccionar a partir de cualquier tensoactivo alifático, cicloalifático o aromático adecuado, incluyendo, pero no limitándose a, las lisofosfatidil-colinas (LPCS) biocompatibles de diferentes longitudes de cadena (por ejemplo, de aproximadamente 14 átomos de carbono a aproximadamente 20 átomos de carbono). También se pueden utilizar lípidos derivados de polímero, tales como lípidos de PEG, para la formación de los micelios, debido a que actuarán para inhibir la fusión del micelio/membrana, y debido a que la adición de un polímero a las moléculas de tensoactivo reduce la CMC del tensoactivo y ayuda a la formación del micelio. Se prefieren los tensoactivos con CMCs en el intervalo micromolar; se pueden utilizar tensoactivos con CMC más alta para preparar los micelios atrapados dentro de los liposomas; sin embargo, los monómeros del tensoactivo de micelios podrían afectar a la estabilidad de la bicapa del liposoma, y serían un factor en el diseño de un liposoma de una estabilidad deseada.

Los liposomas se pueden preparar mediante cualquiera de una variedad de técnicas conocidas en este campo. Véase, por ejemplo, Patente U.S. Número 4,235,871; Solicitud del TCP Publicada Número WO 96/14057; New RRC, Liposomes: A practical approach, IRL Press, Oxford (1990), páginas 33-104; Lasic DD, Liposomes from physics to applications, Elsevier Science Publishers BV, Ámsterdam, 1993.

Por ejemplo, los liposomas se pueden preparar mediante la difusión de un lípido derivado con un polímero hidrofílico en los liposomas preformados, tal como mediante la exposición de los liposomas preformados a los micelios compuestos de polímeros injertados con lípido, en concentraciones de lípido correspondientes al porcentaje molar final del lípido derivado que se desee en el liposoma. También se pueden formar liposomas que contengan un polímero hidrofílico mediante homogeneización, hidratación de campo de lípido, o técnicas de extrusión, como se conocen en este campo.

En una divulgación, los liposomas se preparan para tener tamaños sustancialmente homogéneos en un intervalo de tamaños seleccionado. Un método de dimensionamiento efectivo involucra extruir una suspensión acuosa de los liposomas a través de una serie de membranas de policarbonato que tengan un tamaño de poros uniforme seleccionado; el tamaño de poros de la membrana corresponderá aproximadamente con los tamaños más grandes de los liposomas producidos mediante la extrusión a través de esa membrana. Véase, por ejemplo, Patente U.S. Número 4,737,323 (12 de abril de 1988).

Las características de liberación de una formulación dependen del material encapsulante, de la concentración del fármaco encapsulado, y de la presencia de modificadores de liberación. Por ejemplo, la liberación se puede manipular para ser dependiente del pH, por ejemplo utilizando un recubrimiento sensible al pH que se libere solamente en un bajo pH, como en el estómago, o en un pH más alto, como en el intestino. Se puede utilizar un recubrimiento entérico para evitar que ocurra la liberación hasta después de pasar a través del estómago. Se pueden utilizar múltiples recubrimientos o mezclas de cianamida encapsulada en diferentes materiales para obtener una liberación inicial en el estómago, seguida por una liberación posterior en el intestino. La liberación también se puede manipular mediante la inclusión de sales o agentes formadores de poros, los cuales pueden aumentar la absorción de agua o la liberación del fármaco mediante difusión desde la cápsula. También se pueden utilizar excipientes que modifiquen la solubilidad del fármaco para controlar la velocidad de liberación. También se pueden incorporar agentes que mejoren la degradación de la matriz o la liberación desde la matriz. Se pueden agregar al fármaco, se pueden agregar como una fase separada (es decir, como particulados), o se pueden co-disolver en la

fase polimérica dependiendo del compuesto. En todos los casos, la cantidad debe ser de entre el 0.1 y el 30 % (peso/peso de polímero). Los tipos de mejoradores de la degradación incluyen las sales inorgánicas, tales como sulfato de amonio y cloruro de amonio, los ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido benzoico, y ácido ascórbico; las bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de zinc, e hidróxido de zinc; y las bases orgánicas, tales como sulfato de protamina, espermina, colina, etanolamina, dietanolamina, y trietanolamina; y los tensoactivos, tales como Tween® y Pluronic®. Los agentes formadores de poros que agregan microestructura a las matrices (es decir, compuestos solubles en agua tales como sales inorgánicas y azúcares) se agregan como particulados. El intervalo debe estar entre el 1 y el 30 por ciento (peso/peso de polímero).

La absorción también se puede manipular mediante la alteración del tiempo de residencia de las partículas en el intestino. Esto se puede lograr, por ejemplo, recubriendo la partícula con, o seleccionando como el material encapsulante, un polímero adhesivo mucoso. Los ejemplos incluyen la mayoría de los polímeros con grupos carboxilo libres, tales como quitosano, celulosas, y en especial poliacrilatos (como se utilizan en la presente, los poliacrilatos se refieren a los polímeros que incluyen grupos acrilato y grupos acrilato modificados, tales como cianoacrilatos y metacrilatos).

#### Combinaciones Farmacéuticas

La invención en especial se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) (o de una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de la fórmula (I)) en el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas en la presente; en donde la respuesta al tratamiento es benéfica como se demuestra, por ejemplo, by la eliminación parcial o completa de uno o más de los síntomas de la enfermedad hasta completar la curación o remisión.

La leucemia linfocítica aguda (ALL) positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+) cuenta por el 15 al 30 % de la leucemia linfocítica aguda (ALL) de adultos y por hasta el 5 % de la leucemia linfocítica aguda (ALL) pediátrica (Faderl S, Garcia-MANero G, Thomas D et al., Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia - Current Concepts and Future Perspectives. Rev Clin Exp Hematol 2002; 6: 142-160). La Ph+ ALL pediátrica se caracteriza por una edad mayor (media de 9 a 10 años contra aproximadamente 4 años para todos los pacientes con leucemia linfocítica aguda (ALL)), y por conteos de glóbulos blancos sanguíneos (WBC) más altos en el diagnóstico. Tanto en los adultos como en los niños, la Ph+ ALL se caracteriza por una translocalización recíproca entre los cromosomas 9 y 22 (t(9;22)(q34;q11)) que da como resultado la fusión del gen *BCR* sobre el cromosoma 22 con las secuencias del gen *ABL* translocalizadas desde el cromosoma 9, lo cual da como resultado la expresión de la proteína de BCR-ABL1. Existen 2 variantes primarias de BCR-ABL1, p190BCR-ABL1, detectable en aproximadamente el 85 % de los pacientes con Ph+ ALL, y p210 BCR-ABL1, típica de la leucemia mieloide crónica (CML), identificada en aproximadamente el 15 % de los pacientes con Ph+ ALL (Dombret H, Galbert J, Boiron J et al., Outcome of Treatment in Adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia - Results of the prospective multicenter LALA-94 trial. Blood 2002; 100:2 357-2366; Faderl S, Garcia-MANero G, Thomas D et al., Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia- Current Concepts and Future Perspectives. Rev Clin Exp Hematol 2002; 6: 142-160).

El tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (ALL) se basa en la clasificación de riesgo de cada paciente, con un tratamiento cada vez más intenso para los pacientes que estén en un riesgo más alto de tener recurrencia; esta estrategia maximiza los índices de remisión mientras que limita las toxicidades innecesarias. El progreso ha sido creciente, desde la introducción de la quimioterapia de combinación y el tratamiento para la leucemia del sistema nervioso central pre-sintomática, hasta los regímenes de tratamiento intensos más nuevos para los pacientes con un alto riesgo de recurrencia (C. H. Pui y W. E. Evans. Acute Lymphoblastic Leukemia New Engl J Med 1998;339:605-615). Antes del desarrollo del imatinib, los pacientes con Ph+ ALL se trataban con quimioterapia intensa seguida por trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), idealmente con un donador relacionado coincidente, debido a que esto demostró que daba como resultado una mejor EFS contra cualquier trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) con otros donadores o la quimioterapia sola. Sobre todo, y en contraste con la mayoría de los pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda (ALL), los pacientes con Ph+ ALL han tenido un pronóstico fatal con bajos índices de supervivencia sin recaídas (EFS) (Arico M, Valsecchi M G, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, Gaynon P, Silverman L, Janka-Schaub G, Kamps W et al., New Engl J Med 2000; 342: 998-1006).

Un compuesto de la fórmula (I) también se puede utilizar en combinación con otros compuestos antineoplásicos. Estos compuestos incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de reductasa de ribonucleótido, inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos en microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de la histona desacetilasa; inhibidores de mTOR, tales como RAD001; anti-metabolitos anti-neoplásicos; compuestos de platina; compuestos que dirigen/reducen una actividad de quinasa de proteína o de lípido, inhibidores de amino-peptidasa de metionina; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas, tales como FLUDARABINA; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la quinasa C de proteína (PKC), tales como midostaurina; inhibidores de HSP90, tales como 17-AAG (17-allyl-aminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetil-amino-etil-amino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545),



IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics, HSP990 y AU922; temozolomida (TEMODAL®); inhibidores de proteína de huso de cinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de PI3K, tales como BEZ235, BKM120 o BYL719; inhibidores de MEK, tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer, leucovorina, Aglutinantes EDG, compuestos contra la leucemia, inhibidores de descarboxilasa de S-adenosilmetionina, anticuerpos anti-proliferativos, u otros compuestos quimioterapéuticos. Además, de una manera alternativa o en adición, se pueden utilizar en combinación con radiación ionizante.

El término "inhibidores de reductasa de ribonucleótido" se refiere a los análogos de nucleósidos de pirimidina o purina incluyendo, pero no limitándose a, fludarabina y/o citosina-arabina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluoro-uracilo, cladribina, 6-mercapto-purina (en especial en combinación con ara-C contra ALL), clofarabina, nelarabina (un fármaco de la 9-β-arabino-furanosil-guanina, ara-G), pentostatina, hidroxiurea o los derivados de 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona (Nandy et al., Acta Oncologica 1994; 33: 953-961).

El término "inhibidor de topoisomerasa I", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, topotecano, gimatecano, irinotecano, camptotecina y sus análogos, 9-nitro-camptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (Compuesto A1 de la Publicación Internacional Número WO99/ 17804). El irinotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CAMPTOSAR. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada Hycamtin.

El término "inhibidor de topoisomerasa II", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, las antraciclinas, tales como doxorubicina (incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo, CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etoposida, y teniposida. La etoposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ETOPOPHOS. La teniposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VM 26-BRISTOL. La doxorubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. La epirubicina se puede administrar, en la forma como se comercia, bajo la marca comercial registrada FARMORUBICIN. La idarrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOVANTRON.

El término "compuesto activo en microtúbulos" se refiere a los compuestos estabilizantes de microtúbulos y desestabilizantes de microtúbulos, y a los inhibidores de la polimerización de microtubulina, incluyendo, pero no limitándose a, taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, en especial sulfato de vinblastina, vincristina, en especial sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, colquicina, y epotilonas y los derivados de las mismas, por ejemplo, epotilona B o D o derivados de las mismas. El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VINBLASTIN R.P. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente U.S. Número US 5,010,099. También se incluyen los derivados de epotilona que se dan a conocer en las Patentes Números WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren en especial Epotilona A y/o B.

El término "compuesto alquilante", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CICLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HOLOXAN.

El término "inhibidores de la histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se refiere a los compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen una actividad anti-proliferativa. Esto incluye a los compuestos tales como LDH589 que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/22577, en especial la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-hidroxi-etil)]2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Además incluye en especial al ácido hidroxámico de suberoil-anilida (SAHA).

El término "anti-metabolito anti-neoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluoro-uracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico, tales como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada GEMZAR.

El término "compuesto de platina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, carboplatina, cisplatina, cisplatino y oxaliplatina. La carboplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia,

por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CARBOPLAT. La oxaliplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ELOXATIN.

El término "compuestos que dirigen/reducen una actividad de quinasa de proteína o de lípido"; o una "actividad de fosfatasa de proteína o de lípido", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los inhibidores de la tirosina quinasa de las proteínas y/o de quinasa de serina y/o treonina, o los inhibidores de quinasa de lípido, por ejemplo:

a) los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia ABL1, sus productos de fusión genética (por ejemplo, quinasa BCR-ABL1), y sus mutantes, tales como los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los miembros de la familia ABL1 y sus productos de fusión genética, por ejemplo, imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, bafetinib, PD180970, AG957, NSC 680410 y PD173955;

b) los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la quinasa C de proteína (PKC), y la familia de quinasas de serina/treonina Raf, los miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y Ras/MAPK, y/o los miembros de la familia de quinasa dependiente de ciclina (CDK), y son en especial los derivados de estaurosporina que se dan a conocer en la Patente U.S. Número US 5,093,330, por ejemplo, midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen, por ejemplo, UCN-01, safinol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina, tales como aquéllos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 00/09495; FTIs; BEZ235 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK);

El término "inhibidores de mTOR" se refiere a los compuestos que inhiben al objetivo de mamífero de rapamicina (mTOR), y que poseen una actividad anti-proliferativa, tales como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican<sup>MR</sup>), CCI-779 y ABT578.

El término "modificador de la respuesta biológica", como se utiliza en la presente, se refiere a una linfocina o interferones, por ejemplo, interferón  $\gamma$ .

El término "inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras", por ejemplo, H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad oncogénica de Ras, por ejemplo, un "inhibidor de farnesil-transferasa", por ejemplo, L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra).

El término "inhibidor de telomerasa", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa son en especial los compuestos que inhiben al receptor de telomerasa, por ejemplo, telomestatina.

El término "inhibidor de amino-peptidasa de metionina", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la amino-peptidasa de metionina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la amino-peptidasa de metionina son, por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

El término "inhibidor de proteasoma", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, Bortezomid (Velcade<sup>MR</sup>) y MLN 341.

El término "inhibidores de HSP90", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90; que degradan, dirigen, reducen, o inhiben las proteínas clientes de HSP90 por medio de la senda del proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90 son en especial los compuestos, proteínas o los anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, por ejemplo, 17-alil-amino,17-desmetoxi-geldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol e inhibidores de la histona desacetilasa. Los inhibidores de HSP90 de ejemplo son HSP990 y AUY922.

Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar en combinación con terapias para leucemia convencionales, en especial en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de leucemia mieloblástica aguda (AML). En particular, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, los inhibidores de farnesil-transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de leucemia mieloblástica aguda (AML), tales como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarrubicina, Carboplatino, y PKC412.

Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), tales como butirato de sodio y ácido hidroxámico de suberoil-anilida (SAHA), inhiben la actividad de las enzimas conocidas como desacetilasas de histona. Los inhibidores de la histona desacetilasa específicos incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), tricoestatina A, y los compuestos que se dan a conocer en la Patente U.S. Número US 6,552,065, en particular, la *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y la *N*-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi-etil)-[2-(1*H*-indol-3-

il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en especial la sal de lactato.

Los planteamientos que dañan las células tumorales se refieren a los planteamientos tales como radiación ionizante. El término "radiación ionizante", referido anteriormente y más adelante en la presente, significa la radiación ionizante que se presenta como rayos electromagnéticos (tales como rayos-X y rayos gamma), o bien como partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no limitándose a, terapia de radiación, y se conoce en este campo. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en *Principles and Practice of Oncology*, Devita et al., Editores, 4a. Edición, Volumen 1, páginas 248-275 (1993).

El término "inhibidores de descarboxilasa de S-adenosil-metionina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que se dan a conocer en la Patente U.S. Número US 5,461,076.

"Otros compuestos quimioterapéuticos" incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de plantas, los compuestos y antagonistas hormonales; modificadores de la respuesta biológica, de preferencia linfocinas o interferones; oligonucleótidos anti-sentido o derivados de los oligonucleótidos; shARN o siARN; o compuestos diversos, o los compuestos con un mecanismo de acción diferente o desconocido.

La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

Ninguna de las citas de referencias hechas dentro de la presente divulgación debe entenderse como una admisión de que las referencias citadas sean técnica anterior que pudiera afectar negativamente a la patentabilidad de la presente invención.

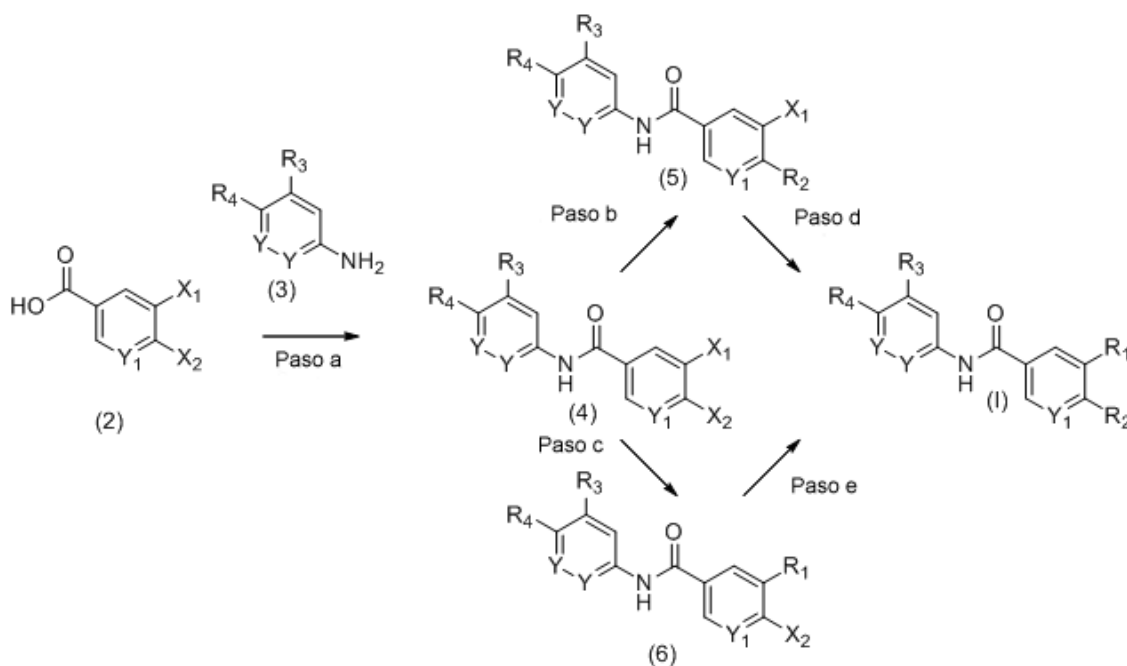
#### Procesos para la Elaboración de los Compuestos de la Invención

La presente divulgación también incluye procesos para la preparación de los compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger a los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, los grupos hidroxilo, amino, imino, tio, o carboxilo, en donde se deseen éstos en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden utilizar los grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

Cuando se dan temperaturas anteriormente en la presente o más adelante en la presente, se debe agregar "aproximadamente", debido a que son tolerables las desviaciones menores de los valores numéricos dados, por ejemplo, las variaciones de +10 %. Todas las reacciones pueden tener lugar en la presencia de uno o más diluyentes y/o solventes. Los materiales de partida se pueden utilizar en cantidades equimolares; de una manera alternativa, un compuesto se puede utilizar en exceso, por ejemplo, para funcionar como un solvente o para cambiar el equilibrio o, en términos generales para acelerar las velocidades de reacción. Se pueden agregar auxiliares de reacción, tales como ácidos, bases o catalizadores en las cantidades adecuadas, como se conocen en el campo, requeridas por una reacción y en línea con los procedimientos generalmente conocidos.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar procediendo como en el siguiente esquema de reacción I:

#### Esquema de Reacción I:



en donde Y, Y<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se definen para la fórmula (I), en el Resumen de la Invención, y X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> representan átomos de halógeno, X<sub>1</sub> se puede seleccionar a partir de cloro, bromo, o yodo, y X<sub>2</sub> se puede seleccionar a partir de cloro o flúor.

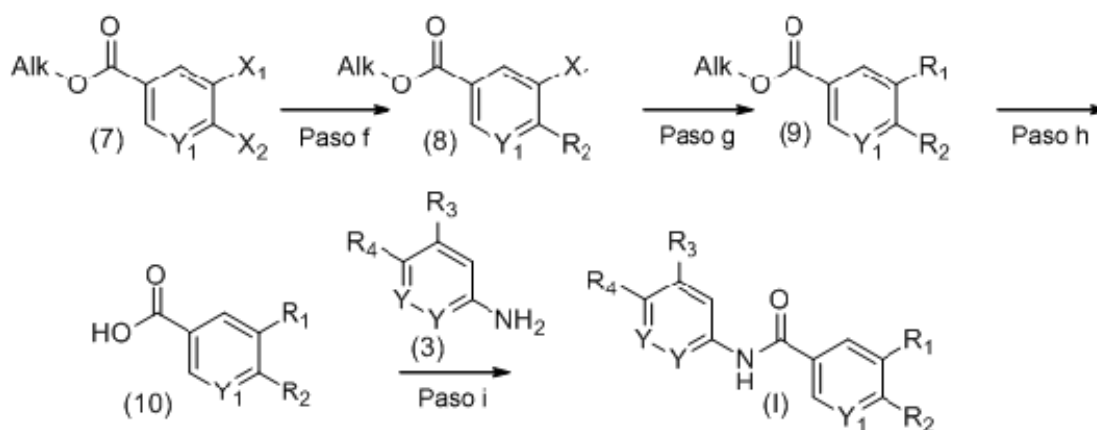
- 5 Paso a: Un compuesto de la fórmula (4) se puede preparar mediante la reacción del cloruro de ácido a partir de un compuesto de la fórmula (2) con un compuesto de la fórmula (3), en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), o similares), y una base orgánica (por ejemplo, di-isopropil-etil-amina, o similares). La reacción tiene lugar de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente y puede tomar hasta aproximadamente 2 horas para completarse.
- 10 El cloruro del ácido de un compuesto de la fórmula (2) se puede preparar con un agente de cloración (por ejemplo, cloruro de tionilo, o cloruro de oxalilo, o similares), en la presencia de un catalizador (por ejemplo, N,N-dimetil-formamida, o similares), y un solvente adecuado (por ejemplo, tolueno, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente la temperatura ambiente o mediante calentamiento a aproximadamente 85°C, y puede tomar hasta aproximadamente 2 horas para completarse.
- 15 Paso b: Un compuesto de la fórmula (5) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (4) con R<sub>2</sub>-H, en donde R<sub>2</sub> es como se define en el Resumen de la Invención, en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, 2-propanol, o sulfóxido de dimetilo (DMSO), o similares), y una base orgánica adecuada (por ejemplo, di-isopropil-etil-amina, o trietil-amina, o similares). La reacción tiene lugar de aproximadamente 90°C a aproximadamente 140°C, y puede tomar de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas para completarse.
- 20 Paso c: Un compuesto de la fórmula (6) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (4), siendo X<sub>1</sub> de preferencia bromo o yodo, con R<sub>1</sub>-Z<sub>1</sub>, en donde R<sub>1</sub> es como se define en la presente, Z<sub>1</sub> que es de preferencia un ácido o éster borónico (reacción de Suzuki), en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, dimetoxi-etano, o una mezcla de dimetoxi-etano y agua, o similares), una base inorgánica adecuada (por ejemplo, carbonato de sodio, o similares), y un catalizador de paladio (por ejemplo, dicloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II), o un complejo de dicloruro de 1,1'-bis-(difenil-fosfina)-ferroceno-paladio(II) / dicloro-metano (DCM), o tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0), o similares), y opcionalmente un cosolvente (por ejemplo, etanol, o similares). La reacción tiene lugar de aproximadamente 80°C a aproximadamente 130°C, y puede tomar de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 18 horas, para completarse.
- 25 De una manera alternativa, el paso c se puede presentar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (4), siendo X<sub>1</sub> de preferencia bromo o yodo, con R<sub>1</sub>-Z<sub>2</sub>, en donde R<sub>1</sub> es como se define en la presente, Z<sub>2</sub> que es de preferencia un reactivo de trialquil-estano (reacción de Stille), en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, sulfóxido de dimetilo (DMSO), o similares), y un catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0)). La reacción tiene lugar a aproximadamente 140°C, y puede tomar hasta aproximadamente 24 horas, para completarse.
- 30 Paso d: Un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (5),
- 35

siendo  $X_1$  de preferencia bromo o yodo, con  $R_1-Z_1$ , en donde  $R_1$  es como se define en la presente, siendo  $Z_1$  de preferencia un ácido o éster borónico (reacción de Suzuki), en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, dimetoxi-etano, o una mezcla de dimetoxi-etano y agua, o similares), una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de sodio, o similares), y un catalizador de paladio (por ejemplo, dicloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II), o complejo de dicloruro de 1,1'-bis-(difeníl-fosfina)-ferroceno-paladio(II) / dicloro-metano (DCM), o tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0), o similares), y opcionalmente un cosolvente (por ejemplo, etanol, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente 80-130°C y puede tomar hasta de aproximadamente 20 minutos a 2 horas para completarse.

5 Paso e: Un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (6) con  $R_2-H$ , en donde  $R_2$  es como se define en la presente, en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, 2-propanol, o sulfóxido de dimetilo (DMSO), o similares), una base orgánica (por ejemplo, di-isopropil-etil-amina, o trietil-amina, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente 90-140°C y puede tomar hasta de aproximadamente 30 minutos a 72 horas para completarse.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar procediendo como en el siguiente esquema de reacción II:

15

**Esquema de Reacción II:**

en donde  $Y$ ,  $Y_1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se definen para la fórmula (I), en el Resumen de la Invención, y  $X_1$  y  $X_2$  representan átomos de halógeno,  $X_1$  en particular cloro, bromo, o yodo,  $X_2$  en particular cloro o flúor, y alk es una cadena de alquilo inferior, en particular metilo.

20 Paso f: Un compuesto de la fórmula (8) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (7) con  $R_2-H$ , en donde  $R_2$  es como se define en la presente, en analogía al Paso b.

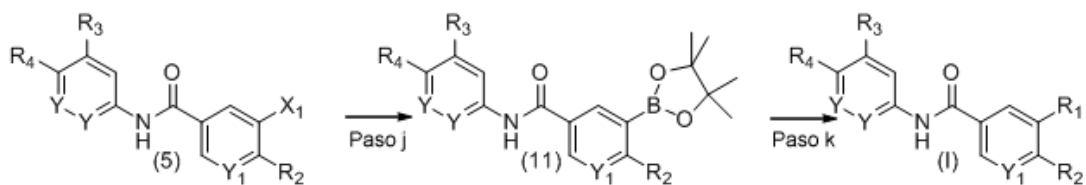
Paso g: Un compuesto de la fórmula (9) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (8), siendo  $X_1$  de preferencia bromo o yodo, con  $R_1-Z_1$ , en donde  $R_1$  es como se define en la presente, siendo  $Z_1$  de preferencia un ácido o éster borónico (reacción de Suzuki), en analogía al Paso d.

25 Paso h: Un compuesto de la fórmula (10) se puede preparar mediante la hidrólisis del éster de un compuesto de la fórmula (9), en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, agua, o similares), una base inorgánica (por ejemplo, hidróxido de sodio, o similares). La reacción tiene lugar a temperatura ambiente y puede tomar hasta aproximadamente 2 horas para completarse.

30 Paso i: Un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (10) con un compuesto de la fórmula (3), en la presencia de un reactivo de acoplamiento (tal como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida e hidroxibenzotriazol, o similares), una base adecuada (tal como N-metil-morfolina, di-isopropil-etil-amina, o similares), y un solvente adecuado (tal como dicloro-metano (DCM), dimetil-formamida, o similares). La reacción tiene lugar a temperatura ambiente, y puede tomar hasta aproximadamente 12 horas para completarse.

35 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar procediendo como en el siguiente esquema de reacción III:

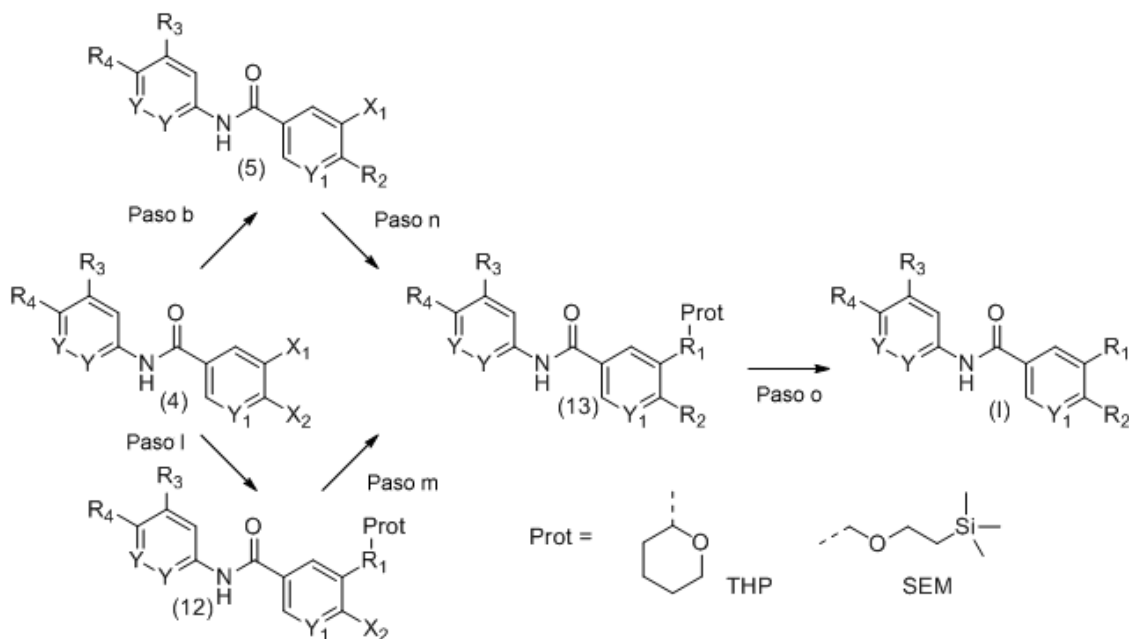
**Esquema de Reacción III:**



en donde Y, Y<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se definen para la fórmula (I), en el Resumen de la Invención, y X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> representan átomos de halógeno, X<sub>1</sub> en particular cloro, bromo, o yodo, X<sub>2</sub> en particular cloro o flúor.

- 5 Paso j: Un compuesto de la fórmula (11) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (5), siendo X<sub>1</sub> de preferencia bromo, con bis-(pinacolato)-diboro, en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, dioxano, o similares), una base inorgánica (por ejemplo, tricarbonato de potasio, o similares), y un catalizador de paladio (por ejemplo, dicloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II), o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente 50-65°C y puede tomar hasta 32 horas para completarse.
- 10 Paso k: Un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (11) con R<sub>1</sub>-X<sub>3</sub>, siendo X<sub>3</sub> de preferencia bromo, en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, dimetoxi-etano, o similares), una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de sodio, o similares), y un catalizador de paladio (por ejemplo, diacetato de 2-diciclohexil-fosfino-2',6'-dimetoxi-bifenil-paladio, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente 90-125°C y puede tomar hasta 20 minutos a 16 horas para completarse.
- 15 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar procediendo como en el siguiente esquema de reacción IV:

**Esquema de Reacción IV:**



- 20 en donde Y, Y<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se definen para la fórmula (I), en el Resumen de la Invención, y X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> representan átomos de halógeno, X<sub>1</sub> en particular cloro, bromo, o yodo, X<sub>2</sub> en particular cloro o flúor, Prot representa un grupo protector, en particular tetrahidro-2H-piran-2-ilo (THP) o 2-(trimetil-silil)-etoxi]-metilo (SEM).

Paso l: Un compuesto de la fórmula (12) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (4) con Prot-R<sub>1</sub>-Z<sub>1</sub>, en donde R<sub>1</sub> es como se define en la presente, siendo Z<sub>1</sub> de preferencia un ácido o éster borónico (reacción de Suzuki), siendo Prot en particular THP o SEM, en analogía al Paso c.

- 25 Paso m: Un compuesto de la fórmula (13) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula

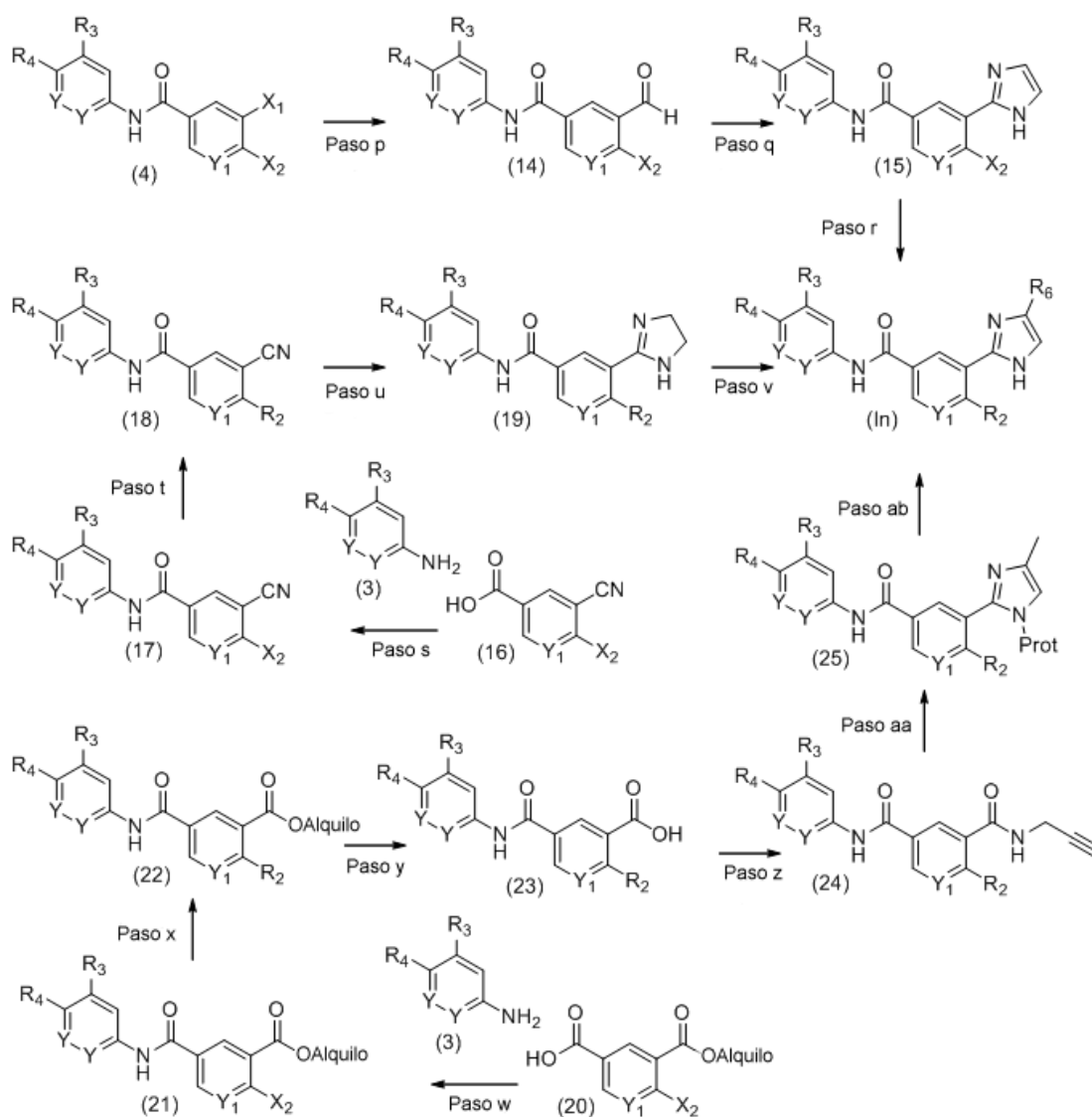
(12) con R<sub>2</sub>-H en donde R<sub>2</sub> es como se define en la presente, en analogía al Paso e.

Paso n: Un compuesto de la fórmula (13) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (5) con Prot-R<sub>1</sub>-Z<sub>1</sub>, en donde R<sub>1</sub> es como se define en la presente, siendo Z<sub>1</sub> de preferencia un ácido o éster borónico (reacción de Suzuki), siendo Prot en particular THP o SEM, en analogía al Paso d.

5 Paso o: Un compuesto de la fórmula (1) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (13) con un agente de desprotección (por ejemplo, fluoruro de tetra-n-butil-amonio, o ácido trifluoroacético, o ácido clorhídrico, o similares), en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), o diclorometano (DCM), o similares). La reacción tiene lugar a temperatura ambiente o a aproximadamente 80°C, y puede tomar hasta aproximadamente 2 a 24 horas para completarse.

10 Los compuestos de la fórmula (I), en donde R<sub>1</sub> es una imidazol sustituido por un grupo R<sub>6</sub> (en donde R<sub>6</sub> es un metilo), se puede preparar procediendo como en el siguiente esquema de reacción V:

**Esquema de Reacción V:**



15 en donde Y, Y<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se definen para la fórmula (I), en el Resumen de la Invención, X<sub>1</sub> representa un átomo de halógeno, en particular bromo o yodo, y X<sub>2</sub> representa un átomo de halógeno, en particular cloro.

Paso p: Un compuesto de la fórmula (14) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (4) con reactivo de Grignard (por ejemplo, cloruro de isopropil-magnesio, o similares), en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), o similares), seguido por la adición de dimetil-formamida. La

reacción tiene lugar de aproximadamente  $-85^{\circ}\text{C}$  a  $-40^{\circ}\text{C}$  y hasta aproximadamente la temperatura ambiente, y puede tomar hasta aproximadamente 3 horas para completarse.

5 Paso q: Un compuesto de la fórmula (15) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (14) con glioxal y amoníaco en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, agua / metanol, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente  $80^{\circ}\text{C}$ , y puede tomar hasta aproximadamente 2 horas para completarse.

Paso r: Un compuesto de la fórmula (In) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (15) con  $\text{R}_2\text{-H}$ , en donde  $\text{R}_2$  es como se define en la presente, en analogía al Paso e.

Paso s: Un compuesto de la fórmula (17) se puede preparar mediante la reacción del cloruro de ácido a partir de un compuesto de la fórmula (16) con un compuesto de la fórmula (3) en analogía al Paso a.

10 Paso t: Un compuesto de la fórmula (18) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (17) con  $\text{R}_2\text{-H}$ , en donde  $\text{R}_2$  es como se define en la presente, en analogía al Paso e.

Paso u: Un compuesto de la fórmula (19) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (18) con etilen-diamina, sulfuro de amonio y bisulfito de sodio. La reacción tiene lugar a aproximadamente  $100^{\circ}\text{C}$ , y puede tomar hasta aproximadamente 18 horas para completarse.

15 Paso v: Un compuesto de la fórmula (In) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (19) con un oxidante (por ejemplo, diacetoxi-yodo-benceno, o similares), y una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de potasio, o similares), en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, sulfóxido de dimetilo (DMSO), o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente la temperatura ambiente, y puede tomar hasta aproximadamente 18 horas para completarse.

20 Paso w: Un compuesto de la fórmula (21) se puede preparar mediante la reacción del cloruro de ácido a partir de un compuesto de la fórmula (20) con un compuesto de la fórmula (3) en analogía al Paso a.

Paso x: Un compuesto de la fórmula (22) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (21) con  $\text{R}_2\text{-H}$ , en donde  $\text{R}_2$  es como se define en la presente, en analogía al Paso e.

25 Paso y: Un compuesto de la fórmula (23) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (22) con una base inorgánica (por ejemplo, hidróxido de litio, o similares), en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, etanol, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente  $50^{\circ}\text{C}$ , y puede tomar hasta aproximadamente 8 horas para completarse.

30 Paso z: Un compuesto de la fórmula (24) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (23) con un reactivo de acoplamiento (por ejemplo, hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, o similares), una base orgánica (por ejemplo, N,N-di-isopropil-etil-amina, o similares), y propargil-amina, en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetil-formamida, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente la temperatura ambiente, y puede tomar hasta aproximadamente 3 horas para completarse.

35 Paso aa: Un compuesto de la fórmula (25) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (24) con una amina bencílica (por ejemplo, metoxi-bencil-amina, o similares), y trifluoro-metan-sulfonato de zinc, en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, tolueno, o similares). La reacción tiene lugar a reflujo y puede tomar hasta aproximadamente 41 horas para completarse.

40 Paso ab: Un compuesto de la fórmula (In) se puede preparar mediante la hidrogenación de un compuesto de la fórmula (25) con paladio (por ejemplo, paladio sobre carbón, o similares), y formato de amonio, en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, etanol, o similares). La reacción tiene lugar a reflujo y puede tomar hasta aproximadamente 52 horas para completarse.

Los ejemplos detallados de la síntesis de los compuestos de la fórmula (I) se pueden encontrar en los Ejemplos que se encuentran más adelante.

#### Procesos Adicionales para la Elaboración de los Compuestos de la Invención

45 Un compuesto de la invención se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, mediante la reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. De una manera alternativa, se puede preparar una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención mediante la reacción de la forma del ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable.

50 Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden modificar adjuntando las funcionalidades apropiadas para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Las modificaciones de esta clase se conocen en la técnica, e incluyen aquéllas que aumentan la penetración en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema



nervioso central, testículos), aumentan la biodisponibilidad, aumentan la solubilidad para permitir la administración parenteral (por ejemplo, inyección, infusión), alteran el metabolismo y/o alteran la velocidad de secreción. Los ejemplos de este tipo de modificaciones incluyen, pero no se limitan a, esterificación, por ejemplo, con polietilenglicoles, derivación con pivaloiloilo o sustituyentes de ácidos grasos, conversión hasta carbamatos, hidroxilación de los anillos aromáticos, y sustitución de heteroátomos en anillos aromáticos. Siempre que se mencionen los compuestos de la fórmula (I) y/o los N-óxidos, tautómeros y/o las sales de los mismos (de preferencia farmacéuticamente aceptables), esto comprende las fórmulas modificadas, mientras que, de preferencia, se refieren a las moléculas de la fórmula (I), sus N-óxidos, sus tautómeros y/o sus sales.

De una manera alternativa, las formas de sal de los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando sales de los materiales de partida o intermediarios. En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos de la fórmula (I) en forma libre y aquéllos en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos o un compuesto de la fórmula (I) anteriormente en la presente y posteriormente en la presente, se debe entender para referirse al compuesto en forma libre y/o también a una o más sales de los mismos, como sea apropiado y conveniente, así como a uno o más solvatos, por ejemplo, hidratos.

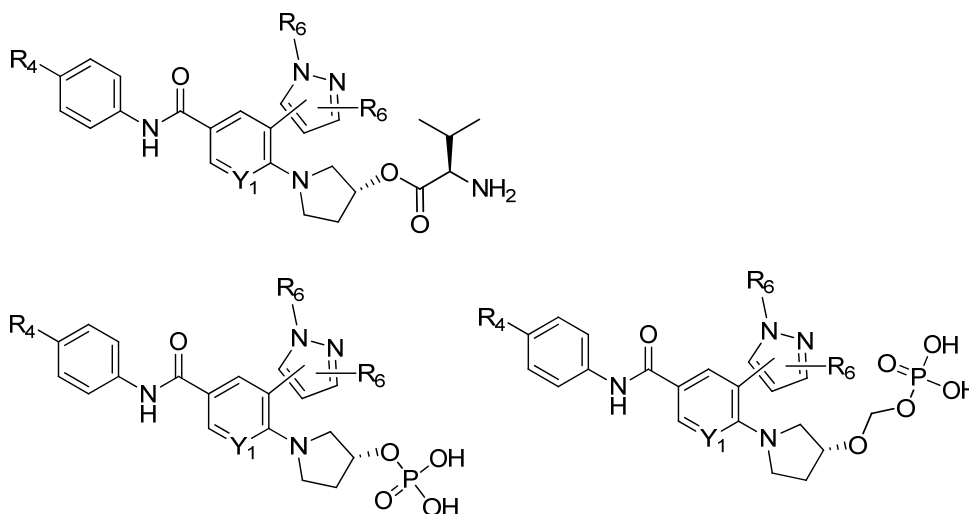
Las sales se forman, por ejemplo, como las sales de adición de ácido, de preferencia con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de la fórmula (I), con un átomo de nitrógeno básico, en especial las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo, el ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido malónico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroxi-maleico, ácido metil-maleico, ácido ciclo-hexan-carboxílico, ácido adamantan-carboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido ftálico, ácido fenil-acético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metan- o etan-sulfónico, ácido 2-hidroxi-etan-sulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido 4-toluen-sulfónico, ácido 2-naftalen-sulfónico, ácido 1,5-naftalen-disulfónico, ácido 2- o 3-metil-bencen-sulfónico, ácido metil-sulfúrico, ácido etil-sulfúrico, ácido dodecil-sulfúrico, ácido N-ciclohexil-sulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico. Las sales usualmente se pueden convertir hasta los compuestos libres, por ejemplo, mediante el tratamiento con compuestos básicos adecuados, por ejemplo, con carbonatos de metales alcalinos, carbonatos ácidos de metales alcalinos, o hidróxidos de metales alcalinos, típicamente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

Para los propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean las sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres (donde sea aplicable, en la forma de preparaciones farmacéuticas) y, por consiguiente, éstas son las preferidas.

Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de la forma de sal de adición de base o de sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de ácido se puede convertir hasta la base libre correspondiente mediante el tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, una solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la invención, en una forma de sal de adición de base se puede convertir hasta el ácido libre correspondiente mediante el tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

Los compuestos de la invención, en una forma no oxidada, se pueden preparar a partir de los N-óxidos de los compuestos de la invención, mediante el tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil-fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares), en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0°C a 80°C.

Los derivados de pro-fármaco de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los métodos conocidos por aquéllos de una experiencia normal en la materia (por ejemplo, para mayores detalles, véase Saulnier MG, Langley DR, Kadow JF, Senter PD, Knipe JO, Tun MM, Vyas DM y Doyle TW (1994) Synthesis of etoposide phosphate, BMY-4048 1: a watersoluble clinically active prodrug of etoposide. Bioorg Med Chem Lett 4: 2567-2572; y Rautio J, Kumpulainen H, Heimbach T, Oliyai R, Oh D, Järvinen T y Savolainen J (2008)). Por ejemplo, un compuesto de la invención puede formar un pro-fármaco como se muestra:



Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden hacer por medios conocidos por aquéllos de una experiencia normal en este campo. Si se protegen o se necesita proteger uno o más grupos funcionales diferentes, por ejemplo, carboxilo, hidroxilo, amino, sulfhidrilo o similares, en un material de partida como se describe en la presente, o en cualquier otro precursor, debido a que no deban tomar parte en la reacción o no deban alterar la reacción, éstos son los grupos que se utilizan usualmente en la síntesis de los compuestos peptídicos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como de los derivados de ácidos nucleicos y azúcares. Los grupos protectores son los grupos que ya no están presentes en los compuestos finales una vez que se remueven, mientras que los grupos que permanecen como sustituyentes no son grupos protectores en el sentido utilizado en la presente, los cuales son grupos que se agregan a un material de partida o en una etapa intermedia, y se remueven para obtener un compuesto final. También en el caso de las conversiones de un compuesto de la fórmula (I), en un compuesto diferente de la fórmula (I), se pueden introducir y remover los grupos protectores, si esto es útil o se requiere. Los grupos protectores pueden ya estar presentes en los precursores y deben proteger a los grupos funcionales concernidos contra las reacciones secundarias indeseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, a la remoción, típicamente mediante acetólisis, protonólisis, solvólisis, reducción, fotólisis, o también mediante la actividad enzimática, por ejemplo, bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, cuáles grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y más adelante.

La protección de estos grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de remoción se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of organic chemistry*), Houben Weyl, 4ª Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Aminoácidos, péptidos, proteínas*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Los compuestos de la presente invención convenientemente se pueden preparar, o formar, durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención convenientemente se pueden preparar mediante recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosos/orgánicos, utilizando solventes orgánicos, tales como dioxina, tetrahidrofurano (THF) o metanol.

Los compuestos de la invención se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales mediante la reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diaestereoisoméricos, se separan los diaestereómeros, y se recuperan los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diaestereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diaestereoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.), y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Por ejemplo, las mezclas diaestereoméricas se pueden separar en sus diaestereómeros individuales por

- medio de cristalización fraccionaria, cromatografía, distribución de solvente, y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar ya sea al nivel de un compuesto de partida, o bien en un compuesto de la fórmula (I) mismo. Los enantiómeros se pueden separar a través de la formación de sales diaestereoméricas, por ejemplo, mediante la formación de sal con un ácido quirál puro en enantiómeros, o por medio de cromatografía, por ejemplo, mediante HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales. Entonces se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.
- 5
- 10 En resumen, los compuestos de la fórmula (I) se pueden hacer mediante un proceso que involucra:
- (a) aquéllos de los esquemas de reacción I-V; y
  - (b) opcionalmente convertir un compuesto de la invención, en una sal farmacéuticamente aceptable;
  - (c) opcionalmente convertir una forma de sal de un compuesto de la invención hasta una forma no de sal;
  - (d) opcionalmente convertir una forma no oxidada de un compuesto de la invención hasta un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
  - (e) opcionalmente convertir una forma de N-óxido de un compuesto de la invención hasta su forma no oxidada;
  - (f) opcionalmente resolver un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
  - (g) opcionalmente convertir un compuesto no derivado de la invención hasta un derivado de pro-fármaco farmacéuticamente aceptable; y
  - (h) opcionalmente convertir un derivado de pro-fármaco de un compuesto de la invención hasta su forma no derivada.

Hasta donde no se describa particularmente la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de una manera análoga a los métodos conocidos en la técnica, o como se da a conocer en los Ejemplos posteriormente en la presente.

Un experto en la materia apreciará que las transformaciones anteriores son solamente representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que se pueden emplear similarmente otros métodos bien conocidos.

### Ejemplos

30 Los siguientes Ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance. En los Ejemplos proporcionados, las temperaturas se dan en grados Celsius. A menos que se indique de otra manera, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente. Además, si no se indica de otra manera, las condiciones de la HPLC analítica son como sigue:

35 Condición 1: UPLC-MS, columna Acquity BEH C18, 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros, horno a 40°C, eluyentes: A = agua + ácido fórmico al 0.1 %, y B = MeCN + ácido fórmico al 0.1 %, gradiente del 20 % al 100 % de B en 4.3 minutos, flujo: 0.7 mililitros/minuto, detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-).

40 Condición 2: LC-MS, columna Ascentis® Express C18 2.7 micras, 2.1 x 30 milímetros, 50°C, eluyentes: A = agua + ácido fórmico al 0.05 % + acetato de amonio 3.75 mM, y B = MeCN + ácido fórmico al 0.04 %, gradiente del 5 % al 95 % de B en 3.7 minutos, flujo: 1.2 mililitros/minuto a 1.4 mililitros/minuto en 3.7 minutos, detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-).

Condición 3: UPLC-MS, columna Acquity HSS T3, 1.8 micras, 2.1 x 50 milímetros, horno a 50°C, eluyentes: A = agua + ácido fórmico al 0.05 % + acetato de amonio 3.75 mM, y B = MeCN + ácido fórmico al 0.04 %, gradiente del 2 % al 98 % de B en 1.40 minutos, entonces 98 % de B durante 0.75 minutos, flujo: 1.2 mililitros/minuto, detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-).

45 Condición 4: HPLC, columna Cromolith® Performance, RP-18e, 100 x 4.6 milímetros + precolumna de 5 x 4.6 milímetros a temperatura ambiente, eluyentes: A = agua + ácido fórmico al 0.1 %, y B = MeCN + ácido fórmico al 0.1 %, gradiente del 2 % al 100 % de B en 8 minutos, entonces 100 % de B durante 2 minutos, flujo: 2.0 mililitros/minuto, detección UV/VIS (DAD).

50 Condición 5: LC-MS, columna Ascentis® Express C18, 2.7 micras, 2.1 x 30 milímetros, 50°C, eluyentes: A = agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.05 %, y B = MeCN + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.04 %, gradiente del 10 % al 95 % de B en 3.0 minutos, entonces el 95 % de B durante 1.0 minutos, flujo: 1.2 mililitros/minuto, detección

UV/VIS (DAD), ESI (+).

Condición 6: UPLC-MS, inyección directa, detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-).

5 Condición 7: HPLC, columna CC125/4 Nucleosil® 100-3 C18HD, 4.0 x 125 milímetros, eluyentes: A = agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % y B = MeCN + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %, gradiente desde el 2 % hasta el 100 % de B en 7 minutos, entonces 100 % de B durante 2 minutos, y finalmente del 100 % al 2 % de B en 1 minuto, flujo: 1.0 mililitro/minuto, detección UV 215 nanómetros.

Condición 8: Condición similar a la Condición 3, horno a 60°C en lugar de 50°C.

Además, si no se indica de otra manera, las condiciones de la HPLC de preparación son como sigue:

10 Condición 9: HPLC de preparación, Columna: XBridge C18, 30 x 100 milímetros, 5 micras; velocidad de flujo: 30 mililitros/minuto; fase móvil: A = agua + ácido fórmico al 0.1 %; B = MeCN; gradiente variable, desde el porcentaje inicial de B hasta el porcentaje final de B, y tiempo de ejecución como se especifica en los Ejemplos.

15 Condición 10: HPLC de preparación Sistema Gilson, columna SunFire<sup>MR</sup> de preparación C18 OBD, 5 micras, 30 x 100 milímetros, eluyentes: A = agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % y B = MeCN, gradiente del 5 % de B durante 2 minutos, entonces del 5 % al 100 % de B en 20 minutos, y finalmente 100 % de B en 3 minutos, flujo: 30 mililitros/minuto, detección UV/VIS.

Condición 11: HPLC de preparación, Sistema Gilson, columna Atlantis® de preparación C18 OBD, 5 micras, 19 x 100 milímetros, eluyentes: A = agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % y B = MeCN, gradiente del 5 % de B durante 2 minutos, entonces del 5 % al 100 % de B en 7 minutos, y finalmente 100 % de B en 3 minutos, flujo: 23 mililitros/minuto, detección UV/VIS.

20 La SFC aquiral de preparación se hace utilizando el siguiente sistema: Waters SFC THAR100; velocidad de flujo de 100 mililitros/minuto; fase móvil: A = CO<sub>2</sub> súper-crítico; B = MeOH; gradiente variable, tiempo de ejecución desde el porcentaje inicial de B hasta el porcentaje final de B, y columnas como se especifican en los Ejemplos. Detalles para las columnas:

Columna 2-EP: columna de 2-etil-piridina (250 x 30 milí-metros, 5 micras, 60 Å), Princeton.

25 Columna 4-EP: columna de 4-etil-piridina (250 x 30 milí-metros, 5 micras, 60 Å), Princeton.

Columna DEAP: columna de dietil-amino (250 x 30 milímetros, 5 micras, 60 Å), Princeton.

Columna NH<sub>2</sub>: columna de Amino Reprosil 70 NH<sub>2</sub> (250 x 30 milímetros, 5 micras), Dr Maisch.

Columna Diol: columna de diol (250 x 30 milímetros, 5 micras, 60 Å), Princeton.

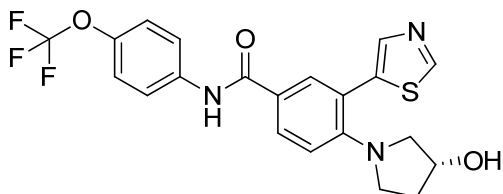
Columna PFP: columna de pentafluoro-fenilo (250 x 30 milí-metros, 5 micras, 120 Å), ES Industry.

30 Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN se registraron en un espectrómetro de RMN de 400 MHz, o de 600 MHz, como se indica. Los picos significativos se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br. s, singulete amplia), y número de protones.

35 En los siguientes ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas: aq (acuoso); DAD (detector de arreglo de diodos); dba (dibenciliden-acetona); DCE (1,2-dicloro-etano); DCM (dicloro-metano); DIPEA (di-isopropil-etil-amina); DMA (dimetil-acetamida); DMF (N,N-dimetil-formamida); DME (dimetoxi-etano); DMSO (sulfóxido de dimetilo); dpfp (1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno); eq. (equivalentes); ESI (ionización por electroaspersión); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); Et<sub>2</sub>O (dietil-éter); h (hora); HPLC (cromatografía de líquidos de alto rendimiento); HV (alto vacío); iPrOH (isopropanol); iPr<sub>2</sub>O (di-isopropil-éter); LC (cromatografía de líquidos); M (molar); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); min (minutos); mL (mililitros); MP (macroporoso); MPLC (cromatografía de líquidos a presión media); MS (espectrometría de masas); MW (microondas); n-BuLi (n-butil-litio); NMP (N-metil-pirrolidinona); RMN (resonancia magnética nuclear); PL (poliestireno); PPh<sub>3</sub> (trifenil-fosfina); RM (mezcla de reacción); RT (temperatura ambiente); sat. (saturado); seg (segundos); SFC (cromatografía de fluidos supercríticos); Si-Tiol (gel de sílice modificado por 3-mercapto-propilo), SPE (extracción en fase sólida); SPhos (2-diciclohexil-fosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo); TBAF (fluoruro de tetra-n-butil-amonio); TBME (metil-terbutil-éter (MTBE)); TFA (ácido trifluoro-acético); TEA (triethyl-amina); THF (tetrahidrofurano); t<sub>R</sub> (tiempo de retención); UPLC (cromatografía de líquidos de ultra-alto rendimiento), y UV (Ultravioleta).

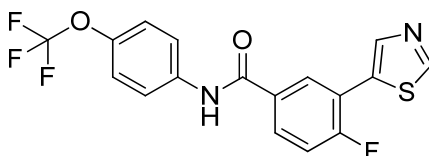
### Ejemplo 1

(R)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(tiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



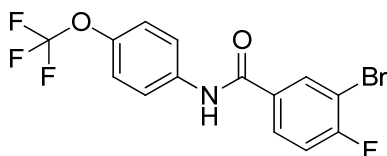
Una mezcla de 4-fluoro-3-(thiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 1.1, 50 miligramos, 0.131 milimoles), (R)-pirrolidin-3-ol (22.8 miligramos, 0.262 milimoles), y trietil-amina (72.9 microlitros, 0.523 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (98 microlitros) se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se purificó mediante SFC de preparación (Columna Diol, isocrática al 30 % en 6 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color café pálido. UPLC-MS (Condición 1)  $t_R = 1.05$  minutos,  $m/z = 450.3$   $[M+H]^+$ ,  $m/z = 448.3$   $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.68 -1.82 (m, 1 H) 1.82 -1.99 (m, 1 H) 2.79 (d, J = 10.29 Hz, 1 H) 3.06 - 3.14 (m, 1 H) 3.14 - 3.21 (m, 1 H) 3.24 - 3.33 (m, 1 H) 4.24 (br. s, 1 H) 4.80 - 5.00 (m, 1 H) 6.98 (d, J = 8.78 Hz, 1 H) 7.35 (d, J = 8.41 Hz, 2 H) 7.76 - 8.02 (m, 5 H) 9.17 (s, 1 H) 10.18 (s, 1 H).

10 Etapa 1.1 4-fluoro-3-(thiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



Una mezcla de 3-bromo-4-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 1.2, 100 miligramos, 0.264 milimoles), tiazol (113 miligramos, 1.322 milimoles), KOAc (130 miligramos, 1.322 milimoles), y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.297 miligramos, 1.322 micromoles), se agregó a un frasco, el cual se selló y se evacuó / purgó con argón. Se agregó dimetil-acetamida (DMA) (0.81 mililitros), y la mezcla se agitó a 130°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1.44 milimoles/gramo, 9.18 miligramos, 0.013 milimoles), y se filtró. El filtrado se vertió sobre HCl 1M (40 mililitros), y se extrajo 3 veces con terbutil-metil-éter (TBME). Los extractos combinados se lavaron 3 veces con HCl 1M, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, 4 gramos, ciclohexano / EtOAc, del 10 % al 40 % de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. UPLC-MS (Condición 1)  $t_R = 2.80$  minutos,  $m/z = 383.0$   $[M+H]^+$ ,  $m/z = 381.0$   $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.40 (m, J = 8.31 Hz, 2 H) 7.58 (dd, J = 10.76, 8.80 Hz, 1 H) 7.83 - 7.97 (m, 2 H) 8.02 (ddd, J = 8.62, 4.95, 2.32 Hz, 1 H) 8.40 (dd, J = 7.21, 2.32 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H) 10.54 (s, 1 H).

25 Etapa 1.2 3-bromo-4-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida

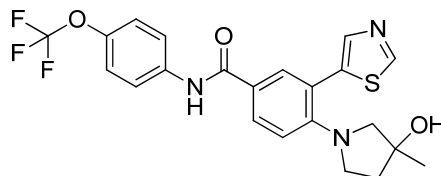


El SOCl<sub>2</sub> (2.92 mililitros, 40.0 milimoles), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.5 mililitros) se agregaron por goteo a una suspensión de ácido 3-bromo-4-fluoro-benzoico (1.752 gramos, 8 milimoles) en tolueno (20 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros). Se agregó di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (2.79 mililitros, 16.00 milimoles), y la mezcla se enfrió hasta 0°C, se trató con una solución de 4-trifluoro-metoxi-anilina (1.181 mililitros, 8.80 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con HCl acuoso 1M (50 mililitros), y se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME). Los extractos combinados se lavaron con HCl acuoso 1M, NaOH acuoso 1 M y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se cristalizó a partir de n-heptano / dicloro-metano (DCM), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1)  $t_R = 3.18$  minutos,  $m/z = 377.9/379.9$   $[M+H]^+$ ,  $m/z = 375.9/377.9$   $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2 H) 7.56 (t, J = 8.7 Hz, 1 H) 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 2 H)

8.00 - 8.06 (m, 1 H) 8.32 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 1 H) 10.50 (s, 1 H).

### Ejemplo 2

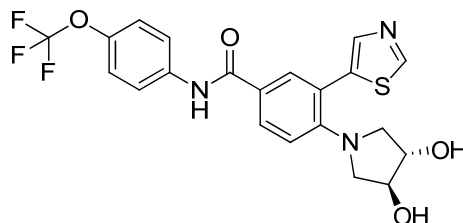
4-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-3-(tiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



5 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 1, utilizando 4-fluoro-3-(tiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 1.1), y 3-metil-pirrolidin-3-ol, para proporcionar un sólido amarillo. UPLC-MS (Condición 1)  $t_R = 2.57$  minutos,  $m/z = 464.1 [M+H]^+$ ,  $m/z = 462.1 [M-H]^-$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.09 -1.30 (m, 3 H) 1.63 -1.85 (m, 2 H) 2.88 (s, 1 H) 2.95 (s, 1 H) 3.02 - 3.15 (m, 1 H) 3.26 - 3.30 (m, 1 H) 4.72 (s, 1 H) 6.94 (d, J = 8.80 Hz, 1 H) 7.33 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 7.78 - 8.00 (m, 6 H) 9.15 (s, 1 H) 10.14 (s, 1 H).

### Ejemplo 3

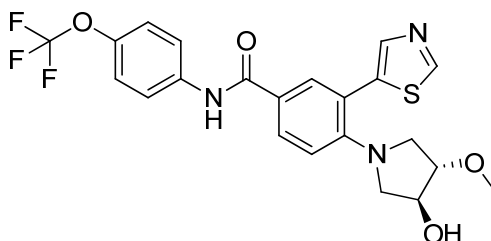
4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(tiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



15 Una solución de 4-fluoro-3-(tiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 1.1, 60 miligramos, 0.13 milimoles), (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol (28.2 miligramos, 0.273 milimoles), y trietil-amina (76 microlitros, 0.546 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (103 microlitros), se agitó a 105°C durante 90 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el producto crudo se purificó mediante SFC de preparación (Columna Diol, del 22 % al 27 % en 10 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo. UPLC-MS (Condición 1)  $t_R = 2.18$  minutos,  $m/z = 466.0 [M+H]^+$ ,  $m/z = 464.1 [M-H]^-$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.86 (d, J = 10.51 Hz, 2 H) 3.36 (dd, J = 10.51, 3.67 Hz, 2 H) 3.90 (br. s, 2 H) 5.05 (br. s, 2 H) 6.93 (d, J = 8.80 Hz, 1 H) 7.33 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.78 - 7.98 (m, 5 H) 9.16 (s, 1 H) 10.12 (s, 1 H).

### Ejemplo 4

4-(trans-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidin-1-il)-3-(tiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida

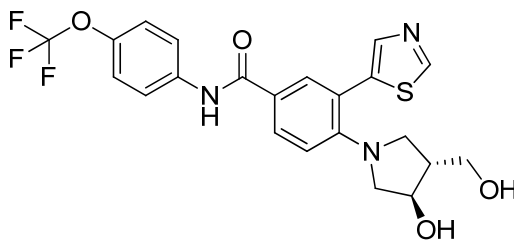


25 Una solución de 4-fluoro-3-(tiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 1.1, 58 miligramos, 0.132 milimoles), clorhidrato de (+/-)-trans-4-metoxi-pirrolidinol (40.5 miligramos, 0.264 milimoles), y trietil-amina (73.6 microlitros, 0.528 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (99 microlitros) se agitó durante la noche a 105°C. Se agregó trietil-amina (36.8 microlitros, 0.264 milimoles) adicional, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se agregaron clorhidrato de (+/-)-trans-4-metoxi-pirrolidinol (20.27 miligramos, 0.132 milimoles), y trietil-amina (36.8 microlitros, 0.264 milimoles) adicionales, y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante la noche. El solvente se

evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante SFC de preparación (Columna Diol, isocrática al 23 % en 9 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja. UPLC-MS (Condición 1)  $t_R$  = 2.44 minutos,  $m/z$  = 480.0  $[M+H]^+$ ,  $m/z$  = 478.1  $[M-H]^-$ ,  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.85 (dd,  $J$  = 10.51, 1.96 Hz, 1 H) 2.95 - 3.03 (m, 1 H) 3.16 (s, 2 H) 3.20 - 3.26 (m, 3 H) 3.58 - 3.70 (m, 1 H) 4.08 (br. s, 1 H) 5.16 (br. s, 1 H) 6.96 (d,  $J$  = 8.56 Hz, 1 H) 7.33 (d,  $J$  = 8.31 Hz, 1 H) 7.79 - 7.99 (m, 5 H) 9.15 (d,  $J$  = 0.73 Hz, 1 H) 10.14 (s, 1 H).

### Ejemplo 5

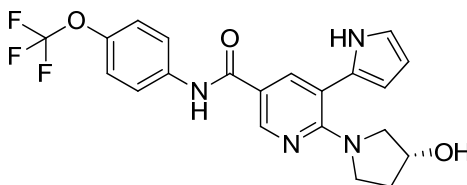
4-(trans-3-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-3-(tiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 4, utilizando 4-fluoro-3-(tiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 1.1), y clorhidrato de trans-4-(hidroxi-metil)-pirrolidin-3-ol, para proporcionar un sólido blancuzco. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 0.95 minutos,  $m/z$  = 480.1  $[M+H]^+$ ,  $m/z$  = 478.2  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.04 - 2.18 (m, 1 H) 2.78 (dd,  $J$  = 10.39, 3.79 Hz, 1 H) 2.97 (dd,  $J$  = 9.90, 5.01 Hz, 1 H) 3.18 (dd,  $J$  = 10.51, 5.62 Hz, 1 H) 3.23 - 3.28 (m, 1 H) 3.32 - 3.37 (m, 1 H) 3.37 - 3.47 (m, 1 H) 3.91 - 4.03 (m, 1 H) 4.63 (t,  $J$  = 5.14 Hz, 1 H) 4.94 (d,  $J$  = 4.16 Hz, 1 H) 6.99 (d,  $J$  = 8.80 Hz, 1 H) 7.34 (d,  $J$  = 8.56 Hz, 2 H) 7.83 - 7.98 (m, 5 H) 9.16 (d,  $J$  = 0.73 Hz, 1 H) 10.15 (s, 1 H).

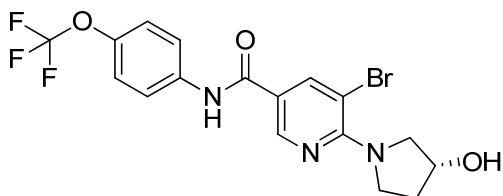
### Ejemplo 6

(R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(1H-pirrol-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



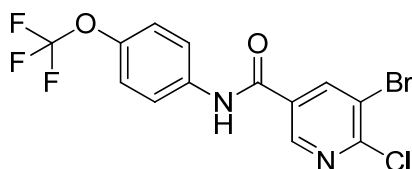
Una mezcla de (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 6.1, 100 miligramos, 0.224 milimoles), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo (131 miligramos, 0.448 milimoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15.73 miligramos, 0.022 milimoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (95 miligramos, 0.896 milimoles), DME (951 microlitros), agua (272 microlitros), y EtOH (136 microlitros), en un frasco para microondas (MW), se selló, se evacuó / purgó 3 veces con argón, y se agitó a 80°C durante 16 horas. Se agregó metanol (MeOH) (0.5 mililitros), y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas (MW) a 150°C durante 5 minutos, se diluyó con DME (3 mililitros), y se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1.44 milimoles/gramo, 93 miligramos, 0.134 milimoles) durante la noche. La mezcla de reacción se centrifugó, el sobrenadante se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (Columna 2-EP, del 20 % al 25 % en 6 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 1.02 minutos,  $m/z$  = 433.4  $[M+H]^+$ ,  $m/z$  = 477.3  $[M+\text{ácido fórmico-H}]^-$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.67 - 1.77 (m, 1 H) 1.77 - 1.88 (m, 1 H) 2.97 (d,  $J$  = 11.80 Hz, 1 H) 3.23 - 3.32 (m, 2 H) 3.39 - 3.49 (m, 1 H) 4.15 - 4.24 (m, 1 H) 4.79 - 4.89 (m, 1 H) 6.06 - 6.13 (m, 2 H) 6.76 - 6.84 (m, 1 H) 7.34 (d,  $J$  = 8.28 Hz, 2 H) 7.82 - 7.92 (m, 2 H) 8.02 (d,  $J$  = 2.51 Hz, 1 H) 8.69 (d,  $J$  = 2.51 Hz, 1 H) 10.17 (s, 1 H) 11.14 (d,  $J$  = 1.76 Hz, 1 H).

Etapa 6.1 (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



5 La (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 6.2, 2 gramos, 5.06 milimoles), y (R)-pirrolidin-3-ol (0.529 gramos, 6.07 milimoles) en iPrOH (7.78 mililitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW) y se sometieron a irradiación de microondas (MW) a 140°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida, entonces se extrajo a partir de HCl 0.5 M (100 mililitros) y EtOAc (60 mililitros). La capa acuosa se retroextrajo con EtOAc (60 mililitros), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0.5 M, agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad bajo presión reducida. La trituration del residuo en una mezcla de ciclohexano/EtOAc y la filtración del sólido, proporcionaron el compuesto del título como un sólido amarillo. UPLC-MS (Condición 1) t<sub>R</sub> = 2.64 minutos, m/z = 445.9/447.9 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 444.0/446.0 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.82 -1.91 (m, 1 H) 1.91 -1.99 (m, 1 H) 3.57 (d, J = 11.49 Hz, 1 H) 3.71 (ddd, J = 10.94, 7.89, 3.42 Hz, 1 H) 3.81 - 3.92 (m, 2 H) 4.31 - 4.40 (m, 1 H) 4.98 (d, J = 3.18 Hz, 1 H) 7.35 (d, J = 8.31 Hz, 2 H) 7.85 (d, J = 9.29 Hz, 2 H) 8.34 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 8.68 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 10.21 (s, 1 H).

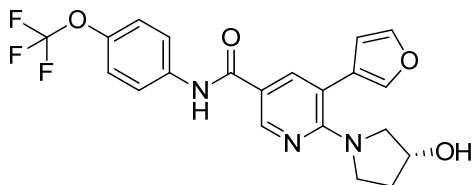
Etapa 6.2 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



15 El SOCl<sub>2</sub> (1.089 mililitros, 14.92 milimoles), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.01 mililitros), se agregaron por goteo a una suspensión de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico (1.176 gramos, 4.97 milimoles) en tolueno (10 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros). Se agregó di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (1.74 mililitros, 9.95 milimoles), y la mezcla se enfrió hasta -15°C bajo una atmósfera de argón, se trató con una solución de 4-trifluoro-metoxi-anilina (0.701 mililitros, 5.22 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente estuvo bajo presión reducida, y el residuo se trató con HCl acuoso 1M (50 mililitros), y se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME) / EtOAc (4:1). Los extractos combinados se lavaron con HCl acuoso 1M, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel se sílice Biotage, 50 gramos, ciclohexano / EtOAc, del 5 % al 25 % de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquizco. UPLC-MS (Condición 1) t<sub>R</sub> = 3.09 minutos, m/z = 394.9/396.8 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 393.0/394.9 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2 H) 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1 H) 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 10.69 (s, 1 H).

### 30 Ejemplo 7

(R)-5-(furan-3-il)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



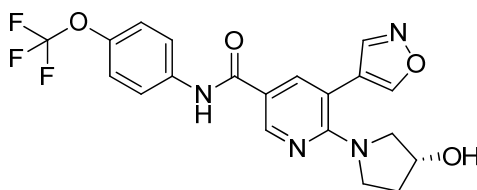
35 Una mezcla de (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 6.1, 60 miligramos, 0.134 milimoles), ácido furan-3-il-borónico (22.6 miligramos, 0.202 milimoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.44 miligramos, 0.013 milimoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42.8 miligramos, 0.403 milimoles), DME (570 microlitros), agua (163 microlitros), y EtOH (81 microlitros), en un frasco para microondas (MW), se selló, se evacuó / purgó con argón, y se



sometió a irradiación de microondas (MW) a 120°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1.44 milimoles/gramo, 46.7 miligramos, 0.067 milimoles), se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 9, 25 % durante 0.2 minutos, entonces del 25 % al 55 % en 14 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (Condición 2)  $t_R$  = 1.92 minutos,  $m/z$  = 434.1-435.2  $[M+H]^+$ ,  $m/z$  = 432  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.72 -1.81 (m, 1 H) 1.82 -1.92 (m, 1 H) 3.07 (d, J = 11.49 Hz, 1 H) 3.30 - 3.45 (m, 1 H) 3.48 - 3.57 (m, 2 H) 4.21 - 4.27 (m, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 7.34 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.76 (t, J = 1.59 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.84 - 7.88 (m, 2 H) 7.98 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 8.70 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 10.16 (s, 1 H).

## 10 Ejemplo 8

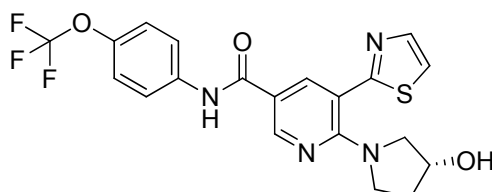
(R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(isoxazol-4-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 7, utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 6.1), y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-isoxazol, para proporcionar un sólido blanco. LC-MS (Condición 2)  $t_R$  = 1.80 minutos,  $m/z$  = 435.2-436.2  $[M+H]^+$ ,  $m/z$  = 433  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.74 -1.82 (m, 1 H) 1.84 -1.94 (m, 1 H) 3.01 (d, J = 11.25 Hz, 1 H) 3.29 - 3.53 (m, 3 H) 4.22 - 4.28 (m, 1 H) 7.35 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 7.86 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 8.03 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 8.75 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H) 10.17 (s, 1 H).

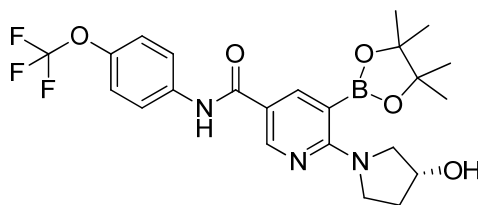
## Ejemplo 9

20 (R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(tiazol-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La (R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 9.1, 50 miligramos, 0.101 milimoles), 2-bromo-tiazol (24.9 miligramos, 0.152 milimoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf)(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (8.28 miligramos, 10.14 micromoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32.2 miligramos, 0.304 milimoles), DME (522 microlitros), y agua (92 microlitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), se trató con Si-Tiol (1.27 milimoles/gramo, 39.9 miligramos, 0.051 milimoles), se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 9, 40 % durante 0.2 minutos, entonces del 40 % al 70 % en 14 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1)  $t_R$  = 2.51min,  $m/z$  = 451-452  $[M+H]^+$ ,  $m/z$  = 449-450  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.71 -1.80 (m, 1 H) 1.81 -1.92 (m, 1 H) 2.94 (d, J = 11.74 Hz, 1 H) 3.25 - 3.30 (m, 2 H) 3.43 - 3.53 (m, 1 H) 4.18 - 4.26 (m, 1 H) 4.81 - 4.94 (m, 1 H) 7.35 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.83 - 7.88 (m, 2 H) 7.89 (d, J = 3.42 Hz, 1 H) 7.94 (d, J = 3.42 Hz, 1 H) 8.19 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 8.82 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 10.25 (s, 1 H).

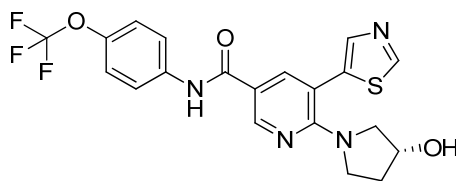
35 Etapa 9.1 (R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



5 La (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 6.1, 376 miligramos, 0.843 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (856 miligramos, 3.37 milimoles), SPhos (25.9 miligramos, 0.063 milimoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5.68 miligramos, 0.025 milimoles), y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> finamente molido (537 miligramos, 2.53 milimoles), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló y se evacuó / purgó con argón. Se agregó dioxano (3.371 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 días. Entonces se agregó una segunda porción de bis-(pinacolato)-diboro (428 miligramos, 1.685 milimoles), y la reacción se agitó a 50°C durante 16 horas, y entonces a 65°C durante la noche. Se agregó agua (30 mililitros), y la mezcla se extrajo con EtOAc/TBME (1:1). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, 24 gramos, ciclohexano / EtOAc-EtOH + NH<sub>4</sub>OH al 0.1 % (9:1), del 20 % al 70 % de EtOAc-EtOH + NH<sub>4</sub>OH al 0.1 % (9:1)), para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris. UPLC-MS (Condición 1) t<sub>R</sub> = 2.42 minutos, m/z = 493.1 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 491.1 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.33 (d, J = 5.38 Hz, 12 H) 1.80 -1.93 (m, 1 H) 1.99 (s, 1 H) 3.27 (s, 1 H) 3.40 - 3.59 (m, 1 H) 3.59 - 3.78 (m, 2 H) 4.37 (br. s, 1 H) 4.96 (d, J = 3.18 Hz, 1 H) 7.34 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.80 - 7.90 (m, 2 H) 8.18 (d, J = 2.69 Hz, 1 H) 8.76 (d, J = 2.69 Hz, 1 H) 10.19 (s, 1 H).

### Ejemplo 10

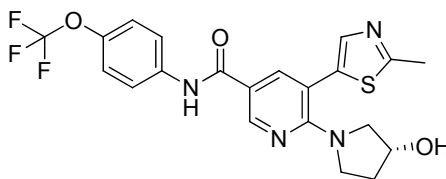
(R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(tiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



20 La (R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 9.1, 60 miligramos, 0.122 milimoles), 5-bromo-tiazol (29.9 miligramos, 0.182 milimoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf)(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (9.93 miligramos, 0.012 milimoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38.7 miligramos, 0.365 milimoles) DME (627 microlitros), y agua (111 microlitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló, se evacuó / purgó con argón y se sometió a irradiación de microondas (MW) a 125°C durante 10 minutos. Se agregó 5-bromo-tiazol, (29.9 miligramos, 0.182 mili-moles) adicional, la irradiación de microondas (MW) se continuó a 125°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó con Si-Tiol (1.27 milimoles/gramo, 47.9 miligramos, 0.061 milimoles), se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 9, 25 % durante 0.2 minutos, entonces del 25 % al 55 % en 14 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1) t<sub>R</sub> = 2.17 minutos, m/z = 451.0-452.0 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 449.0-450.0 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.70 -1.79 (m, 1 H) 1.80 -1.91 (m, 1 H) 3.00 (d, J = 11.49 Hz, 1 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 3.42 - 3.51 (m, 1 H) 4.19 -4.25 (m, 1 H) 4.74 - 4.99 (m, 1 H) 7.34 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.82 - 7.88 (m, 2 H) 7.91 (s, 1 H) 8.08 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 8.78 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 9.19 (s, 1 H), 10.19 (s, 1 H).

### Ejemplo 11

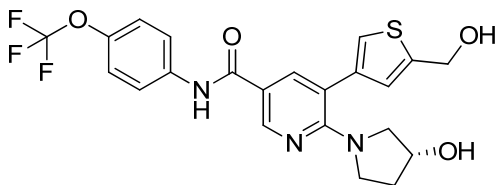
(R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(2-metil-tiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 6.1, 60 miligramos, 0.134 milimoles), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiazol (45.4 miligramos, 0.202 milimoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2.463 miligramos, 2.69 micromoles), 2-dichlohexil-fosfino-2'-6'-dimetoxi-bifenilo (4.42 mili-gramos, 10.76 micromoles), y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (86 miligramos, 0.403 milimoles) se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló y se evacuó / purgó con argón. Se agregó dioxano, y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 horas. Se agregaron pinacol-éster del ácido 2-metil-tiazol-5-borónico (15.14 miligramos, 0.067 milimoles), y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2.463 miligramos, 2.69 micromoles) adicionales, y la mezcla de reacción (RM) se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1.44 milimoles/gramo, 93 miligramos, 0.134 milimoles), se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 9, 30 % durante 0.2 minutos, entonces del 30 % al 60 % en 12 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1) t<sub>R</sub> = 2.35 minutos, m/z = 465.1-466.1 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 463.1-464.2 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.71 - 1.80 (m, 1 H) 1.81 -1.92 (m, 1 H) 2.70 (s, 3 H) 3.03 - 3.09 (m, 1 H) 3.25 - 3.40 (m, 2 H) 3.45 - 3.55 (m, 1 H) 4.20 - 4.27 (m, 1 H) 4.88 (d, J = 3.18 Hz, 1 H) 7.34 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 7.60 (s, 1 H) 7.85 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 8.04 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 8.76 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 10.18 (s, 1 H).

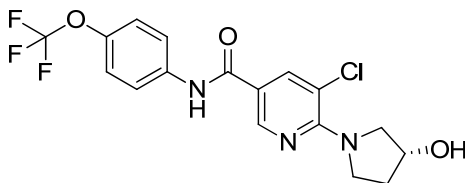
### Ejemplo 12

(R)-5-(5-(hidroxi-metil)-tiofen-3-il)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una mezcla de (R)-5-cloro-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 12.1, 50 miligramos, 0.124 milimoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il)-metanol (45 miligramos, 0.187 milimoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0.124 mililitros, 0.249 milimoles), y DME (2.5 mililitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló y se evacuó / purgó con argón. Se agregó PdCl<sub>2</sub>(dppf)(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (10 miligramos, 0.012 milimoles), y la mezcla se agitó a 140°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de PL-Tiol MP SPE (StratoSpheres<sup>MR</sup>), el cartucho se lavó con metanol (MeOH), y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante LC-MS de preparación, para proporcionar el compuesto del título. LC-MS (Condición 5) t<sub>R</sub> 1.55 minutos, m/z = 479.9 [M+H]<sup>+</sup>.

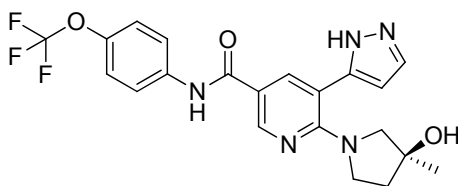
Etapa 12.1 (R)-5-cloro-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



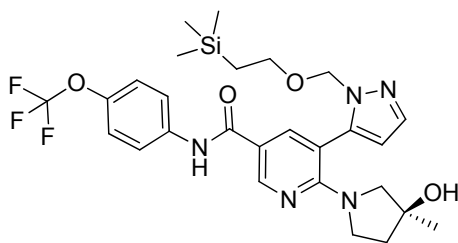
Una mezcla de 5,6-dicloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (preparada a partir de ácido 5,6-dicloro-nicotínico en una forma análoga a aquella descrita en la Etapa 6.2, 1.5 gramos, 4.27 milimoles), y (R)-pirrolidin-3-ol (447 miligramos, 5.13 milimoles), iPrOH (10 mililitros), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (1.104 gramos, 8.54 milimoles), se sometió a irradiación de microondas (MW) a 140°C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se apagó con agua (100 mililitros), y se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mililitros), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un polvo color beige. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.85-1.97 (m, 2H) 3.59 (d, J = 12Hz, 1H) 3.7-3.8 (m, 1H) 3.8-3.95 (m, 2H) 4.35-4.40 (m, 1H) 5.00 (s, 1H) 7.35 (d, J = 2Hz, 2H) 7.86 (d, J = 2Hz, 2H) 8.17 (s, 1H) 8.66 (s, 1H) 10.22 (s, 1H).

### Ejemplo 13

(S)-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

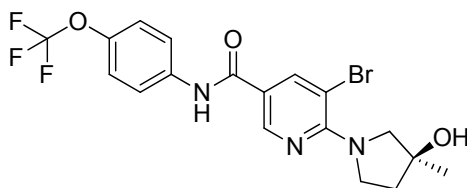


- 5 La (S)-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 13.1), etilen-diamina (57.3 microlitros, 0.848 milimoles), y TBAF 1 M en tetrahidrofurano (THF) (848 microlitros, 0.848 milimoles), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 24 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se disolvió en EtOAc (30 mililitros), se lavó 3 veces con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo que se purificó mediante SFC de preparación (Columna 2-EP, del 20 % al 25 % en 6 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC Quiral (CHIRALCEL® OD-H, 250 x 4.6 milímetros, eluyente: n-heptano / EtOH / MeOH
- 10 (80:12:8), 1 mililitro/minuto, Ultravioleta 210 nanómetros) t<sub>R</sub> = 13.92 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.93 minutos, m/z = 448.2 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 446.0 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 (s, 3 H) 1.65 -1.81 (m, 2 H) 3.01 (d, J = 11.54 Hz, 1 H) 3.07 (d, J = 10.92 Hz, 1 H) 3.24 - 3.33 (m, 1 H) 3.43 - 3.53 (m, 1 H) 4.64 - 4.75 (m, 1 H) 6.34 - 6.41 (m, 1 H) 7.34 (d, J = 8.66 Hz, 2 H) 7.52 - 7.84 (m, 1 H) 7.86 (d, J = 9.16 Hz, 2 H) 8.00 - 8.07 (m, 1 H) 8.69 - 8.78 (m, 1 H) 10.19 (s, 1 H) 12.89 -13.13 (m, 1 H).
- 15 Etapa 13.1 (S)-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



- 20 La (S)-5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(tri-fluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 13.2, 60 miligramos, 0.130 milimoles), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(tri-metil-silil)-etoxi)-metil)-1H-pirazol (85 miligramos, 0.261 milimoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.98 miligramos, 0.016 milimoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55.3 miligramos, 0.521 milimoles), DME (553 microlitros), agua (158 microlitros), y EtOH (79 microlitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y se sometió a irradiación de microondas (MW) a 125°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DME (2 mililitros), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1.44 milimoles/gramo, 54.3 miligramos, 0.078 milimoles), se centrifugó, el sobrenadante se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, 4 gramos, ciclohexano / EtOAc, del 10 % al 60 % de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.26 minutos, m/z = 578.3 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 622.3 [M + ácido fórmico-H]<sup>-</sup>.
- 25

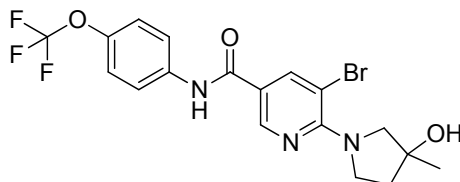
Etapa 13.2 (S)-5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



- 30 Se obtuvo el compuesto del título después de la separación quiral (HPLC de preparación, Chiralcel OD 20 micras 00CM-EK002, 50 x 5 cm, fase móvil: n-heptano/EtOH (90:10) (volumen/volumen), velocidad de flujo: 50 mililitros/minuto) de 5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida racémica (Etapa 13.3) (2.18 gramos, 4.74 milimoles), para proporcionar un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.14 minutos, m/z = 460.3/462.3 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 458.1/460.1 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.32 (s, 3 H)
- 35

1.74 -1.91 (m, 2 H) 3.60 (d, J = 11.32 Hz, 1 H) 3.66 (d, J = 11.32 Hz, 1 H) 3.69 - 3.74 (m, 1 H) 3.86 - 3.95 (m, 1 H) 4.79 (s, 1 H) 7.33 (d, J = 8.59 Hz, 2 H) 7.79 - 7.87 (m, 2 H) 8.31 (d, J = 1.95 Hz, 1 H) 8.65 (d, J = 1.95 Hz, 1 H) 10.20 (s, 1 H). HPLC quiral: Columna: Chiralcel OD-H 5 micras, 4.6x 250 mm, eluyente de n-heptano/EtOH (9:1), flujo: a 1.1 mililitros/minuto,  $t_R$  = 11.29 minutos, exceso enantiomérico (ee) = 99.0 % (UV-210 nanómetros).

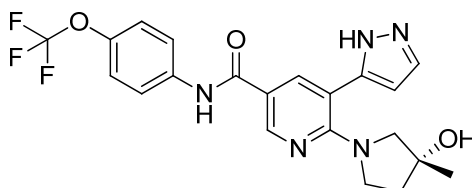
5 Etapa 13.3 5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



10 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en la Etapa 6.1, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 6.2), y clorhidrato de 3-metil-pirrolidin-3-ol para proporcionar un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1)  $t_R$  = 2.79 minutos,  $m/z$  = 460.9/461.9  $[M+H]^+$ ,  $m/z$  = 458.0/460  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.34 (s, 3 H) 1.76 -1.93 (m, 2 H) 3.63 (d, 1 H) 3.68 (d, 1 H) 3.70 - 3.76 (m, 1 H) 3.88 - 3.97 (m, 1 H) 4.82 (s, 1 H) 7.35 (d, J = 8.31 Hz, 2 H) 7.85 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 8.33 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 8.67 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 10.22 (s, 1 H).

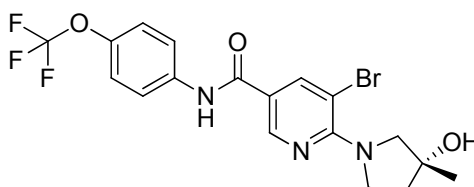
**Ejemplo 14**

(R)-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



15 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 15 utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 14.1), y ácido (1H-pirazol-3-il)-borónico, para proporcionar un sólido blanco. HPLC Quiral (CHIRALCEL® OD-H, 250 x 4.6 milímetros, eluyente: n-heptano / EtOH / MeOH (80:12:8), 1 mililitro/minuto, Ultravioleta 210 nanómetros)  $t_R$  = 5.49 minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 0.93 minutos,  $m/z$  = 448.3  $[M+H]^+$ ,  $m/z$  = 446.1  $[M-H]^-$ , 492.1  $[M+\text{ácido fórmico-H}]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.20 (s, 3 H) 1.65 -1.81 (m, 2 H) 2.99 (d, J = 10.54 Hz, 1 H) 3.06 (d, J = 11.80 Hz, 1 H) 3.24 - 3.33 (m, 1 H) 3.48 (td, J = 10.20, 7.22 Hz, 1 H) 4.68 (s, 1 H) 6.38 (d, J = 2.01 Hz, 1 H) 7.33 (d, J = 9.16 Hz, 2H) 7.75 (br. s, 1H) 7.83 - 7.90 (m, 2H) 8.03 (d, J = 2.51 Hz, 1H) 8.73 (d, J = 2.38 Hz, 1H) 10.19 (br. s, 1H) 12.96 (br. s, 1H).

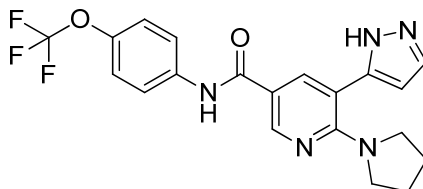
Etapa 14.1 (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



25 Se obtuvo el compuesto del título después de la separación quiral (HPLC de preparación, Chiralcel OD 20 micras, 00CM-EK002, 50 x 5 centímetros, fase móvil: n-heptano/EtOH (90:10) (volumen/ volumen), velocidad de flujo: 50 mililitros/minuto) de la 5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida racémica (Etapa 13.3) (2.18 gramos, 4.74 milimoles), para proporcionar un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 1.14 minutos,  $m/z$  = 460.3/462.3  $[M+H]^+$ ,  $m/z$  = 458.1/460.1  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.32 (s, 3 H) 1.71 -1.95 (m, 2 H) 3.60 (d, J = 10.93 Hz, 1 H) 3.66 (d, J = 10.93 Hz, 1 H) 3.69 - 3.74 (m, 1 H) 3.85 - 3.95 (m, 1 H) 4.79 (s, 1 H) 7.33 (d, J = 8.59 Hz, 2 H) 7.80 - 7.86 (m, 2 H) 8.31 (d, J = 2.34 Hz, 1 H) 8.65 (d, J = 1.95 Hz, 1 H) 10.20 (s, 1 H). HPLC quiral: Columna: Chiralcel OD-H 5 micras, 4.6 x 250 mm, eluyente de n-heptano/EtOH (9:1), flujo: a 1.1 mililitros/minuto,  $t_R$  = 16.66 minutos, ee = 99.4 % (UV-210 nanómetros).

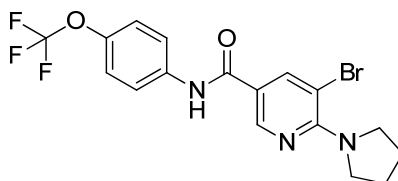
**Ejemplo 15**

5-(1H-pirazol-5-il)-6-(pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La 5-bromo-6-(pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 15.1, 60 miligramos, 0.139 milimoles), y ácido (1H-pirazol-3-il)-borónico (62.4 miligramos, 0.558 milimoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11.75 miligramos, 0.017 milimoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (73.9 miligramos, 0.697 milimoles), DME (592 microlitros), agua (169 microlitros), y EtOH (85 microlitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y se sometió a irradiación de microondas (MW) a 130°C durante 30 minutos. Se agregó ácido 1-H-pirazol-3-borónico (31.2 miligramos, 0.279 milimoles) adicional a la mezcla de reacción, y se sometió a irradiación de microondas (MW) adicional a 130°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), se trató con Si-Tiol (1.44 milimoles/gramo, 58.1 miligramos, 0.084 milimoles), se centrifugó, el sobrenadante se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (Columna 2-EP, del 10 % al 15 % en 6 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.02 minutos, m/z = 418.4 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 462.2 [M+ácido fórmico-H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.64 -1.90 (m, 4 H) 3.19 (t, J = 6.21 Hz, 4 H) 6.40 (d, J = 1.88 Hz, 1 H) 7.35 (d, J = 8.66 Hz, 2 H) 7.75 (br. s, 1 H) 7.87 (d, J = 9.03 Hz, 2 H) 8.04 (d, J = 2.26 Hz, 1 H) 8.75 (d, J = 2.38 Hz, 1 H) 10.22 (br. s, 1 H) 12.70 -13.19 (m, 1 H).

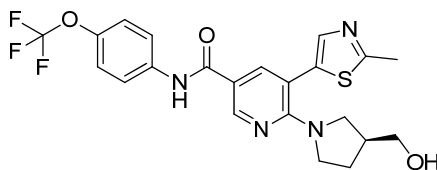
Etapa 15.1 5-bromo-6-(pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 6.2, 1 gramo, 2.53 milimoles), pirrolidina (0.544 gramos, 5.06 milimoles), di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (1.325 mililitros, 7.58 milimoles), e iPrOH (2.53 mililitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW) y se sometieron a irradiación de microondas (MW) a 140°C durante 1 hora. La mezcla se trató con HCl acuoso (40 mililitros de 0.5 M), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con HCl 0.5 M (40 mililitros), y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo que se cristalizó a partir de ciclohexano / EtOAc, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.34 minutos, m/z = 430.1/432.1 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 428.3/430.3 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.76 -2.01 (m, 4 H) 3.60 - 3.80 (m, 4 H) 7.33 (d, J = 8.20 Hz, 2 H) 7.72 - 7.91 (m, 2 H) 8.32 (d, J = 1.95 Hz, 1 H) 8.66 (d, J = 1.95 Hz, 1 H) 10.20 (s, 1 H).

**Ejemplo 16**

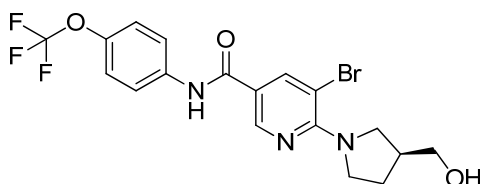
30 (S)-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-5-(2-metil-tiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(tri-fluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 16.1, 92 miligramos, 0.2 milimoles), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiazol (90 miligramos, 0.4 milimoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (53 miligramos, 0.5 milimoles), dioxano (1 mililitro), y agua (0.6 mililitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló y se evacuó / purgó con argón. Se agregó Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (11.56 miligramos, 0.01 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo. El

residuo, el 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiazol (90 miligramos, 0.4 mili-moles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (53 miligramos, 0.5 milimoles), dioxano (1 mililitro), y agua (0.6 mililitros), se agregaron a un frasco para horno de microondas (MW), el cual se selló y se evacuó / purgó con argón. Se agregó Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (11.56 miligramos, 0.01 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Rediseq®, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH), del 2 % al 5 % de metanol (MeOH)), seguida por cromatografía en fase inversa (columna de MPLC, Lichroprep® de 15 a 25 micras, agua + ácido fórmico al 0.1 % / MeCN + ácido fórmico al 0.1 %, gradiente del 10 % al 40 % de MeCN + ácido fórmico al 0.1 %). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, se trataron con un exceso de NaHCO<sub>3</sub> acuoso, y se extrajeron con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se disolvió en metanol (MeOH) y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blancuzco. HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 5.1 minutos, UPLC-MS (Condición 6) m/z = 479.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.59 (m, J = 7.40 Hz, 1 H) 1.85 (m, J = 6.30 Hz, 1 H) 2.15 -2.31 (m, 1 H) 2.68 (s, 3 H) 3.03 - 3.19 (m, 1 H) 3.21 - 3.40 (m, 5 H) 4.63 (t, J = 5.28 Hz, 1 H) 7.33 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.60 (s, 1 H) 7.83 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 8.03 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.73 (m, J = 1.00 Hz, 1 H) 10.17 (s, 1 H).

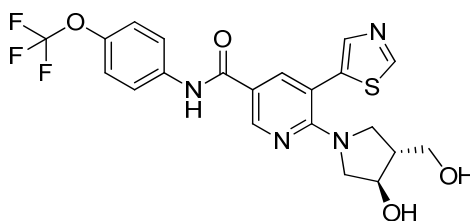
Etapa 16.1 (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 6.2, 500 miligramos, 1.264 milimoles), clorhidrato de (S)-beta-prolinol (226 miligramos, 1.643 milimoles), di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (662 microlitros, 3.79 milimoles), e iPrOH (1.945 mililitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW) y se sometieron a irradiación de microondas (MW) a 140°C durante 60 minutos. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con HCl acuoso 0.5 M (20 mililitros), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con HCl 0.5 M (10 mililitros), y agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto, el cual se trituró con ciclohexano, se filtró, y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1) t<sub>R</sub> = 2.76 minutos, m/z = 460.0/462.0 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 458.0/460.0 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.59 -1.76 (m, 1 H) 1.92 -2.04 (m, 1 H) 2.26 -2.44 (m, 1 H) 3.37 - 3.50 (m, 2 H) 3.56 (dd, J = 11.00, 7.34 Hz, 1 H) 3.67 - 3.85 (m, 3 H) 4.71 (br. s, 1 H) 7.35 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.85 (d, 1 H) 8.34 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 8.68 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 10.21 (s, 1 H).

### Ejemplo 17

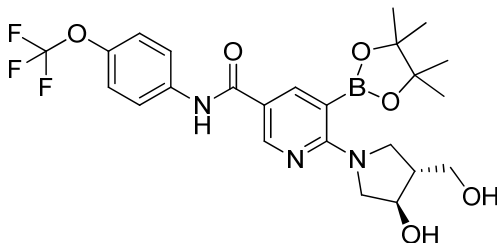
6-(trans-3-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-5-(tiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La 6-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 17.1, 50 miligramos, 0.096 milimoles), 5-bromo-tiazol (78 miligramos, 0.478 milimoles), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (11.04 miligramos, 9.55 micromoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (81 miligramos, 0.382 milimoles), y tolueno (478 microlitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 110°C. La mezcla de reacción se diluyó con DME (2 mililitros) / EtOAc (1 mililitro), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1.44 milimoles/gramo, 39.8 miligramos, 0.057 milimoles), se centrifugó, el sobrenadante se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (Columna Diol, isocrática al 30 % en 8 minutos), para proporcionar el compuesto del título como una cera color ámbar. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.90 minutos, m/z = 481.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.05 -2.15 (m, 1 H) 2.99 (dd, J = 10.79, 3.14 Hz, 1 H) 3.18 - 3.23 (m, 1 H) 3.22 - 3.28 (m, 1 H) 3.39 (m, J = 5.40 Hz, 2 H) 3.52 (dd, J = 11.30 Hz, 1 H) 3.94 - 4.03 (m, 1 H) 4.66 (t, J = 5.27 Hz, 1 H) 5.00 (d, J = 4.27 Hz, 1 H) 7.36 (d, J = 8.41 Hz, 2 H) 7.83 - 7.89 (m, 2 H) 7.94 (d, J = 0.50 Hz, 1 H) 8.09 (d, J = 2.38

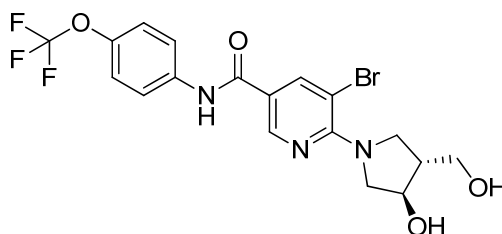
Hz, 1 H) 8.78 (d, J = 2.38 Hz, 1 H) 9.20 (d, J = 0.50 Hz, 1 H) 10.22 (s, 1 H).

Etapla 17.1 6-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



5 La 5-bromo-6-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapla 17.2, 250 miligramos, 0.525 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (533 mili-gramos, 2.1 milimoles), SPhos (16.16 miligramos, 0.039 milimoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.54 miligramos, 0.016 milimoles), y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (334 miligramos, 1.575 milimoles), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló y se evacuó / purgó con argón. Se agregó dioxano (2.1 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó de 50°C a 55°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se trató con  
10 agua (20 mililitros), y se extrajo con EtOAc/TBME (1:1). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, 12 gramos, dicloro-metano (DCM) / MeCN, del 25 % al 100 % de MeCN), para proporcionar el compuesto del título como una cera incolora. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.03 minutos, m/z = 524.4 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 522.4 [M-H]<sup>-</sup>, <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.32 (s, 12 H) 2.18 -2.27 (m, 1 H) 3.25 - 3.31 (m, 1 H) 3.33 - 3.40 (m, 2 H) 3.47 (s, 1 H) 3.64 - 3.74 (m, 2 H) 4.11 (s, 1H) 4.69 (t, J = 5.14 Hz, 1 H) 5.07 (d, J = 4.16 Hz, 1 H) 7.34 (d, J = 8.31 Hz, 2 H) 7.82 - 7.88 (m, 2 H) 8.16 (d, J = 2.69 Hz, 1 H) 8.75 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 10.20 (s, 1 H).

Etapla 17.2 5-bromo-6-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

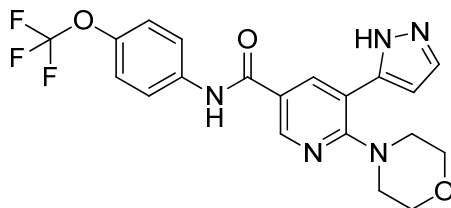


20 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en la Etapa 6.1, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapla 6.2), y clorhidrato de trans-4-(hidroxi-metil)-pirrolidin-3-ol para proporcionar un sólido blancuzco. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.98 minutos, m/z = 476.2/478.2 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 474.0/476.0 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.11 -2.23 (m, 1 H) 3.25 - 3.34 (m, 2 H) 3.39 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.62 (m, 2 H) 3.83 - 3.96 (m, 2 H) 4.04 - 4.12 (m, 1 H) 4.70 (t, J = 5.27 Hz, 1 H) 5.07 (d, J = 4.37 Hz, 1 H) 7.33 (d, J = 8.75 Hz, 2 H) 7.83 (d, J = 9.00 Hz, 2 H) 8.32 (d, J = 2.06 Hz, 1 H) 8.66 (d, J = 1.80 Hz, 1 H) 10.21 (s, 1 H).

### Ejemplo 18

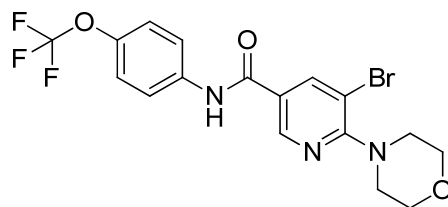
6-morfolin-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida





La 5-bromo-6-morfolin-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 18.1, 100 miligramos, 0.224 milimoles), 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (125 miligramos, 0.448 milimoles), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (25.9 miligramos, 0.022 milimoles), y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (190 miligramos, 0.896 milimoles), y tolueno (1.121 mililitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 110°C. La mezcla de reacción se diluyó con DME (2 mililitros), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1.44 milimoles/gramo, 93 miligramos, 0.134 milimoles), se centrifugó, el sobrenadante se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, 4 gramos, ciclohexano / EtOAc, del 10 % al 60 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (500 microlitros, 6.49 milimoles), y dicloro-metano (DCM) (1.5 mililitros), y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM) (30 mililitros), y se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (Columna Diol, del 20 % al 25 % en 6 minutos), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.0 minutos, m/z = 434.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.07 - 3.25 (m, 4 H) 3.55 - 3.75 (m, 4 H) 6.62 - 6.82 (m, 1 H) 7.36 (d, J = 8.53 Hz, 2 H) 7.54 - 7.88 (m, 1 H) 7.85 - 7.92 (m, 2 H) 8.20 - 8.40 (m, 1 H) 8.76 (d, J = 2.13 Hz, 1 H) 10.44 (br. s, 1 H) 13.02 -13.31 (m, 1 H).

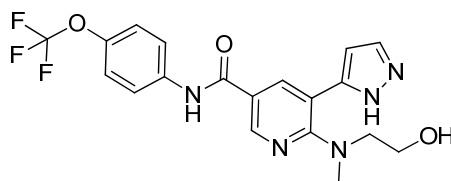
Etapa 18.1 5-bromo-6-morfolin-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en la Etapa 6.1, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 6.2), y morfolina, para proporcionar un sólido blancuzco. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.20 minutos, m/z = 445.9 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 443.9 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.37 - 3.46 (m, 4 H) 3.69 - 3.81 (m, 4 H) 7.39 (d, J = 8.78 Hz, 2 H) 7.86 (d, J = 9.16 Hz, 2 H) 8.47 (d, J = 2.13 Hz, 1 H) 8.80 (d, J = 2.13 Hz, 1 H) 10.44 (s, 1 H).

### Ejemplo 19

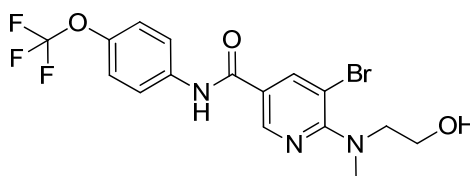
6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La 5-bromo-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 19.1, 87 miligramos, 0.2

milimoles), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(tri-metil-silil)-etoxi)-metil)-1H-pirazol (130 miligramos, 0.401 milimoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14.06 miligramos, 0.020 milimoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85 miligramos, 0.801 milimoles), DME (850 microlitros), agua (243 microlitros), y EtOH (121 microlitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y se sometió a irradiación de microondas (MW) a 125°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DME (3 mililitros), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1.44 milimoles/gramo, 83 miligramos, 0.120 milimoles), se centrifugó, el sobrenadante se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (Columna NH<sub>2</sub>, del 8 % al 13 % en 10 minutos). El intermediario resultante se trató con etilen-diamina (33.7 microlitros, 0.499 milimoles), y TBAF 1 M en tetrahidrofurano (THF) (1.496 mililitros, 1.496 milimoles), y se agitó a 75°C durante 24 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, se diluyó con EtOAc (30 mililitros), se lavó 3 veces con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante SFC de preparación (Columna DEAP, isocrática al 23 % en 9 minutos), para proporcionar el producto del título como una cera amarilla. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.92 minutos, m/z = 422.2 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 420.1 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.77 (s, 3 H) 3.44 (t, J = 5.87 Hz, 2 H) 3.55 (q, J = 5.46 Hz, 2 H) 4.63 (br. s, 1 H) 6.48 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 7.35 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.70 - 7.84 (m, 1 H) 7.84 - 7.91 (m, 2 H) 8.15 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 8.71 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 10.26 (s, 1 H).

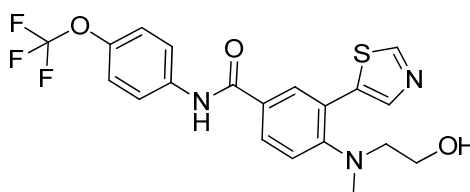
Etapa 19.1 5-bromo-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en la Etapa 22.1, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 6.2), y 2-metil-amino-etanol para proporcionar un sólido cristalino blancuzco. HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 5.57 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.11 minutos, m/z = 434.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 20

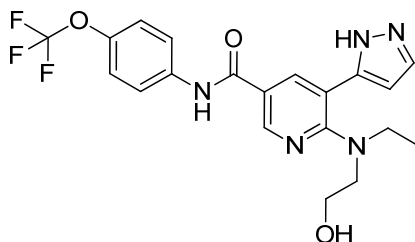
4-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-3-(tiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 1, utilizando 4-fluoro-3-(tiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 1.1), y (2-metil-amino)-etanol para proporcionar un polvo amarillo claro. UPLC-MS (Condición 1) t<sub>R</sub> = 2.43 minutos, m/z = 438.0 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 436.1 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.68 (s, 3 H) 3.02 (t, J = 6.36 Hz, 2 H) 3.50 (q, J = 6.19 Hz, 2 H) 4.53 (t, J = 5.26 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J = 8.80, 3.67 Hz, 3 H) 7.82 - 7.95 (m, 3 H) 8.15 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H) 10.34 (s, 1 H).

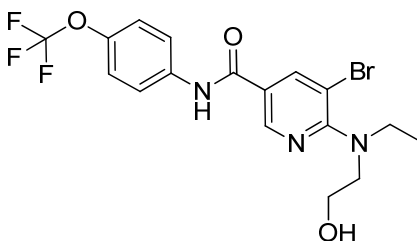
### Ejemplo 21

6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



5 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 19 utilizando 5-bromo-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 21.1), y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-1H-pirazol para proporcionar una cera amarilla. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.97$  minutos,  $m/z = 436.2$   $[M+H]^+$ ,  $m/z = 434.3$   $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.93 (t, J = 6.97 Hz, 3 H) 3.26 (br. s, 2 H) 3.36 - 3.44 (m, 2 H) 3.44 - 3.52 (m, 2 H) 4.59 (br. s, 1 H) 6.53 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.34 (d, J = 8.31 Hz, 2 H) 7.80 (br. s, 1 H) 7.84 - 7.90 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.71 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 10.28 (s, 1 H) 12.94 (br. s, 1 H).

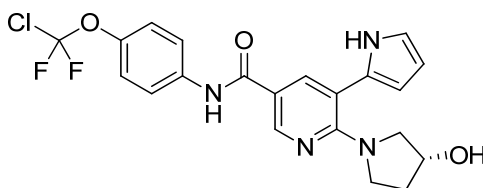
Etapa 21.1 5-bromo-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



10 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en la Etapa 22.1, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 6.2), y 2-(etil-amino)-etanol para proporcionar un sólido blanco. (La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 18 horas). HPLC (Condición 4)  $t_R = 5.92$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 1.19$  minutos,  $m/z = 450.1$   $[M+H]^+$ .

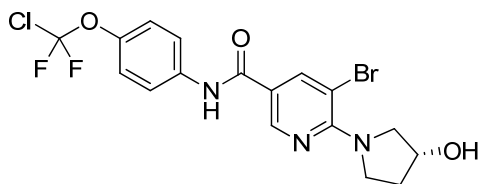
### 15 Ejemplo 22

(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(1H-pirrol-2-il)-nicotinamida



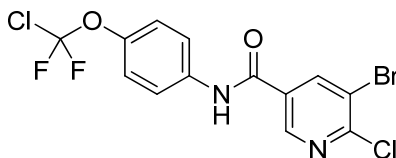
20 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 6 utilizando (R)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (Etapa 22.1), y 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo para proporcionar un sólido gris. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 1.06$  minutos,  $m/z = 449.2$   $[M+H]^+$ ,  $m/z = 447.1$   $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.64 - 1.77 (m, 1 H) 1.77 - 1.93 (m, 1 H) 2.98 (d, J = 12.23 Hz, 1 H) 3.21 - 3.29 (m, 2 H) 3.37 - 3.51 (m, 1 H) 4.19 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 4.81 (d, J = 3.42 Hz, 1 H) 6.02 - 6.18 (m, 2 H) 6.70 - 6.88 (m, 1 H) 7.32 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 7.79 - 7.94 (m, 2 H) 8.02 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 8.70 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 10.15 (s, 1 H) 11.10 (d, J = 1.47 Hz, 1 H).

25 Etapa 22.1 (R)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



La 5-bromo-6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 22.2, 206 miligramos, 0.5 milimoles), y (R)-pirrolidin-3-ol (52.3 miligramos, 0.6 milimoles), se disolvieron en iPrOH (1 mililitro). Se agregó di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (192 microlitros, 1.1 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 1 hora en un frasco sellado. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 0.5 M y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, n-heptano / EtOAc, del 20 % al 100 % de EtOAc). El producto resultante se trituró bajo n-heptano, se filtró, y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un polvo cristalino blanco. HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 5.68 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.15 minutos, m/z = 462.1 [M+H]<sup>+</sup>.

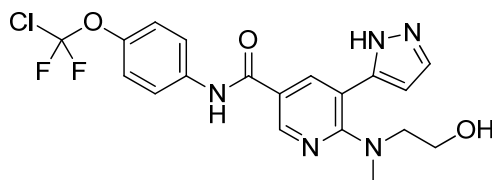
Etapa 22.2 5-bromo-6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico (8 gramos, 33.8 milimoles) se suspendió en tolueno (70 mililitros). Se agregó N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.77 mililitros, 10.15 milimoles), seguida por la adición lenta de SOCl<sub>2</sub> (7.4 mililitros, 102 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el tolueno se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (70 mililitros), y se enfrió de -10°C a 15°C, y se trató con di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (11.8 mililitros, 67.7 milimoles), seguida por la adición lenta de una solución de 4-(cloro-difluoro-metoxi)-anilina (6.88 gramos, 35.5 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (70 mililitros) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en terbutil-metil-éter (TBME), la solución se lavó con HCl 1M, NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10 % y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida hasta que comenzó la cristalización. Entonces se agregó n-heptano, y el producto se filtró y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un polvo cristalino beige. HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 6.46 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.29 minutos, m/z = 411 [M+H]<sup>+</sup>.

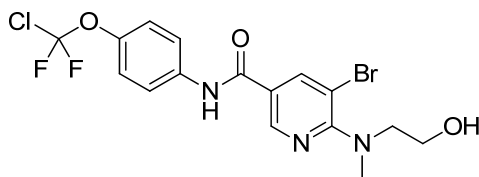
### 25 Ejemplo 23

N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 26 utilizando 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-nicotinamida (Etapa 23.1), y 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, para proporcionar una resina amarilla. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.97 minutos, m/z = 438.1 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 436.2 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.77 (s, 3 H) 3.37 - 3.49 (m, 2 H) 3.49 - 3.65 (m, 2 H) 4.62 (br. s, 1 H) 6.47 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.33 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 7.72 - 7.85 (m, 1 H) 7.85 - 7.96 (m, 2 H) 8.14 (br. s, 1 H) 8.71 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 10.26 (s, 1 H) 12.58 -13.18 (m, 1 H).

Etapa 23.1 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-nicotinamida

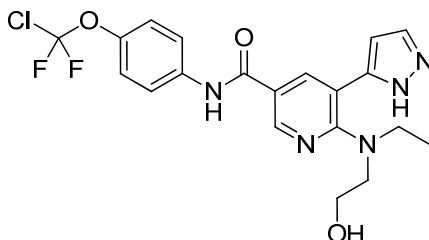


5

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en la Etapa 22.1, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 22.2), y 2-metil-amino-etanol, para proporcionar un sólido cristalino blanco. HPLC (Condición 4)  $t_R = 5.72$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 1.14$  minutos,  $m/z = 452.2$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 24

N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida

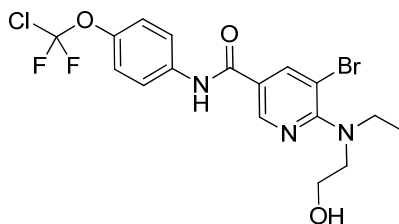


10

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 26 utilizando 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-nicotinamida (Etapa 24.1), y 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, para proporcionar un sólido amarillo. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 1.02$  minutos,  $m/z = 452.2$   $[M+H]^+$ ,  $m/z = 450.1$   $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.93 (t, J = 7.09 Hz, 3 H) 3.17 - 3.27 (m, 2 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.43 - 3.53 (m, 2 H) 4.59 (br. s, 1 H) 6.53 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.33 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 7.76 (br. s, 1 H) 7.82 - 7.95 (m, 2 H) 8.13 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 8.72 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 10.29 (s, 1 H) 12.98 (br. s, 1 H).

15

Etapa 24.1 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-nicotinamida

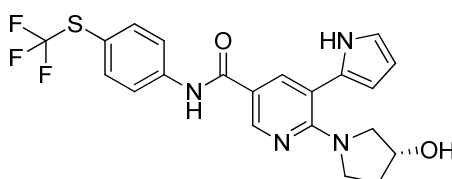


20

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en la Etapa 22.1, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 22.2), y 2-etil-amino-etanol, para proporcionar un sólido cristalino blancuzco. (El tiempo de reacción fue de 10 horas). HPLC (Condición 4)  $t_R = 6.1$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 1.21$  minutos,  $m/z = 466.2$   $[M+H]^+$ .

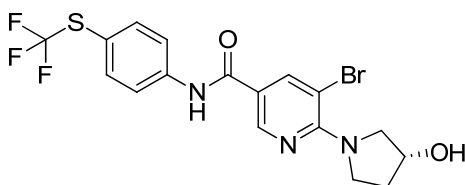
### Ejemplo 25

(R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(1H-pirrol-2-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida



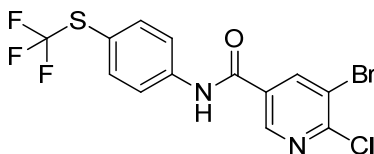
La (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (Etapa 25.1, 100 miligramos, 0.216 milimoles), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo (127 miligramos, 0.433 milimoles) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15.18 miligramos, 0.022 milimoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (92 miligramos, 0.865 milimoles), DME (918 microlitros), agua (262 microlitros), y EtOH (131 microlitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW), que se selló, se evacuó / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. Se agregó metanol (MeOH) (0.5 mililitros), y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas (MW) a 150°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DME (3 mililitros), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1.43 milimoles/gramo, 91 miligramos, 0.130 mili-moles), se centrifugó, el sobrenadante se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Rediseq®, 12 gramos, ciclohexano / EtOAc, del 40 % al 100 % de EtOAc), seguida por SFC de preparación (Columna DEAP, del 24 % al 29 % en 10 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.10 minutos, m/z = 449.2 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 447.2 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.74 (dd, J = 6.48, 2.57 Hz, 1 H) 1.83 (dd, J = 8.68, 4.28 Hz, 1 H) 2.98 (d, J = 11.98 Hz, 1 H) 3.22 - 3.29 (m, 2 H) 3.37 - 3.50 (m, 1 H) 4.19 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 4.81 (d, J = 3.42 Hz, 1 H) 5.94 - 6.17 (m, 2 H) 6.67 - 6.87 (m, 1 H) 7.67 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 7.83 - 7.99 (m, 2 H) 8.02 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 8.71 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 10.25 (s, 1 H) 11.11 (br. s, 1 H).

Etapa 25.1 (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida



Se agregó DIPEA (73 microlitros, 0.42 milimoles) a una solución de 5-bromo-6-cloro-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (Etapa 25.2, 123 miligramos, 0.3 milimoles), y (R)-pirrolidin-3-ol (31.4 miligramos, 0.36 milimoles) en iPrOH (300 microlitros) en un frasco, el cual se selló y se calentó a 140°C durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se trituró con iPr<sub>2</sub>O, se filtró, y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un polvo cristalino blanco. HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 5.9 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.21 minutos, m/z = 464.1 [M+H]<sup>+</sup>.

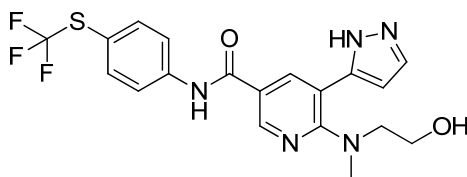
Etapa 25.2 5-bromo-6-cloro-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida



Se agregó DMF (0.12 mililitros), seguida por la adición lenta de SOCl<sub>2</sub> (0.73 mililitros, 10 milimoles), a una mezcla de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico (473 miligramos, 2 milimoles) en tolueno (5 mililitros), y la mezcla de reacción entonces se agitó a 80°C durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (0.4 mililitros). Se agregó di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.7 mililitros, 4 milimoles), y la solución se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Entonces se agregó por goteo 4-trifluoro-metil-sulfanil-anilina (438 miligramos, 2.2 milimoles) en tetrahidro-furano (THF) (1 mililitro) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con terbutil-metil-éter (TBME) (50 mililitros), se trató con HCl 1M y se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME). Los extractos combinados se lavaron con NaOH acuoso 1 M y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, y el producto se cristalizó a partir de terbutil-metil-éter (TBME) / n-hexano, para dar el compuesto del título como un polvo cristalino blancuzco. HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 6.63 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.33 minutos, m/z = 411.1 [M+H]<sup>+</sup>.

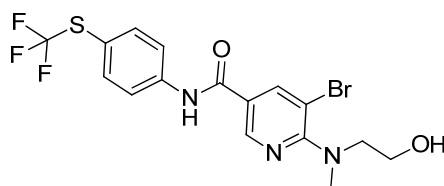
#### 40 Ejemplo 26

6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida



5 La 5-bromo-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (Etapa 26.1, 113 miligramos, 0.25 milimoles), 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (69.5 miligramos, 0.25 milimoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.018 gramos, 0.025 milimoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.106 gramos, 1.000 milimoles), DME (1.061 mililitros), agua (0.303 mililitros), y EtOH (0.152 mililitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y se sometió a irradiación de microondas (MW) a 125°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DME (2 mililitros), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1.43 milimoles/gramo, 0.105 gramos, 0.150 milimoles), se centrifugó, el sobrenadante se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, 12 gramos, ciclohexano / EtOAc, del 20 % al 90 % de EtOAc). El intermediario resultante se trató con una mezcla de ácido trifluoro-acético (TFA) (0.963 mililitros, 12.50 milimoles), y dicloro-metano (DCM) (2.5 mililitros), y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se basificó con una solución de NH<sub>3</sub> 7 M en metanol (MeOH) (2 mililitros, 14 milimoles). El solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (Columna DEAP, isocrática al 28 % en 9 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.01 minutos, m/z = 438.2 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 436.2 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.77 (s, 3 H) 3.38 - 3.61 (m, 4 H) 4.61 (br. s, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 7.68 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.83 (br. s, 1 H) 7.93 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 8.15 (br. s, 1 H) 8.71 (br. s, 1 H) 10.36 (s, 1 H) 12.83 -13.15 (m, 1 H).

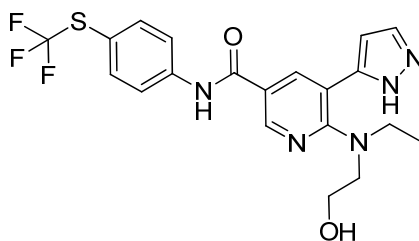
Etapa 26.1 5-bromo-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida



20 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en la Etapa 22.1, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (Etapa 25.2), y 2-metil-amino-etanol, para proporcionar un sólido cristalino blancuzco. HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 5.97 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.18 minutos, m/z = 450.2 [M+H]<sup>+</sup>.

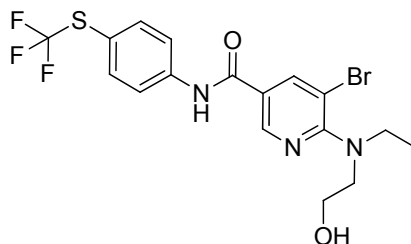
### 25 Ejemplo 27

6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida



30 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 26, utilizando 5-bromo-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (Etapa 27.1), y 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para proporcionar un polvo blanco. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.09 minutos, m/z = 452.2 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 450.1 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.94 (t, J = 6.97 Hz, 3 H) 3.16 - 3.29 (m, 2 H) 3.35 - 3.45 (m, 2 H) 3.49 (d, J = 5.14 Hz, 2 H) 4.58 (br. s, 1 H) 6.53 (br. s, 1 H) 7.69 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.83 (br. s, 1 H) 7.94 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 8.14 (br. s, 1 H) 8.72 (br. s, 1 H) 10.39 (s, 1 H) 12.96 (br. s, 1 H).

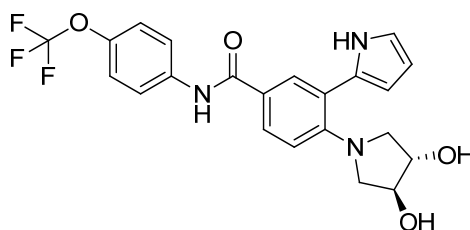
Etapa 27.1 5-bromo-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en la Etapa 22.1, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (Etapa 25.2), y 2-etil-amino-etanol, para proporcionar un sólido cristalino blanco. HPLC (Condición 4)  $t_R = 6.33$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 1.25$  minutos,  $m/z = 466.2$   $[M+H]^+$ .

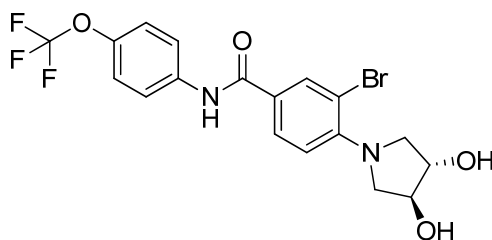
### Ejemplo 28

4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(1H-pirrol-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



La 3-bromo-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(tri-fluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 28.1, 100 miligramos, 0.217 milimoles), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo (127 miligramos, 0.434 milimoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15.22 miligramos, 0.022 milimoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (92 miligramos, 0.867 milimoles), DME (920 microlitros), agua (263 microlitros), y EtOH (131 microlitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. Se agregó metanol (MeOH) (0.5 mililitros), y la mezcla de reacción se sometió a irradiación por horno de microondas a 150°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DME (3 mililitros), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1.44 milimoles/gramo, 90 miligramos, 0.130 milimoles), se centrifugó, el sobrenadante se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, 4 gramos, ciclohexano / EtOAc, del 40 % al 100 % de EtOAc), seguida por SFC de preparación (Columna NH<sub>2</sub>, del 25 % al 30 % en 10 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.98$  minutos,  $m/z = 448.1$   $[M+H]^+$ ,  $m/z = 446.1$   $[M-H]^-$ ; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.82 (d, J = 11.00 Hz, 2 H) 3.28 - 3.34 (m, 6 H) 3.86 (br. s, 2 H) 4.97 (d, J = 3.42 Hz, 2 H) 6.03 - 6.07 (m, 1 H) 6.07 - 6.12 (m, 1 H) 6.75 - 6.77 (m, 1 H) 6.78 (d, J = 8.80 Hz, 1 H) 7.31 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 7.82 (dd, J = 8.80, 2.45 Hz, 1 H) 7.85 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 2 H) 10.07 (s, 1 H) 10.97 (d, J = 1.71 Hz, 1 H).

Etapa 28.1 3-bromo-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



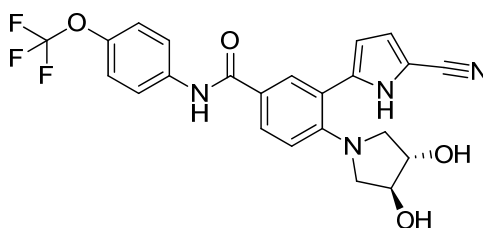
Una solución de 3-bromo-4-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 1.2, 500 miligramos, 1.322



5 milimoles), (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol (205 miligramos, 1.984 milimoles), y trietil-amina (553 microlitros, 3.97 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (994 microlitros), se agitó a 90°C durante 24 horas. Se agregaron (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol, (68.2 miligramos, 0.661 milimoles), y trietil-amina (183 microlitros, 1.322 milimoles) adicionales, y la mezcla se agitó a 100°C durante 16 horas. Se trató en frío con HCl 0.5 M (20 mililitros), y se extrajo con *tert*-butil-metil-éter (TBME)/ EtOAc (1:1). Los extractos combinados se lavaron con HCl 0.5 M (20 mililitros), y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se cristalizó a partir de ciclohexano / EtOAc, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. UPLC-MS (Condición 1) t<sub>R</sub> = 2.41 minutos, m/z = 460.9/462.9 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 459.0/461.0 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.24 (d, J = 10.76 Hz, 2 H) 3.88 (dd, J = 10.51, 3.67 Hz, 2 H) 4.02 (br. s, 2 H) 5.15 (d, J = 3.18 Hz, 2 H) 6.89 (d, J = 8.80 Hz, 1 H) 7.34 (d, J = 8.31 Hz, 2 H) 7.84 (dd, J = 8.68, 2.08 Hz, 1 H) 7.85 - 7.89 (m, 2 H) 8.13 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 10.17 (s, 1 H).

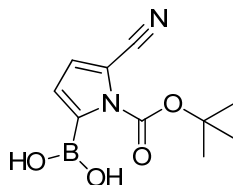
### Ejemplo 29

3-(5-ciano-1H-pirrol-2-il)-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



15 La 3-bromo-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 28.1, 100 miligramos, 0.217 milimoles), ácido (1-(*tert*-butoxi-carbonil)-5-ciano-1H-pirrol-2-il)-borónico (Etapa 29.1, 103 miligramos, 0.436 milimoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15.22 miligramos, 0.022 milimoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (92 miligramos, 0.867 milimoles), DME (920 microlitros), agua (263 microlitros), y EtOH (131 microlitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 16 horas. Se agregó metanol (MeOH) (0.5 mililitros), y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas (MW) a 150°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DME (3 mililitros), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1.44 milimoles/gramo, 90 miligramos, 0.130 milimoles), se centrifugó, el sobrenadante se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®), 12 gramos, dicloro-metano (DCM) / MeOH-NH<sub>4</sub>OH al 1 %, del 1 % al 10 % de metanol (MeOH)-NH<sub>4</sub>OH al 1 %), seguida por SFC de preparación (Columna NH<sub>2</sub>, del 26 % al 31 % en 10 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.99 minutos, m/z = 473.2 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 471.1 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.81 (d, J = 10.76 Hz, 2 H) 3.26 - 3.32 (m, 2 H) 3.89 (br. s, 2 H) 5.08 (d, J = 2.93 Hz, 2 H) 6.24 (d, J = 3.67 Hz, 1 H) 6.84 (d, J = 8.93 Hz, 1 H) 7.00 (d, J = 3.67 Hz, 1 H) 7.33 (d, J = 8.44 Hz, 2 H) 7.84 - 7.93 (m, 4 H) 10.10 (s, 1 H) 12.52 (br. s, 1 H).

30 Etapa 29.1 Ácido (1-(*tert*-butoxi-carbonil)-5-ciano-1H-pirrol-2-il)-borónico

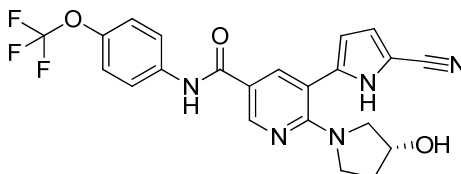


35 A una solución de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (0.461 mililitros, 2.73 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) a -78°C bajo una atmósfera de argón, se le agregó una solución de *n*-BuLi 1.6 M en *n*-hexano (1.951 mililitros, 3.12 milimoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos, y entonces se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta -78°C primero, y se agregó una solución de 2-ciano-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 miligramos, 2.60 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, y entonces se agregó borato de trimetilo (1.450 mililitros, 13.01 milimoles). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. Se agregó una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mililitros) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Los extractos combinados se lavaron con HCl 1M (10 mililitros, 2 veces), salmuera (10 mililitros), entonces el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se cristalizó a partir de Et<sub>2</sub>O / ciclohexano (1:3), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (el cual se almacenó a -20°C). UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.72 minutos, m/z = 237.1

$[M+H]^+$ ,  $m/z = 281.1$   $[M+\text{ácido fórmico}-H]$ .

### Ejemplo 30

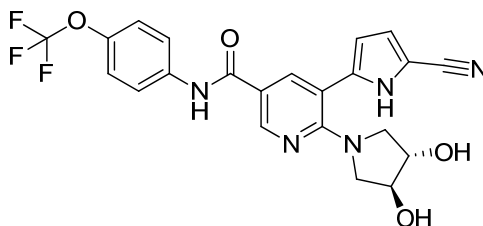
(R)-5-(5-ciano-1H-pirrol-2-il)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



- 5 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 29, utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 6.1), y ácido (1-(terbutoxi-carbonil)-5-ciano-1H-pirrol-2-il)-borónico (Etapa 29.1), para proporcionar un sólido blancuzco. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 1.03$  minutos,  $m/z = 458.1$   $[M+H]^+$ ,  $m/z = 456.1$   $[M-H]^-$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.77 (m, J = 6.48, 3.06 Hz, 1 H) 1.82 - 1.92 (m, 1 H) 2.95 (d, J = 11.49 Hz, 1 H) 3.26 (dd, J = 11.74, 4.65 Hz, 1 H) 3.31 - 3.34 (m, 1 H) 3.40 - 3.50 (m, 1 H) 4.19 - 4.28 (m, 1 H) 4.88 (d, J = 3.42 Hz, 1 H) 6.31 (dd, J = 3.67, 2.20 Hz, 1 H) 7.01 (dd, J = 3.67, 2.20 Hz, 1 H) 7.34 (d, J = 8.31 Hz, 2 H) 7.82 - 7.89 (m, 2 H) 8.07 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 8.76 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 10.16 (s, 1 H) 12.59 (br. s, 1 H).

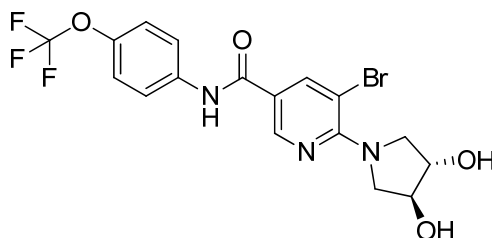
### Ejemplo 31

5-(5-ciano-1H-pirrol-2-il)-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



- 15 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 29, utilizando 5-bromo-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 31.1), y ácido (1-(terbutoxi-carbonil)-5-ciano-1H-pirrol-2-il)-borónico (Etapa 29.1), para proporcionar un sólido blancuzco. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.94$  minutos,  $m/z = 474.1$   $[M+H]^+$ ,  $m/z = 472.1$   $[M-H]^-$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.02 (d, J = 11.86 Hz, 2 H) 3.46 (dd, J = 11.86, 3.55 Hz, 2 H) 3.89 (br. s, 2 H) 5.09 (d, J = 2.45 Hz, 2 H) 6.29 (d, J = 3.67 Hz, 1 H) 7.03 (d, J = 3.67 Hz, 1 H) 7.35 (d, J = 8.44 Hz, 2 H) 7.82 - 7.90 (m, 2 H) 8.07 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 8.75 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 10.18 (s, 1 H) 12.65 (br. s, 1 H).

Etapa 31.1 5-bromo-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

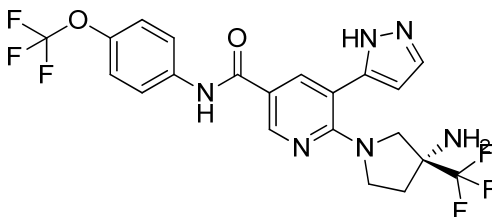


- 25 La 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 6.2, 500 miligramos, 1.264 milimoles), (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol (157 miligramos, 1.517 milimoles), di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (442 microlitros, 2.53 milimoles), e iPrOH (1.264 mililitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló y se sometió a irradiación de microondas (MW) a 140°C durante 30 minutos. El solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se trató con HCl 0.5 M (10 mililitros), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron

con HCl 0.5 M y salmuera, se diluyeron con metanol (MeOH) (20 mililitros), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, y el producto se cristalizó a partir de EtOAc / metanol (MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1) t<sub>R</sub> = 2.48 minutos, m/z = 462.0/464.0 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 460.0/462.0 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.56 (d, J = 11.25 Hz, 2 H) 3.94 - 4.06 (m, 4 H) 4.79 (br. s, 2 H) 7.34 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 7.88 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 8.38 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 8.71 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 10.34 (s, 1 H).

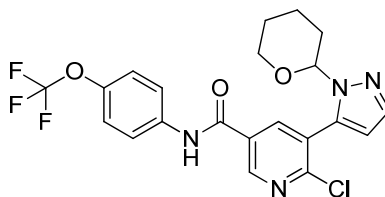
### Ejemplo 32

(R)-6-(3-amino-3-(trifluoro-metil)-pirrolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



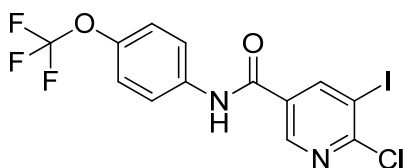
10 El (R)-3-(trifluoro-metil)-pirrolidin-3-il-carbamato de terbutilo (92 miligramos, 0.362 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.075 mililitros, 0.428 milimoles), se agregaron a una solución de 6-cloro-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 32.1, 100 miligramos, 0.214 mili-moles) en iPrOH (1.5 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante la noche. La mezcla se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se trató con ácido cítrico acuoso 2 N y se extrajo con dicloro-  
15 metano (DCM). Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (3 mililitros) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) (Columna 4-EP, del 17 % al 22 % en 6 minutos), y se liofilizó en agua / MeCN (volumen mínimo), para dar el compuesto del título como un polvo color  
20 beige. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.03 minutos, m/z = 501.1 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 499.2 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.73 -1.84 (m, 1 H) 1.94 -2.07 (m, 1 H) 2.26 (br. s, 2 H) 2.95 - 3.15 (m, 1 H) 3.29 - 3.42 (m, 1 H) 3.47 - 3.60 (m, 2 H) 6.43 (br. s, 1 H) 7.34 (d, J = 8.47 Hz, 2 H) 7.80 - 7.91 (m, 3 H) 8.08 (s, 1 H) 8.75 (br. s, 1 H) 10.24 (s, 1 H) 12.98 (br. s, 1 H).

Etapa 32.1 6-cloro-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



25 Se agregó K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (5.70 gramos, 26.8 milimoles), seguido por 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3.73 gramos, 13.42 milimoles), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.517 gramos, 0.447 milimoles), a una solución de 6-cloro-5-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 32.2, 4.0 gramos, 8.95 milimoles) en tolueno (45 mililitros), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 horas, se filtró a través de Hyflo®, se lavó con EtOAc (100 mililitros), y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un  
30 producto crudo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 80 gramos, n-hexano / EtOAc, del 9:1 al 1:1), y se trituró bajo n-hexano, se filtró, y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color beige. HPLC (Condición 7) t<sub>R</sub> = 7.569 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.19 minutos, m/z = 466.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.38 -1.67 (m, 3 H) 1.81 -2.01 (m, 2 H) 2.25 -2.39 (m, 1 H) 3.34 - 3.46 (m, 1 H) 3.74 - 3.84 (m, 1 H) 5.15 (d, J = 8.21 Hz, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 7.40 (d, J = 8.21 Hz, 2 H) 7.69 (s, 1 H) 7.88 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 8.50 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 10.70 (s, 1 H).

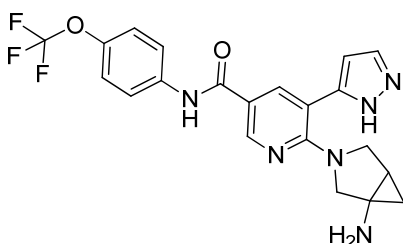
Etapa 32.2 6-cloro-5-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Se agregaron DMF (1.927 mililitros, 24.89 milimoles), y SOCl<sub>2</sub> (18.17 mililitros, 249 milimoles) a una suspensión de ácido 6-cloro-5-yodo-3-piridin-carboxílico (24 gramos, 83 milimoles) en tolueno (165 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (165 mililitros). Se agregó di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (29.0 mililitros, 166 milimoles), la mezcla se enfrió -15°C, se trató por goteo con una solución de 4-(trifluoro-metoxi)-anilina (15.43 gramos, 87 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (165 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente estuvo bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en terbutil-metil-éter (TBME) (500 mililitros), se lavó con HCl 1M, una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, y el producto se recrystalizó a partir de EtOAc / n-heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 6.36 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.23 minutos, m/z = 441.1 [M-H]<sup>-</sup>.

### Ejemplo 33

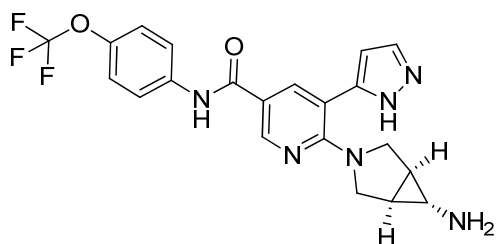
6-(1-amino-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Se agregó DIPEA (96 microlitros, 0.55 milimoles) a una mezcla de 6-cloro-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-N-(4-(tri-fluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 32.1, 117 miligramos, 0.25 milimoles), y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-1-il-carbamato de terbutilo, 59.2 miligramos, 1.2 milimoles) en iPrOH (250 microlitros) en un frasco, el cual se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se disolvió en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro), se enfrió a 0°C, se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.45 mililitros, 5.85 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10 % (10 mililitros), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (Columna 2-EP, del 22 % al 27 % en 6 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco amorfo. HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 4.2 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.76 minutos, m/z = 445.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.56 - 0.71 (m, 1 H) 0.96 -1.10 (m, 1 H) 1.61 -1.79 (m, 1 H) 2.26 (s, 1 H) 3.22 - 3.37 (m, 1 H) 3.44 (d, J = 1.00 Hz, 1 H) 3.70 (d, J = 1.00 Hz, 1 H) 6.40 (d, J = 1.56 Hz, 1 H) 7.32 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.84 (d, J = 8.99 Hz, 3 H) 8.07 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.71 (br. s, 1 H) 10.24 (s, 1 H) 13.00 (br. s, 1 H).

### Ejemplo 34

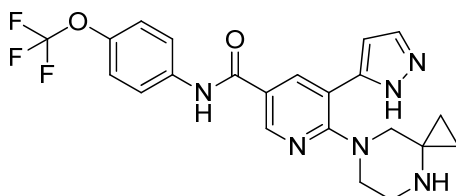
6-((1R,5S,6s)-6-amino-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



5 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 33, utilizando 6-cloro-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 32.1), y (1R,5S,6s)-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-6-il-carbamato de terbutilo, para proporcionar un polvo blanco amorfo. HPLC (Condición 4)  $t_R = 4.13$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.75$  minutos,  $m/z = 445.1$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.77 (br. s, 2 H) 2.14 -2.33 (m, 3 H) 3.18 - 3.27 (m, 1 H) 3.50 (d, J = 10.56 Hz, 1 H) 6.39 (d, J = 1.95 Hz, 1 H) 7.32 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.84 (d, J = 8.99 Hz, 3 H) 8.04 (d, J = 1.95 Hz, 1 H) 8.71 (br. s, 1 H) 10.21 (s, 1 H) 12.88 - 13.10 (m, 1 H).

### Ejemplo 35

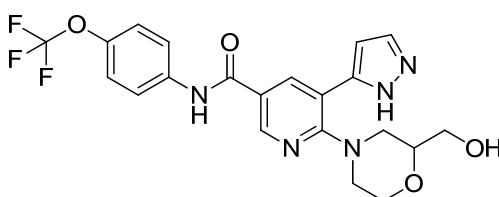
10 5-(1H-pirazol-5-il)-6-(4,7-diazaespiro[2.5]-octan-7-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



15 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 33, utilizando 6-cloro-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 32.1), y 4,7-diazaespiro[2.5]-octan-4-carboxilato de terbutilo, para proporcionar un polvo blanco amorfo. HPLC (Condición 4)  $t_R = 4.17$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.78$  minutos,  $m/z = 459.1$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.46 - 0.85 (m, 4 H) 3.04 (br. s, 2 H) 3.16 - 3.37 (m, 5 H) 6.67 (br. s, 1 H) 7.34 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.86 (d, J = 9.38 Hz, 3 H) 8.34 (br. s, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 10.43 (s, 1 H) 12.96 -13.19 (m, 1 H).

### Ejemplo 36

6-(2-(hidroxi-metil)-morfolino)-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

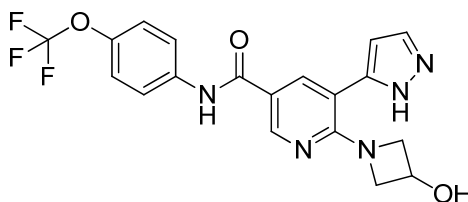


20 Una mezcla de 6-cloro-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 32.1, 150 miligramos, 0.321 milimoles), 2-hidroxi-metil-morfolina (75 miligramos, 0.643 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.224 mililitros, 1.285 milimoles) en iPrOH (0.6 mililitros), en un frasco sellado, se agitó a 140°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con agua (20 mililitros, 3 veces), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se disolvió en dicloro-metano (DCM) (2.5 mililitros), se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.912 mililitros, 11.84 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (40 mililitros, 2 veces), y con agua (40 mililitros, 2 veces), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, 12 gramos, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH), 9:1), seguida por HPLC de preparación (Condición 10). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo acuoso, el cual se trató con  $Na_2CO_3$  (100 miligramos), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua (20 mililitros, 2 veces), se

secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (Columna 4-EP, del 20 % al 25 % en 6 minutos), para dar el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 7) t<sub>R</sub> = 5.738 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.90 minutos, m/z = 464.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.54 -2.67 (m, 1 H) 2.73 -2.86 (m, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 1 H) 3.35 - 3.45 (m, 2 H) 3.47 - 3.68 (m, 3 H) 3.70 - 3.84 (m, 1H) 4.52 - 4.77 (m, 1 H) 6.60/6.69 (s, 1 H) 7.34 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.79 - 7.96 (m, 3 H) 8.20/8.35 (br. s, 1 H) 8.74 (br. s, 1 H) 10.36/10.41 (s, 1 H) 13.03 /13.19 (s, 1 H).

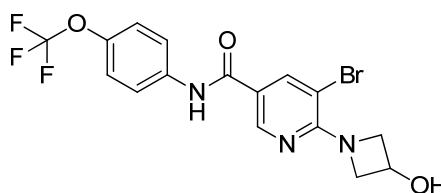
### Ejemplo 37

6-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



- 10 El pinacol-éster del ácido 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico (209 miligramos, 0.752 milimoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (368 miligramos, 1.735 milimoles), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (33.4 miligramos, 0.029 milimoles), se agregaron a una mezcla de 5-bromo-6-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 37.1, 250 miligramos, 0.578 milimoles) en tolueno (2.5 mililitros) en un frasco, el cual se selló, se purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 3 horas. La mezcla fría se trató con salmuera (25 mililitros), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 mililitros), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo (100 miligramos, 0.199 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (0.5 mililitros), se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.3 mililitros, 3.89 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se agregó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (0.5 mililitros), y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) (Columna NH<sub>2</sub>, del 21 % al 26 % sobre 6 minutos), y se liofilizó en agua / MeCN, para dar el producto del título. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.86 minutos, m/z = 420.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.53 - 3.59 (m, 2 H) 3.91 - 4.00 (m, 2 H) 4.35 - 4.42 (m, 1 H) 6.43 (d, J = 1.88 Hz, 1 H) 7.35 (d, J = 8.66 Hz, 2 H) 7.79 (br. s, 1 H) 7.86 (d, J = 9.03 Hz, 2 H) 8.09 (d, J = 2.07 Hz, 1 H) 8.71 (d, J = 2.07 Hz, 1 H) 10.26 (s, 1 H).

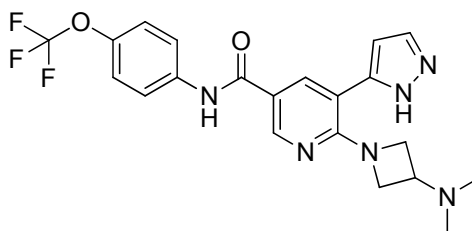
Etapa 37.1 5-bromo-6-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



- 25 Se agregó DIPEA (3.67 mililitros, 21.0 milimoles) a la (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 6.2, 2.77 gramos, 7.0 milimoles), y 3-hidroxi-azetidina HCl (0.920 gramos, 8.40 milimoles) en iPrOH (7.0 mililitros), en un frasco, el cual se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 1.5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto del título como una espuma amarilla. HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 5.37 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.09 minutos, m/z = 432/434 [M+H]<sup>+</sup>.

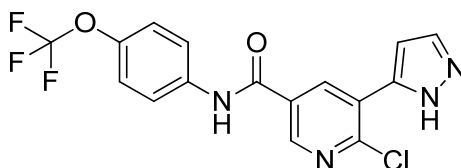
### Ejemplo 38

6-(3-(dimetil-amino)-azetidín-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Se agregó DIPEA (0.182 mililitros, 1.043 milimoles) a la 6-cloro-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 38.1, 70 miligramos, 0.174 milimoles), N,N-dimetil-azetidín-3-amina (60.1 miligramos, 0.348 milimoles), e  $i\text{Pr}_2\text{O}$  (1 mililitro) en un frasco, el cual se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 10). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso saturado, y el MeCN se evaporó bajo presión reducida. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (20 mililitros, 2 veces), y los extractos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el compuesto del título como cristales blancos. HPLC (Condición 7)  $t_R = 5.627$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.75$  minutos,  $m/z = 447.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.01 (s, 6 H) 2.90 - 3.05 (m, 1 H) 3.49 - 3.62 (m, 2 H) 3.70 - 3.87 (m, 2 H) 6.36 - 6.51 (m, 1 H) 7.34 (d,  $J = 8.99$  Hz, 2 H) 7.80 - 7.92 (m,  $J = 8.60$  Hz, 3 H) 8.08 (d,  $J = 2.35$  Hz, 1 H) 8.69 - 8.79 (m,  $J = 2.30$  Hz, 1 H) 10.24 (s, 1 H) 12.90 - 13.21 (m, 1 H).

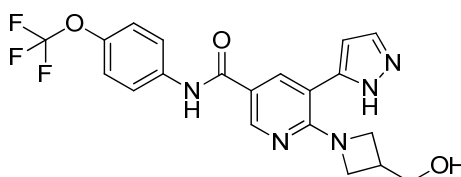
15 Etapa 38.1 6-cloro-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (5.70 gramos, 26.8 milimoles), 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3.73 gramos, 13.42 milimoles), y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.517 gramos, 0.447 milimoles), se agregaron a una solución de 6-cloro-5-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 32.2, 4.0 gramos, 8.95 milimoles) en tolueno (45 mililitros) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo®, el cual se lavó con EtOAc. El filtrado y los lavados se combinaron, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 80 gramos, n-hexano / EtOAc, de 9:1 a 1:1), y se trituró bajo n-hexano, se filtró, y se secó, para proporcionar un sólido, una porción del cual (1.5 gramos, 3.02 milimoles) se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (1.163 mililitros, 15.10 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (1.16 mililitros), y la mezcla se dejó reposar durante 3 días a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con EtOAc, se trató con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mililitros), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 40 gramos, n-hexano / EtOAc, de 9:1 a 1:1), para proporcionar el producto del título como cristales color beige. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 1.02$  minutos,  $m/z = 383.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

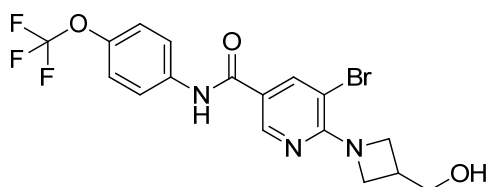
### Ejemplo 39

6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 37, utilizando 5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 39.1), y pinacol-éster del ácido 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.87$  minutos,  $m/z = 434.2$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.59 -2.68 (m, 1 H) 3.47 (d, J = 6.02 Hz, 2 H) 3.53 - 3.61 (m, 2 H) 3.77 - 3.87 (m, 2 H) 6.45 (d, J = 1.88 Hz, 1 H) 7.35 (d, J = 8.66 Hz, 2 H) 7.79 (br. s, 1 H) 7.86 (d, J = 9.03 Hz, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 8.69 (d, J = 1.69 Hz, 1 H) 10.28 (s, 1 H).

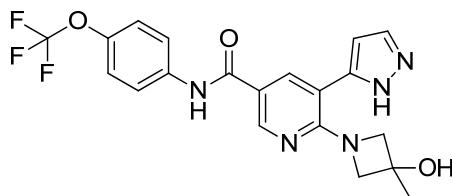
Etapa 39.1 5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Se agregó DIPEA (0.115 mililitros, 0.660 milimoles) a una solución de 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 6.2, 119 miligramos, 0.3 milimoles), y azetidín-3-il-metanol, sal de HCl (44.5 miligramos, 0.36 milimoles) en iPrOH (0.3 mililitros) en un frasco, el cual se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 0.5 M y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, n-hexano / EtOAc, del 50 % al 100 % de EtOAc), y se cristalizó a partir de n-pentano / EtOAc, para proporcionar el producto del título como cristales blancos. HPLC (Condición 4)  $t_R = 5.33$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 1.06$  minutos,  $m/z = 446.2$   $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 40

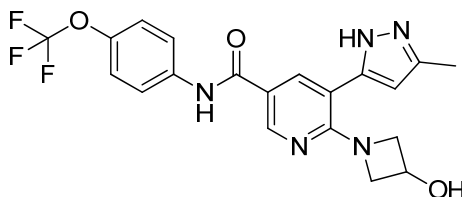
6-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 33, utilizando 6-cloro-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 32.1), y 3-metil-azetidín-3-ol, para proporcionar un polvo blancuzco. HPLC (Condición 4)  $t_R = 4.52$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.88$  minutos,  $m/z = 434.2$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.30 (s, 3 H) 3.61 (s, 4 H) 5.40 (s, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 7.32 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.74 - 7.89 (m, 3 H) 8.04 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.70 (s, 1 H) 10.20 (s, 1 H) 12.90 -13.15 (m, 1 H).

#### Ejemplo 41

6-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-5-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

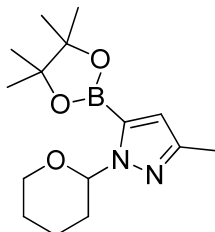


El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 37, utilizando 5-bromo-6-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 37.1), y 3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Etapa 41.1), para proporcionar un liofilizado blanco. HPLC



(Condición 7)  $t_R = 5.50$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.89$  minutos,  $m/z = 434.2$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.29 (s, 3 H) 3.59 - 3.67 (m, 2 H) 3.99 - 4.08 (m, 2 H) 4.37 - 4.45 (m, 1 H) 6.21 (s, 1 H) 7.35 (d,  $J = 8.99$  Hz, 2 H) 7.82 - 7.89 (m,  $J = 9.40$  Hz, 2 H) 8.11 (d,  $J = 1.96$  Hz, 1 H) 8.66 (d,  $J = 2.35$  Hz, 1 H) 10.28 (s, 1 H).

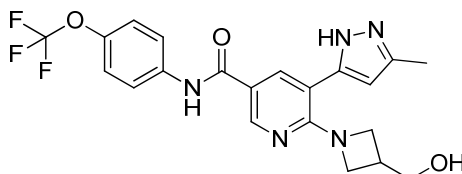
Etapa 41.1 3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



5 Una mezcla de 3-metil-pirazol (3.0 gramos, 35.4 milimoles), 3,4-dihidro-2H-pirano (4.97 mililitros, 53.2 milimoles), y ácido trifluoro-acético (TFA) (0.02 mililitros, 0.260 milimoles), se agitó a 85°C durante 6 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó NaH al 60 % en aceite mineral (0.061 gramos, 1.524 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante destilación de bulbo a bulbo para dar el 3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (punto de ebullición: 150-170°C, 12 mbar). Se agregó por goteo una solución de n-BuLi 1.6 M en n-hexano (3.38 mililitros, 5.41 milimoles) durante 10 minutos a una solución de 3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (1.0 gramo, 5.41 milimoles) en tetrahydrofurano (THF) (12 mililitros) a -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, y entonces se trató por goteo con 2-metoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.898 gramos, 5.69 milimoles), y se agitó a -70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se trató con n-hexano y el producto se filtró, se disolvió en agua (10 mililitros), y se acidificó a un pH de 6 con ácido cítrico acuoso al 10 %. El agua se evaporó bajo presión reducida, y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto del título como una resina amarilla. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.56$  minutos,  $m/z = 211.2$   $[M+H]^+$ .

## 20 Ejemplo 42

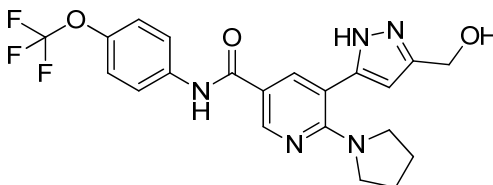
6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-5-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



25 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 41, utilizando 5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 39.1), y 3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Etapa 41.1), para proporcionar un liofilizado beige. HPLC (Condición 7)  $t_R = 5.488$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.89$  minutos,  $m/z = 448.1$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.27 (s, 3 H) 2.56 - 2.69 (m, 1 H) 3.46 (d,  $J = 6.26$  Hz, 2 H) 3.51 - 3.57 (m, 2 H) 3.79 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2 H) 6.16 (s, 1 H) 7.34 (d,  $J = 8.60$  Hz, 2 H) 7.83 - 7.90 (m,  $J = 9.00$  Hz, 2 H) 8.01 (d,  $J = 2.35$  Hz, 1 H) 8.70 (d,  $J = 2.35$  Hz, 1 H) 10.20 (br.s, 1 H), 12.04 (br.s, 1H).

## 30 Ejemplo 43

5-(3-(hidroxi-metil)-1H-pirazol-5-il)-6-(pirrolidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

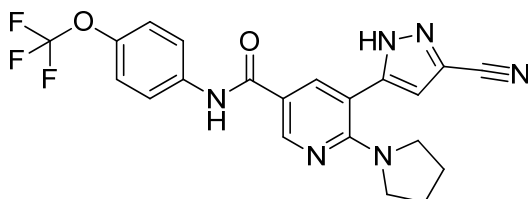


La pirrolidina (0.230 mililitros, 2.78 milimoles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.524 gramos, 3.79 milimoles) se agregaron a una solución de 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 6.2, 1 gramo, 2.53 milimoles) en MeCN (5

mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4 horas. El producto se filtró, se suspendió en MeCN y agua, se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo. El residuo (100 miligramos, 0.232 milimoles) se suspendió en dioxano (1 mililitro), se trató con tributil-(1-etoxi-vinil)-estano (101 miligramos, 0.279 milimoles), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (26.9 miligramos, 0.023 milimoles), y se agitó a 110°C durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en dioxano (2 mililitros), y se filtró a través de un cartucho de PS-Tiol. Esta solución se trató con HCl (4 N), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en EtOH (2 mililitros), se trató con NaOEt (0.5 mililitros a partir de una solución de 100 miligramos de sodio disuelto en 5 mililitros de EtOH), se agitó durante 30 minutos, y se trató con oxalato de dietilo (0.069 mililitros, 0.508 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80°C. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se disolvió en ácido acético (2 mililitros, 34.9 milimoles), se trató con hidrato de hidrazina (0.030 mililitros, 0.956 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se trató con MeCN / n-hexano, y se extrajo con MeCN. La fase de MeCN se separó y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro), se trató con LiAlH<sub>4</sub> (20 miligramos, 0.527 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó LiAlH<sub>4</sub> (3 equivalentes) adicional y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de sal de Rochelle, se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante SFC de preparación y se liofilizó (agua/MeCN) para proporcionar el producto del título. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.9 minutos, m/z = 448.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.81 (br. s, 4 H) 3.25 (br. s, 4 H) 4.53 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 7.36 (d, J = 8.66 Hz, 2 H) 7.86 (d, J = 9.03 Hz, 2 H) 8.14 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 10.31 (br. s, 1 H).

#### Ejemplo 44

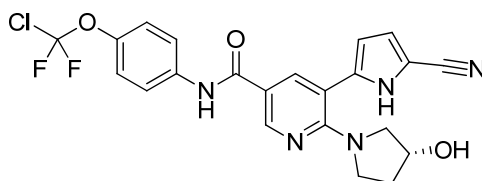
5-(3-ciano-1H-pirazol-5-il)-6-(pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El tributil-(1-etoxi-vinil)-estaño (2.065 gramos, 5.72 milimoles), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.551 gramos, 0.477 milimoles) se agregaron a una solución de 5-bromo-6-(pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 15.1, 2.05 gramos, 4.77 milimoles) en dioxano (20 mililitros), y se agitó a 110°C durante 18 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice 60, 1 kilogramo, EtOAc / n-hexano (1:3)). Una solución de este material (1 gramo, 2.373 milimoles) en EtOH (10 mililitros) se trató con una solución de HCl 4M en dioxano (30 mililitros, 987 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, una porción del cuál (500 miligramos, 1.271 milimoles) se disolvió en EtOH (10 mililitros), se trató con una solución de etanolato de sodio (2.5 mililitros a partir de una solución de 100 miligramos de sodio disuelto en 5 mililitros de EtOH), se agitó durante 30 minutos, entonces se trató con oxalato de dietilo (0.350 mililitros, 2.56 milimoles), y se agitó a 80°C durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en ácido acético (10 mililitros, 175 milimoles), se trató con monohidrato de hidrazina (0.150 mililitros, 4.78 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, EtOAc / n-hexano, 1:1). El residuo (100 miligramos, 0.204 milimoles) se trató con NH<sub>3</sub> 7 M en metanol (MeOH), y se agitó a 100°C en un frasco sellado. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con POCl<sub>3</sub> (1 mililitro, 10.73 milimoles), se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y entonces a 80°C durante 4 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el producto crudo se purificó mediante SFC de preparación y liofilización (agua / MeCN) para proporcionar el producto del título. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.12 minutos, m/z = 443.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.75 -1.86 (m, 4 H) 3.18 (t, J = 5.85 Hz, 4 H) 7.10 (s, 1 H) 7.34 (d, J = 8.78 Hz, 2 H) 7.85 (d, J = 9.15 Hz, 2 H) 8.09 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 8.82 (d, J = 1.83 Hz, 1 H) 10.18 (s, 1 H) 14.24 (s, 1 H).

#### Ejemplo 45

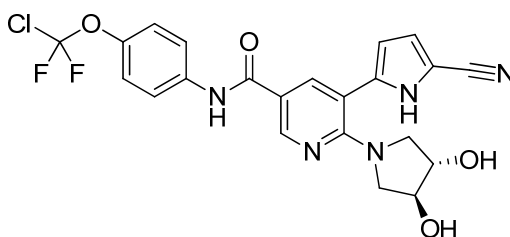
(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(5-ciano-1H-pirrol-2-il)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



5 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 29, utilizando (R)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (Etapa 22.1), y ácido (1-(terbutoxi-carbonil)-5-ciano-1H-pirrol-2-il)-borónico (Etapa 29.1), para proporcionar un sólido color beige. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 1.06 minutos,  $m/z$  = 474.1  $[M+H]^+$ ,  $m/z$  = 472.2  $[M-H]^-$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.69 -1.81 (m, 1 H) 1.81 -1.91 (m, 1 H) 2.94 (d, J = 11.74 Hz, 1 H) 3.22 - 3.28 (m, 1 H) 3.32 (d, J = 3.42 Hz, 1 H) 3.40 - 3.49 (m, 1 H) 4.23 (br. s, 1 H) 4.88 (br. s, 1 H) 6.30 (d, J = 3.67 Hz, 1 H) 7.00 (d, J = 3.67 Hz, 1 H) 7.33 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 7.82 - 7.89 (m, 2 H) 8.07 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 8.76 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 10.17 (s, 1 H) 12.60 (br. s, 1 H).

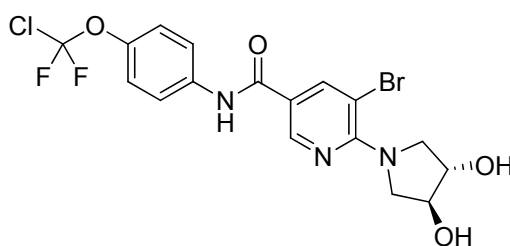
### Ejemplo 46

10 N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(5-ciano-1H-pirrol-2-il)-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



15 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 29, utilizando 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (Etapa 46.1), y ácido (1-(terbutoxi-carbonil)-5-ciano-1H-pirrol-2-il)-borónico (Etapa 29.1), para proporcionar un sólido color rosa. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 0.97 minutos,  $m/z$  = 490.0  $[M+H]^+$ ,  $m/z$  = 487.9  $[M-H]^-$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.02 (d, J = 11.86 Hz, 2 H) 3.46 (dd, J = 11.86, 3.55 Hz, 2 H) 3.90 (br. s, 2 H) 5.09 (d, J = 2.93 Hz, 2 H) 6.29 (dd, J = 3.67, 2.45 Hz, 1 H) 7.03 (dd, J = 3.67, 2.32 Hz, 1 H) 7.34 (d, J = 9.17 Hz, 2 H) 7.83 - 7.90 (m, 2 H) 8.07 (d, J = 2.32 Hz, 1 H) 8.76 (d, J = 2.32 Hz, 1 H) 10.18 (s, 1 H) 12.63 -12.68 (m, 1 H).

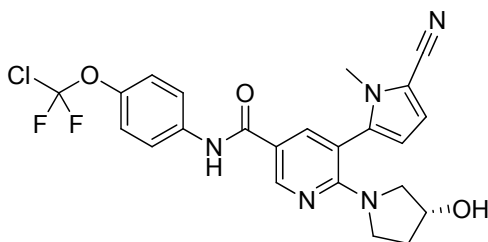
Etapa 46.1 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



20 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en la Etapa 6.1, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 22.2), y (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol, para proporcionar un sólido blancuzco. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 0.98 minutos,  $m/z$  = 477.9  $[M+H]^+$ ,  $m/z$  = 475.8  $[M-H]^-$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.55 (d, J = 11.13 Hz, 2 H) 3.91 - 4.09 (m, 4 H) 5.18 (d, J = 2.81 Hz, 2 H) 7.34 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 7.80 - 7.93 (m, 2 H) 8.34 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 8.67 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 10.24 (s, 1 H).

### Ejemplo 47

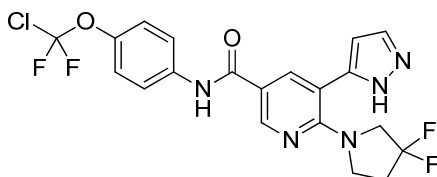
(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



5 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en la Etapa 32.1, utilizando (R)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (Etapa 22.1), y ácido 5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il-borónico para proporcionar un polvo blancuzco. HPLC (Condición 4)  $t_R$  = 5.96 minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 1.11 minutos,  $m/z$  = 486  $[M-H]^-$ .

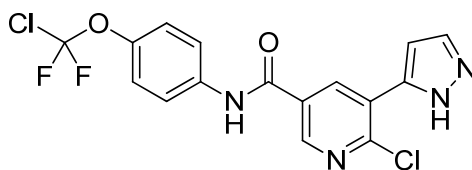
#### Ejemplo 48

N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



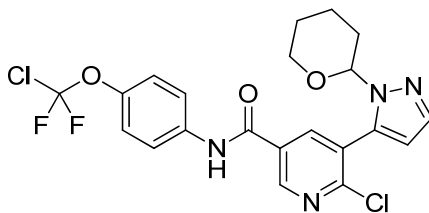
10 El clorhidrato de 3,3-difluoro-pirrolidina (69.8 miligramos, 0.486 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.170 mililitros, 0.972 milimoles) se agregaron a la 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.1, 100 miligramos, 0.243 milimoles) en iPrOH (0.5 mililitros), y se agitaron a 140°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se trató con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el material crudo, el cual se purificó mediante cristalización a partir de dicloro-metano (DCM) / EtOAc, para dar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 7)  $t_R$  = 6.746 minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 1.11 minutos,  $m/z$  = 470.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 2.32 -2.45 (m, 2 H) 3.42 - 3.51 (m, 2 H) 3.56 (t, J = 13.29 Hz, 2 H) 6.48 (s, 1 H) 7.34 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.73-7.88 (m, 3 H) 8.13 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.79 (s, 1 H) 10.30 (s, 1 H) 13.01 (br.s, 1 H).

Etapa 48.1 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



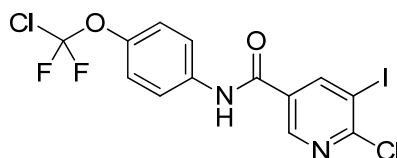
20 Se agregó TFA (7.3 mililitros) a una solución de 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2, 1.285 gramos, 2.366 mili-moles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en EtOAc (150 mililitros), se lavó con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (50 mililitros, 2 veces), y agua (50 mililitros, 2 veces), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo que se cristalizó a partir de  $iPr_2O$  / EtOAc, para dar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 7)  $t_R$  = 6.797 minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 1.05 minutos,  $m/z$  = 398.9/401.0  $[M+H]^+$ .

Etapa 48.2 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



5 El pinacol-éster del ácido 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico (9.45 gramos, 34.0 milimoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39.2 mililitros, 78 milimoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.956 gramos, 1.307 milimoles), se agregaron a la 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-yodo-nicotinamida (Etapa 48.3, 12 gramos, 26.1 milimoles) en DME (160 mililitros). La mezcla se evacuó / purgó 3 veces con argón, y se agitó a 80°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (350 mililitros), se lavó con agua (150 mililitros, 4 veces), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 850 gramos, EtOAc / n-hexano (1:2)), y se cristalizó a partir de iPr<sub>2</sub>O / EtOAc, para dar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 7) t<sub>R</sub> = 7.523 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.22 minutos, m/z = 483/485 [M+H]<sup>+</sup>.

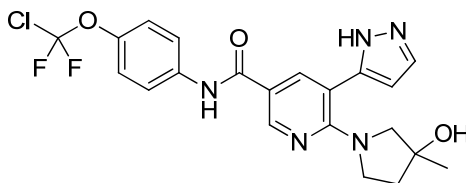
10 Etapa 48.3 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-yodo-nicotinamida



15 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en la Etapa 22.2, utilizando ácido 6-cloro-5-yodo-nicotínico y 4-(cloro-difluoro-metoxi)-anilina, para proporcionar un polvo blancuzco. HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 6.47 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.26 minutos, m/z = 456.8 [M-H]<sup>-</sup>.

### Ejemplo 49

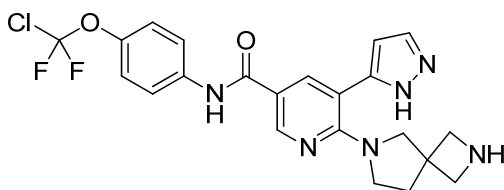
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



20 Una mezcla de 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2, 500 miligramos, 1.035 milimoles), clorhidrato de 3-metil-pirrolidin-3-ol (244 miligramos, 1.77 milimoles), di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.723 mililitros, 4.14 milimoles), e iPrOH (1.4 mililitros) en un frasco para microondas (MW), se sometió a irradiación de microondas (MW) a 140°C durante 1.5 horas. La mezcla fría se trató con HCl acuoso (37 %), y metanol (MeOH) (2 mililitros), y se agitó durante 1 hora. La mezcla se basificó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se cristalizó a partir de tolueno / EtOAc, para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.95 minutos, m/z = 464.1 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 508.1 [M + ácido fórmico - H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.20 (s, 3 H) 1.60 - 1.85 (m, 2 H) 2.93 - 3.12 (m, 2 H) 3.25 - 3.31 (m, 1 H) 3.42 - 3.54 (m, 1 H) 4.61 - 4.76 (m, 1 H) 6.31 - 6.42 (m, 1 H) 7.33 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 7.51 - 7.84 (m, 1 H) 7.87 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 8.03 (d, J = 2.32 Hz, 1 H) 8.73 (m, J = 2.32 Hz, 1 H) 10.19 (s, 1 H) 12.86 - 13.15 (m, 1 H).

### Ejemplo 50

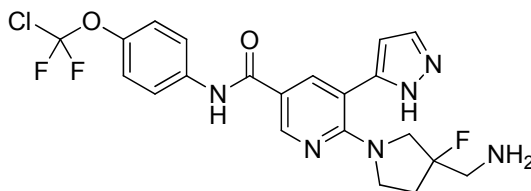
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-6-(2,6-diazaespiro-[3.4]-octan-6-il)-nicotinamida



5 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 33, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2), y 2,6-diazaespiro-[3.4]-octan-2-carboxilato de tertbutilo, para proporcionar un polvo blancuzco. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 0.79 minutos,  $m/z$  = 475.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.04 (t, J = 6.65 Hz, 2 H) 3.14 (d, J = 4.69 Hz, 3 H) 3.46 (s, 2 H) 3.76 (q, J = 10.04 Hz, 4 H) 6.39 (s, 1 H) 7.31 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.78 - 7.92 (m, 3 H) 8.08 (br. s, 1 H) 8.74 (br. s, 1 H) 10.27 (s, 1 H) 12.90 -13.01 (m, 1 H).

### Ejemplo 51

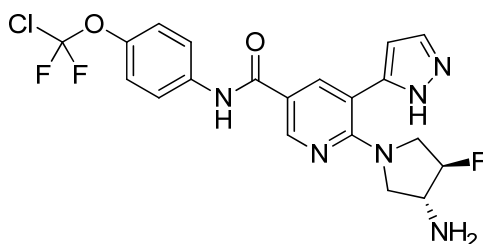
6-(3-(amino-metil)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



10 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 33, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2), y (3-fluoro-pirrolidin-3-il)-metanamina, para proporcionar un polvo blancuzco. HPLC (Condición 4)  $t_R$  = 4.3 minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 0.80 minutos,  $m/z$  = 481  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.92 -2.10 (m, 2 H) 3.03 (d, J = 19.94 Hz, 2 H) 3.11 - 3.67 (m, 6 H) 6.41 (br. s, 1 H) 7.31 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.79 - 7.91 (m, 3 H) 8.08 (d, J = 1.56 Hz, 1 H) 8.73 (br. s, 1 H) 10.23 (s, 1 H) 12.90 -13.16 (m, 1 H).

### Ejemplo 52

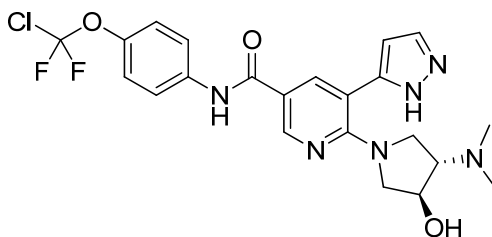
6-(trans-3-amino-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



20 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 33, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2), y (trans-4-fluoro-pirrolidin-3-il)-carbamato de tertbutilo, para proporcionar un polvo blancuzco. HPLC (Condición 4)  $t_R$  = 4.58 minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 0.83 minutos,  $m/z$  = 467  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.01 (br. s, 1 H) 3.20 - 3.39 (m, 3 H) 3.47 (d, J = 10.56 Hz, 2 H) 3.55 - 3.82 (m, 1 H) 4.76 - 4.94 (m, 1 H) 6.41 (br. s, 1 H) 7.31 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.79 - 7.90 (m, 3 H) 8.06 (s, 1 H) 8.73 (br. s, 1 H) 10.22 (s, 1 H) 12.91 -13.15 (m, 1 H).

### Ejemplo 53

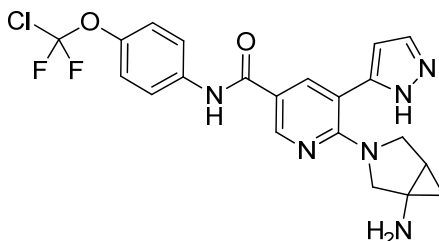
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3S,4S)-3-(dimetil-amino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



Una mezcla de 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.1, 63 miligramos, 0.156 mili-moles), (3S,4S)-4-(dimetil-amino)-pirrolidin-3-ol (50.8 miligramos, 0.250 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.191 mililitros, 1.094 milimoles), e iPrOH (1 mililitro), en un frasco sellado, se calentó a 110°C durante 4 horas, la mezcla de reacción se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mililitros), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 mililitros), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (Columna 4-EP, isocrática al 25 % en 15 minutos), seguida por HPLC de preparación (Condición 10). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado, y el MeCN se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo acuoso, el cual se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto del título como una espuma blanca. HPLC (Condición 7) t<sub>R</sub> = 5.71 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.78 minutos, m/z = 493 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.14 (s, 6 H) 2.95 - 3.03 (m, 1 H) 3.16 - 3.26 (m, 2 H) 3.34 - 3.46 (m, 2 H) 4.00 - 4.13 (m, 1 H) 4.97 - 5.13 (m, 1 H) 6.33 - 6.45 (m, 1 H) 7.34 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.80 - 7.91 (m, J = 9.40 Hz, 3 H) 8.04 (s, 1 H) 8.68 - 8.81 (m, 1 H) 10.20 (s, 1 H) 12.88 -13.16 (m, 1 H).

#### Ejemplo 54

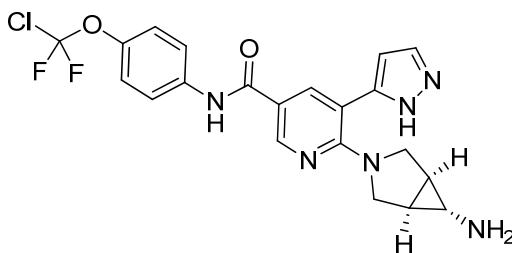
6-(1-amino-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 33, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2), y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-1-il-carbamato de terbutilo, para proporcionar una espuma grisácea. HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 4.32 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.79 minutos, m/z = 461.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 55

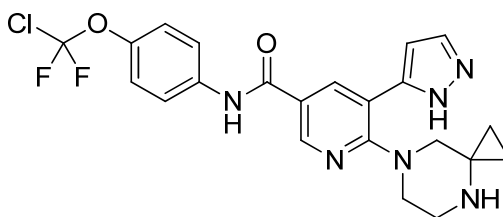
6-((1R,5S,6s)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 33, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2), y (1R,5S,6s)-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-6-il-carbamato de terbutilo, para proporcionar un polvo blancuzco. HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 4.30 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.79 minutos, m/z = 461.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 56

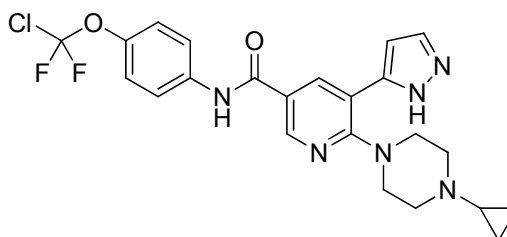
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-6-(4,7-diazaespiro-[2.5]-octan-7-il)-nicotinamida



- 5 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 33, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2), y 4,7-diazaespiro-[2.5]-octan-4-carboxilato de terbutilo, para proporcionar un polvo blancuzco. HPLC (Condición 4)  $t_R$  = 4.44 minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 0.81 minutos,  $m/z$  = 475  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.27 - 0.54 (m, 4 H) 2.82 (br. s, 2 H) 2.96 - 3.20 (m, 5 H) 6.64 (br. s, 1 H) 7.32 (d, J = 8.21 Hz, 2 H) 7.86 (d, J = 8.99 Hz, 3 H) 8.29 (br. s, 1 H) 8.71 (br. s, 1 H) 10.37 (br. s, 1 H) 13.00 (br. s, 1 H).

#### Ejemplo 57 (para fines de referencia)

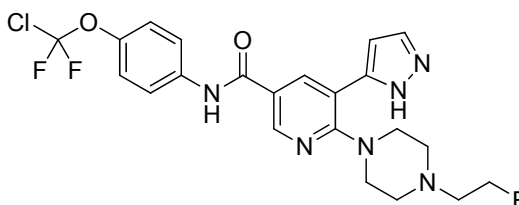
- 10 N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



- 15 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 33, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2), y 1-ciclopropil-piperazina, para proporcionar un polvo blancuzco. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 0.84 minutos,  $m/z$  = 489  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.22 - 0.45 (m, 4 H) 1.56 - 1.66 (m, 1 H) 2.56 (br. s, 4 H) 3.12 (br. s, 4 H) 6.67 (br. s, 1 H) 7.33 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.79 - 7.91 (m, 3 H) 8.32 (br. s, 1 H) 8.72 (s, 1 H) 10.39 (br. s, 1 H) 12.98 - 13.19 (m, 1 H).

#### Ejemplo 58

- 20 N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida

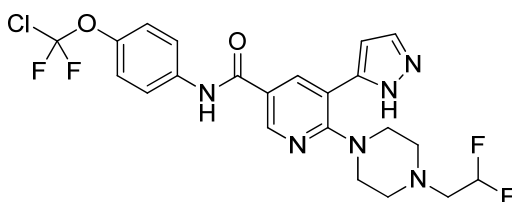


- 25 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 33, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2), y 1-(2-fluoro-etil)-piperazina, para proporcionar un polvo blancuzco. HPLC (Condición 4)  $t_R$  = 4.57 minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 0.82 minutos,  $m/z$  = 492.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.54 - 2.71 (m, 2 H) 3.09 - 3.21 (m, 4 H) 3.24 - 3.35 (m, 4 H) 4.46 (t, J = 4.89 Hz, 1 H) 4.58 (t, J = 4.89 Hz, 1 H) 6.66 (br. s, 1 H) 7.33 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.86 (d, J = 8.99 Hz, 3 H) 8.28 - 8.37 (m, 1 H) 8.73 (d, J = 1.95 Hz, 1 H) 10.39 (br. s, 1 H) 12.96 - 13.11 (m, 1 H).

#### Ejemplo 59



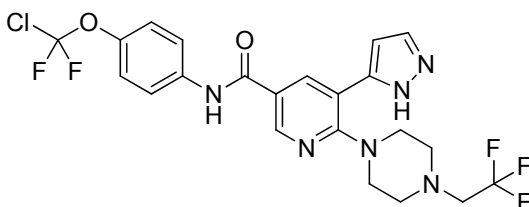
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(4-(2,2-difluoro-etil)-piperazin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



5 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 33, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2), y 1-(2,2-difluoro-etil)-piperazina, para proporcionar un polvo blanco. HPLC (Condición 4)  $t_R = 4.72$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 1.05$  minutos,  $m/z = 513$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.57 (br. s, 4 H) 2.73 (td, J = 15.64, 3.91 Hz, 2 H) 3.09 - 3.22 (m, 4 H) 6.13 (s, 1 H) 6.67 (br. s, 1 H) 7.33 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.86 (d, J = 8.99 Hz, 3 H) 8.33 (br. s, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 10.40 (br. s, 1 H) 12.98 - 13.22 (m, 1 H).

#### Ejemplo 60 (para fines de referencia)

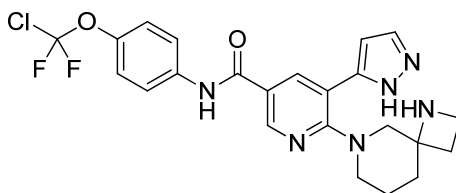
10 N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-6-(4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il)-nicotinamida



15 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 33, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2), y 1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina, para proporcionar un polvo blanco. HPLC (Condición 4)  $t_R = 6.3$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 1.18$  minutos,  $m/z = 531$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.59 - 2.70 (m, 4 H) 3.08 - 3.26 (m, 6 H) 6.59 - 6.73 (m, 1 H) 7.33 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.86 (d, J = 9.38 Hz, 3 H) 8.27 - 8.37 (m, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 10.40 (br. s, 1 H) 13.02 - 13.18 (m, 1 H).

#### Ejemplo 61 (para fines de referencia)

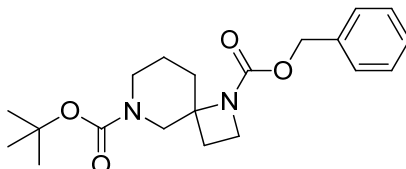
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-6-(1,6-diazaespiro-[3.5]-nonan-6-il)-nicotinamida



20 Se agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (0.151 mililitros 1.964 milimoles) a una solución de 1,6-diazaespiro-[3.5]-nonan-1,6-dicarboxilato de 1-bencil-6-terbutilo (Etapa 61.1, 105 miligramos, 0.275 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en iPrOH (1 mililitro), se trató con di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.343 mililitros, 1.964 milimoles), y 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.1, 80 miligramos, 0.196 milimoles), y se agitó a 120°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se trató con  $Na_2CO_3$  acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 mililitros), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 4 gramos, dicloro-metano (DCM) / EtOH, de 99:1 a 97:3). Las fracciones que contenían el intermediario deseado se combinaron y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se disolvió en metanol (MeOH) y se hidrogenó en la presencia de Pd/C (55.2 miligramos). La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo®, se lavó con metanol (MeOH) (10 mililitros, 2 veces), y el filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 10). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con  $Na_2CO_3$  acuoso saturado, y el MeCN se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo acuoso, el cual se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los extractos combinados se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y

el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto del título como una espuma blanca. HPLC (Condición 7)  $t_R = 6.19$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.83$  minutos,  $m/z = 489.1$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.37 -1.69 (m, 4 H) 1.81 -1.97 (m, 2 H) 2.93 - 3.06 (m, 2 H) 3.19 - 3.28 (m, 4 H) 6.60 (d, J = 1.56 Hz, 1 H) 7.35 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.75 - 7.95 (m, J = 9.00 Hz, 3 H) 8.28 (d, J = 1.95 Hz, 1 H) 8.74 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 10.39 (s, 1 H).

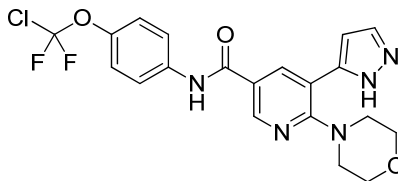
Etapa 61.1 1,6-diazaespiro-[3.5]-nonan-1,6-dicarboxilato de 1-bencil-6-terbutilo



Una solución de cloro-formato de bencilo (0.148 mililitros, 1.039 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro), se agregó a una mezcla de 1,6-diazaespiro-[3.5]-nonan-6-carboxilato de terbutilo (200 miligramos, 0.866 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.378 mililitros, 2.165 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 4 gramos, n-hexano / dicloro-metano (DCM), del 20 % al 100 % de DCM), para dar el producto del título como una resina amarilla. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 1.21$  minutos,  $m/z = 361.1$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 62

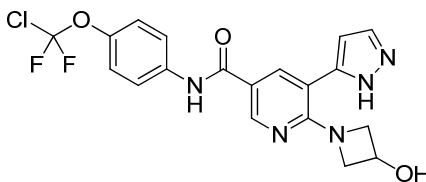
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-morfolin-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 33, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2), y morfolina, para proporcionar un polvo blanco. HPLC (Condición 4)  $t_R = 5.62$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 1.03$  minutos,  $m/z = 450$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.14 (d, J = 1.17 Hz, 4 H) 3.55 - 3.68 (m, 4 H) 6.71 (br. s, 1 H) 7.33 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.87 (d, J = 8.99 Hz, 3 H) 8.34 (br. s, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 10.41 (br. s, 1 H) 13.04 (br. s, 1 H).

### Ejemplo 63

N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-azetidina-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida

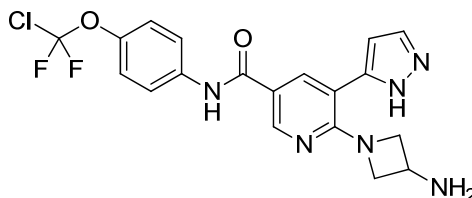


El clorhidrato de 3-hidroxi-azetidina (53.2 miligramos, 0.486 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.170 mililitros, 0.972 milimoles) se agregaron a una suspensión de 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.1, 100 miligramos, 0.243 milimoles) en iPrOH (0.5 mililitros), y la mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se trató con agua, se extrajo con EtOAc, y los extractos combinados se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisepp®, 24 gramos, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH), 9:1), para dar el producto del título como una espuma amarilla. HPLC (Condición 7)  $t_R = 5.518$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.89$  minutos,  $m/z = 436$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.49 - 3.57 (m, 2 H) 3.87 - 3.99 (m, 2 H) 4.32 - 4.44 (m, 1 H) 5.53 (br.s, 1 H) 6.40 (br.s, 1 H)

7.33 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.81 - 7.91 (m, 3 H) 8.06 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.70 (br.s, 1 H) 10.23 (s, 1 H) 13.01 (s, 1 H).

#### Ejemplo 64

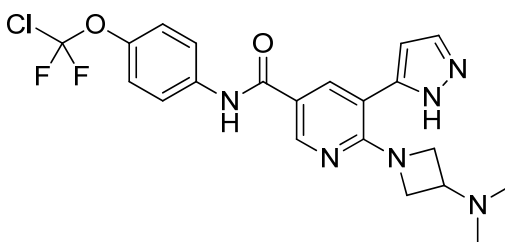
6-(3-aminoazetidín-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



- 5 Una mezcla de 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2, 70 miligramos, 0.143 milimoles), azetidín-3-il-carbamato de terbutilo (49.4 miligramos, 0.287 milimoles), di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.075 mililitros, 0.430 milimoles), e iPrOH (1 mililitro), en un frasco sellado, se agitó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, y los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 mililitros), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 4 gramos, dicloro-metano (DCM) / EtOH, de 99:1 a 97:3). Las fracciones que contenían el intermediario deseado se combinaron, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se disolvió en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro), se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.216 mililitros, 2.80 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 mililitros), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 11). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y el MeCN se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo acuoso, el cual se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 7) t<sub>R</sub> = 5.545 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.77 minutos, m/z = 435.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.78 - 2.05 (m, 2 H) 3.35 - 3.35 (m, 2 H) 3.53 - 3.69 (m, 1 H) 3.80 - 3.96 (m, 2 H) 6.34 - 6.45 (m, 1 H) 7.33 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.74 (br. s, 1 H) 7.87 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 8.00 - 8.10 (m, 1 H) 8.66 - 8.78 (m, 1 H) 10.24 (br. s, 1 H).

#### Ejemplo 65

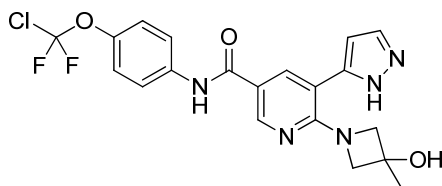
25 N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-(dimetil-amino)-azetidín-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



- 30 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 38, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.1), y N,N-dimetil-azetidín-3-amina, para proporcionar un sólido blanco. HPLC (Condición 7) t<sub>R</sub> = 5.768 minutos, UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.78 minutos, m/z = 463.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.01 (s, 6 H) 2.90 - 3.06 (m, 1 H) 3.51 - 3.62 (m, 2 H) 3.71 - 3.86 (m, 2 H) 6.37 - 6.48 (m, 1 H) 7.33 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.53 - 7.93 (m, J = 9.4 Hz, 3 H) 8.08 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.74 (d, J = 1.95 Hz, 1 H) 10.19 - 10.29 (m, 1 H) 12.91 - 13.22 (m, 1 H).

#### Ejemplo 66

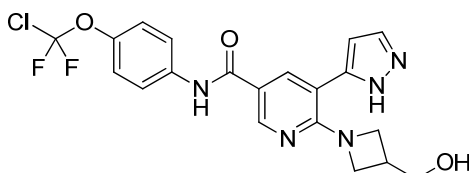
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



5 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 33, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2), y 3-metil-azetidín-3-ol, para proporcionar un polvo blanco. HPLC (Condición 4)  $t_R$  = 4.8 minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 0.94 minutos,  $m/z$  = 450  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.30 (s, 3 H) 3.61 (s, 4 H) 5.41 (s, 1 H) 6.41 (br. s, 1 H) 7.31 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2 H) 7.74 - 7.90 (m, 3 H) 7.99 - 8.09 (m, 1 H) 8.70 (br. s, 1 H) 10.21 (s, 1 H) 12.90 - 13.18 (m, 1 H).

### Ejemplo 67

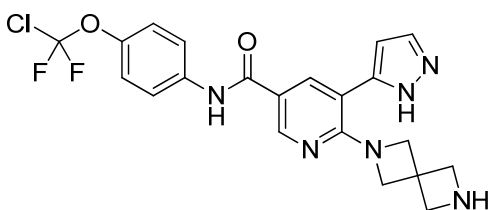
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



10 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 63, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.1), y clorhidrato de 3-azetidín-metanol, para proporcionar una espuma amarilla. HPLC (Condición 7)  $t_R$  = 5.51 minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 0.89 minutos,  $m/z$  = 450.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.55 - 2.68 (m, 1 H) 3.43 - 3.49 (m, 2 H) 3.49 - 3.56 (m, 2 H) 3.73 - 3.82 (m, 2 H) 4.66 - 4.73 (m, 1 H) 6.42 (br.s, 1 H) 7.33 (d,  $J$  = 8.99 Hz, 2 H) 7.79 - 7.91 (m, 3 H) 8.04 (d,  $J$  = 2.35 Hz, 1 H) 8.75 (br.s, 1 H) 10.21 (s, 1 H) 13.02 (s, 1 H).

### Ejemplo 68

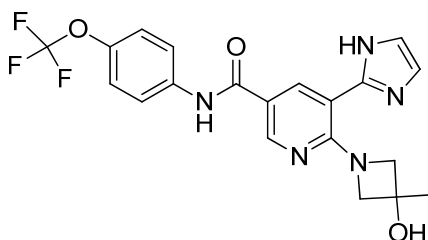
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-6-(2,6-diazaespiro-[3.3]-heptan-2-il)-nicotinamida



20 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 33, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2), y 2,6-diazaespiro-[3.3]-heptano-2-carboxilato de terbutilo, para proporcionar un polvo blanco. HPLC (Condición 4)  $t_R$  = 4.17 minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R$  = 0.77 minutos,  $m/z$  = 461  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.30 (br. s, 2 H) 3.63 (s, 4 H) 3.75 - 3.92 (m, 4 H) 6.41 (d,  $J$  = 2.35 Hz, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 2 H) 7.77 (br. s, 1 H) 7.81 - 7.89 (m, 2 H) 8.05 (d,  $J$  = 2.35 Hz, 1 H) 8.71 (d,  $J$  = 2.35 Hz, 1 H) 10.22 (s, 1 H).

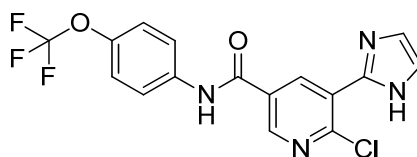
### Ejemplo 69

6-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-5-(1H-imidazol-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Se agregó DIPEA (0.139 mililitros, 0.794 milimoles) a una mezcla de 6-cloro-5-(1H-imidazol-2-il)-N-(4-(trifluoro-  
 5 metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 69.1, 76 miligramos, 0.199 milimoles), y 3-metil-azetidín-3-ol HCl (27 miligramos,  
 0.218 milimoles) en iPrOH (1 mililitro), y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 4.5 horas. El solvente se  
 evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con agua, se extrajo con EtOAc, y los extractos combinados se  
 lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> / carbón, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El  
 residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 15 gramos, EtOAc  
 / EtOH de 95:5 a 9:1) y se cristalizó a partir de n-hexano / EtOAc, para dar el producto del título como cristales  
 10 blancos. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.7 minutos, m/z = 434.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.32 (s,  
 3 H) 3.54 - 3.67 (m, 4 H) 5.47 (s, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.35 (d, J = 8.66 Hz, 2 H) 7.87 (d, J = 9.03 Hz, 2 H)  
 8.15 (d, J = 2.07 Hz, 1 H) 8.76 (d, J = 2.07 Hz, 1 H) 10.25 (s, 1 H) 12.39 (br. s, 1 H).

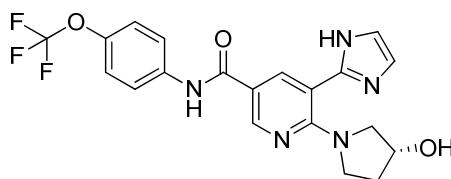
Etapa 69.1 6-cloro-5-(1H-imidazol-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una solución de cloruro de isopropil-magnesio 2 M en tetrahidrofurano (THF) (2.5 mililitros, 5 milimoles) se agregó  
 15 por goteo a una solución de 6-cloro-5-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 32.2, 885 miligramos, 2  
 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros), a una temperatura de entre -70°C y -85°C bajo una atmósfera de  
 argón. La mezcla de reacción entonces se agitó entre -45°C y -40°C durante 30 minutos, entonces se enfrió a -75°C,  
 y se trató por goteo con N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.465 mililitros, 6.00 milimoles). La mezcla de reacción se  
 dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, entonces se trató con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl (15  
 20 mililitros), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, con  
 agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en  
 metanol (MeOH) (10 mililitros), se trató con glicoxal al 40 % en agua (0.178 mililitros, 3.89 milimoles), y NH<sub>3</sub> al 25 %  
 acuoso (1.462 mililitros, 19.44 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas.  
 El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos  
 25 combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó bajo presión  
 reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 50  
 gramos, n-hexano / EtOAc, 2:1 y 1:1), y se recristalizó a partir de n-hexano / EtOAc, para proporcionar al producto  
 del título como cristales blancos. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> 0.88 minutos, m/z = 383.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz,  
 30 DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.19 (s, 1 H) 7.41 (d, J = 7.72 Hz, 3 H) 7.89 (d, J = 8.85 Hz, 2 H) 8.76 (d, J = 2.07 Hz, 1 H) 8.94 (d,  
 J = 2.07 Hz, 1 H) 10.77 (s, 1 H) 12.60 (br. s, 1 H).

### Ejemplo 70

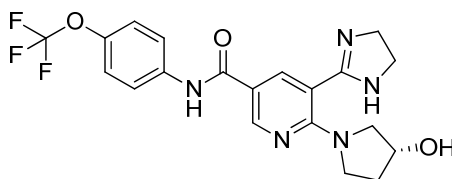
(R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(1H-imidazol-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una mezcla de (R)-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-

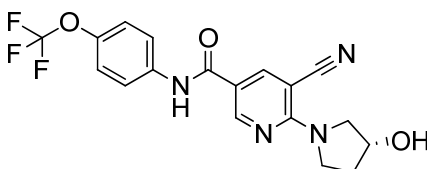
nicotinamida (Etapa 70.1, 300 miligramos, 0.689 milimoles), y  $K_2CO_3$  (210 miligramos, 1.52 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (15 mililitros), se trató con diacetoxi-yodo-benceno (488 miligramos, 1.52 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción entonces se trató con EtOAc, se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado y salmuera. La solución se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, dicloro-metano (DCM) / ( $NH_3$  acuoso al 4 % en MeOH) a partir del 0 al 20 % ( $NH_3$  acuoso al 4 % en MeOH)), para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido. HPLC (Condición 4)  $t_R$  = 3.88 minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R$  = 0.74 minutos,  $m/z$  = 434.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (600 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.68 -1.93 (m, 2 H), 2.55 -2.61 (m, 1 H), 2.80 -2.92 (m, 1 H), 3.16 - 3.31 (m, 2 H), 3.37 - 3.43 (m, 1 H), 4.17 - 4.26 (m, 1 H), 4.81 - 4.94 (m, 1 H), 6.95 - 7.29 (m, 2 H), 7.35 (d, J = 8.16 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 8.78 Hz, 2 H), 8.13 (br. s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 10.23 (s, 1 H).

Etapa 70.1 (R)-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



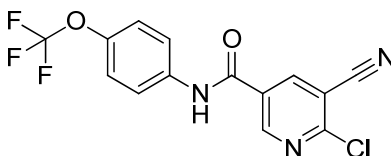
Una mezcla agitada de (R)-5-ciano-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 70.2, 1 gramo, 2.55 milimoles),  $NaHSO_3$  (0.953 gramos, 15.3 milimoles), y etilen-diamina (7.66 gramos, 1.27 milimoles), se trató por goteo con sulfuro de amonio acuoso al 40 % (4.34 mililitros, 25.5 milimoles), y se calentó a  $100^\circ C$  durante 18 horas. La mezcla enfriada se trató con EtOAc, se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, dicloro-metano (DCM) / ( $NH_3$  acuoso al 5 % en MeOH) del 0 al 40 % ( $NH_3$  acuoso al 5 % en MeOH)), para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido. HPLC (Condición 4)  $t_R$  = 3.89 minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R$  = 0.72 minutos,  $m/z$  = 436.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.67 -1.98 (m, 3 H) 3.40 - 3.75 (m, 8 H) 4.30 (br. s, 1 H) 4.91 (br. s, 1 H) 7.31 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.78 - 7.91 (m, 2 H) 8.06 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.71 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 10.17 (s, 1 H).

Etapa 70.2 (R)-5-ciano-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una mezcla agitada de 6-cloro-5-ciano-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 70.3, 4.50 gramos, 13.2 milimoles), (R)-3-pirrolidinol (1.38 gramos, 15.8 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (3.74 gramos, 29.0 milimoles) en iPrOH (20 mililitros), se calentó a  $110^\circ C$  durante 60 minutos. La mezcla de reacción (RM) enfriada entonces se evaporó a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado y salmuera. La solución se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cristalización a partir de dicloro-metano (DCM) / TBME para proporcionar el producto como un sólido cristalino incoloro. p.f.  $234-236^\circ C$ , HPLC (Condición 4)  $t_R$  = 5.41 minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R$  = 1.01 minutos,  $m/z$  = 393.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.00 - 1.25 (m, 1 H), 1.80 -2.06 (m, 1 H), 3.67 (d, J = 11.34 Hz, 1 H), 3.82 (br. s, 3 H), 4.01 (q, J = 7.04 Hz, 1 H), 4.40 (br. s, 1 H), 7.34 (d, J = 8.60 Hz, 2 H), 7.83 (d, J = 8.99 Hz, 2 H), 8.51 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.83 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 10.23 (s, 1 H).

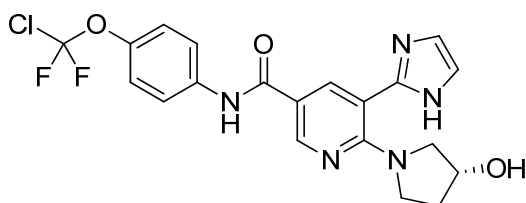
Etapa 70.3 6-cloro-5-ciano-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una solución de trimetil-aluminio 2 M en tolueno (20.77 mililitros, 41.5 milimoles), se agregó a una solución agitada de 4-(trifluoro-metoxi)-anilina (2.247 mililitros, 16.62 milimoles) en tolueno (150 mililitros), bajo una atmósfera de argón. Después de 30 minutos, se agregó una solución de etil-éster del ácido 6-cloro-5-ciano-nicotínico (3.5 gramos, 16.62 milimoles) en tolueno (10 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. Después de enfriarse a 5°C, la mezcla de reacción se trató por goteo con una solución de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (50 mililitros), y se agregó EtOAc (50 mililitros). La mezcla se agitó durante 60 minutos, se filtró sobre Hyflo®, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisept®, n-heptano / EtOAc, del 0 al 30 % de EtOAc), y se recrystalizó a partir de n-hexano / dicloro-metano (DCM), para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo. p.f. 198-200°C, HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 6.24 minutos, UPLC-MS (Condición 8) t<sub>R</sub> = 1.14 minutos, m/z = 340.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.15 - 7.34 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 8.99 Hz, 2 H), 8.02 (br. s, 1 H), 8.53 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 9.05 (d, J = 2.35 Hz, 1 H).

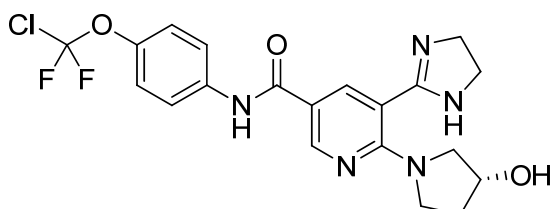
### Ejemplo 71

(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(1H-imidazol-2-il)-nicotinamida



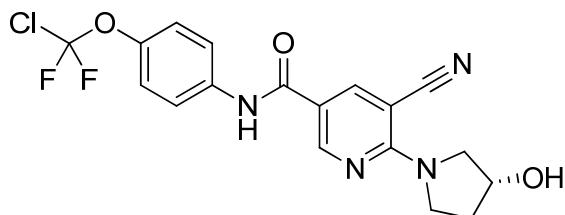
El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 70, utilizando (R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (Etapa 71.1), para proporcionar una espuma amarilla. HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 4.11 minutos, UPLC-MS (Condición 8) t<sub>R</sub> = 0.77 minutos, m/z = 450.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.68 -1.79 (m, 2 H), 1.80 -1.90 (m, 1 H), 3.00 (m, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.22 - 3.32 (m, 2 H), 3.41 - 3.55 (m, 1 H), 4.11 - 4.29 (m, 1 H), 4.84 (br. s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.34 (d, J = 8.41 Hz, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 8.53 Hz, 2 H), 8.03 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H).

Etapa 71.1 (R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



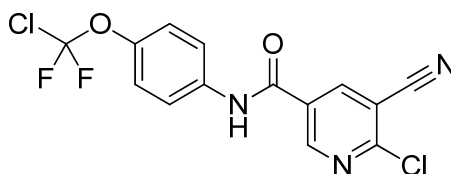
El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en la Etapa 70.1, utilizando (R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-ciano-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (Etapa 71.2), para proporcionar una espuma amarilla. HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 4.05 minutos, UPLC-MS (Condición 8) t<sub>R</sub> = 0.74 minutos.

Etapa 71.2 (R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-ciano-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en la Etapa 70.2, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-ciano-nicotinamida (Etapa 71.3), para proporcionar un sólido cristalino incoloro. p.f. 212-214°C, HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 5.63 minutos, UPLC-MS (Condición 8) t<sub>R</sub> = 1.06 minutos, m/z = 409.2/407.1 [M+H]<sup>+</sup>.

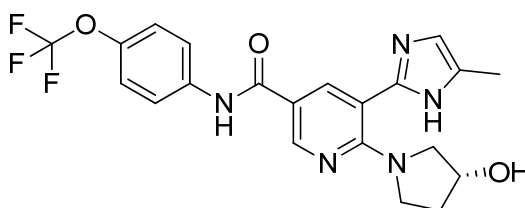
## Etapa 71.3 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-ciano-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en la Etapa 70.3, utilizando el etil-éster del ácido 6-cloro-5-ciano-nicotínico para proporcionar un sólido cristalino color amarillo pálido. p.f. 185-188°C, HPLC (Condición 4)  $t_R = 6.41$  minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R = 1.18$  minutos,  $m/z = 356$   $[M-H]^+$ .

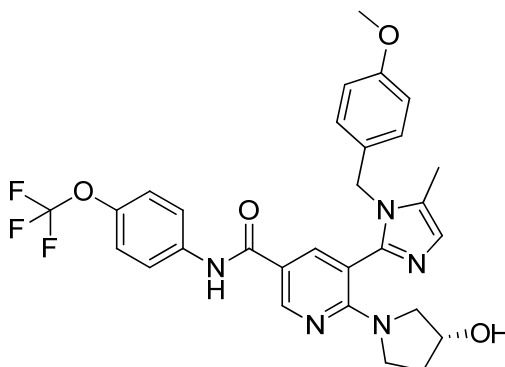
**Ejemplo 72**

(R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Se agregó paladio al 10 % sobre carbón (5.63 miligramos) a una mezcla agitada de (R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(1-(4-metoxi-bencil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 72.1, 300 miligramos, 0.053 milimoles), y formato de amonio (33 miligramos, 0.529 milimoles) en EtOH (5 mililitros), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 52 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo® y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) (Columna DEAP, del 21 % al 26 % en 10 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo. HPLC (Condición 4)  $t_R = 4.01$  minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R = 0.76$  minutos,  $m/z = 448.2$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.66 -1.92 (m, 2 H), 2.11 -2.29 (m, 2 H), 2.91 (br.s, 1 H), 3.28 (br.s, 2 H), 3.38 - 3.50 (m, 2 H), 4.22 (br. s, 1 H), 4.89 (br.s, 1 H), 6.63 - 6.74 (m, 1 H), 6.87 - 6.96 (m, 1 H), 7.35 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 8.92 Hz, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 10.22 (s, 1 H), 11.85 -12.17 (m, 1 H)..

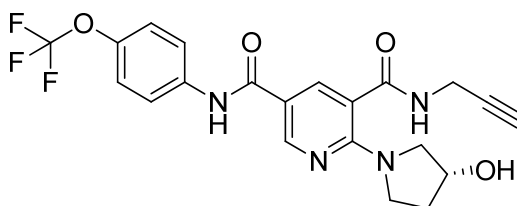
Etapa 72.1 (R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(1-(4-metoxi-bencil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una mezcla agitada de (R)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N3-(prop-2-in-1-il)-N5-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-piridin-3,5-dicarboxamida (Etapa 72.2, 0.50 gramos, 1.115 milimoles), y 4-metoxi-bencil-amina (0.175 mililitros, 1.338 milimoles) en tolueno (30 mililitros), se trató con trifluoro-metan-sulfonato de zinc (61 miligramos, 0.17 milimoles), y se calentó bajo reflujo durante 41 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, EtOAc, 100 %), para proporcionar el compuesto del título como una espuma. HPLC (Condición 4)  $t_R = 4.66$  minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R = 0.93$  minutos,  $m/z = 568.1$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.72 (br. s, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.74 - 3.09 (m, 2 H), 2.85 - 3.07 (m, 1 H), 3.15 - 3.31 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 4.15 (br. s, 1 H), 4.90 (m, 3 H), 6.72 - 6.86 (m, 5 H), 7.35 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.85 (d, J = 8.42 Hz, 2 H), 7.19 - 8.03 (m, 1 H), 8.78 (br. s, 1 H), 10.05 -10.20 (m, 1 H).

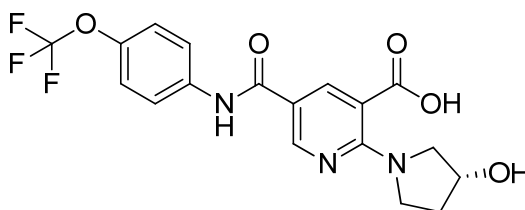


Etapa 72.2 (R)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N3-(prop-2-in-1-il)-N5-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-piridin-3,5-dicarboxamida



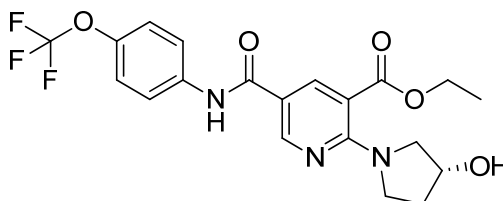
Una mezcla de ácido (R)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-nicotínico (Etapa 72.3, 1.50 gramos, 3.65 milimoles), hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HATU, 1.66 gramos, 4.38 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.566 gramos, 4.38 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (40 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y entonces se agregó propargil-amina (0.35 mililitros, 5.47 milimoles). La mezcla se agitó durante 3 horas, y entonces se trató con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de terbutil-metil-éter (TBME) / EtOAc, para proporcionar el producto como un sólido cristalino incoloro. p.f. 246-248°C, HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 4.79 minutos, UPLC-MS (Condición 8) t<sub>R</sub> = 0.89 minutos, m/z = 449.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.78 – 2.01 (m, 2 H), 3.15 (t, J = 2.54 Hz, 1 H), 3.24 (d, J = 12.12 Hz, 1 H), 3.43 – 3.69 (m, 3 H), 4.03 (d, J = 4.30 Hz, 2 H), 4.33 (br. s, 1 H), 4.96 (d, J = 3.13 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.99 Hz, 2 H), 7.79-7.90 (m, 2 H), 8.04 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.75 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.96 (t, J = 5.67 Hz, 1 H), 10.20 (s, 1 H).

Etapa 72.3 Ácido (R)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-nicotínico



Una mezcla de etil-éster del ácido (R)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-nicotínico (Etapa 72.4, 3.20 gramos, 7.28 milimoles), y LiOH en EtOH (18 mililitros) / agua (6 mililitros), se agitó a 50°C durante 8 horas. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se acidificó con monohidrato de ácido cítrico y el compuesto del título cristalino resultante se filtró y se secó. p.f. 242-245°C, HPLC (Condición 4) t<sub>R</sub> = 4.45 minutos, UPLC-MS (Condición 8) t<sub>R</sub> = 0.80 minutos, m/z = 412 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.92 (br. s, 2 H), 3.10 (d, J = 12.12 Hz, 1 H), 3.39 (br. s, 1 H), 3.50 – 3.75 (m, 2 H), 4.31 (br. s, 1 H), 4.80 – 5.01 (m, 1 H), 7.30 (d, J = 8.60 Hz, 2 H), 7.74 – 7.88 (m, 2 H), 8.39 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.76 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 10.23 (s, 1 H).

Etapa 72.4 Etil-éster del ácido (R)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-nicotínico

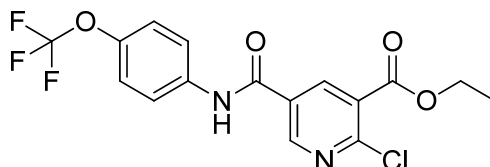


Una mezcla de etil-éster del ácido 2-cloro-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-nicotínico (Etapa 72.5, 3.00 gramos, 7.7 milimoles), (R)-3-pirrolidinol (0.807 gramos, 9.26 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (2.19 gramos, 17.0 milimoles) en iPrOH (50 mililitros), se agitó a 22°C durante 60 minutos. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el compuesto del título como una espuma.

HPLC (Condición 4)  $t_R = 5.63$  minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R = 1.06$  minutos,  $m/z = 440.1$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.32 (t, J = 7.04 Hz, 3 H), 1.79 -2.01 (m, 2 H), 3.09 (d, J = 11.73 Hz, 1 H), 3.41 (d, J = 8.21 Hz, 1 H), 3.54 (dd, J = 11.73, 4.30 Hz, 1 H), 3.65 (dd, J = 10.17, 3.52 Hz, 1 H), 4.25 – 4.39 (m, 3 H), 4.96 (d, J = 3.13 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.21 Hz, 2 H), 7.78 – 7.90 (m, 2 H), 8.36 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.81 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 10.28 (s, 1 H).

5

Etapa 72.5 Etil-éster del ácido 2-cloro-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-nicotínico

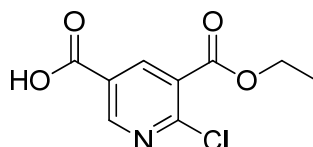


Se agregó 4-trifluoro-metoxi-anilina (1.79 mililitros, 13.3 mili-moles) a una solución agitada del etil-éster del ácido 2-cloro-piridin-3,5-dicarboxílico (Etapa 72.6, 3.20 gramos, 14 milimoles), 1-hidroxi-benzotriazol (3.20 gramos, 20.9 milimoles), y 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (2.94 gramos, 15.3 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (50 mililitros). La mezcla se agitó durante 2 horas, y entonces se trató con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y el solvente se evaporó bajo presión reducida, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, n-heptano / EtOAc, del 0 al 50 % de EtOAc), y se recrystalizó a partir de n-hexano / EtOAc, para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro. p.f. 135-137°C, HPLC (Condición 4)  $t_R = 6.59$  minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R = 1.24$  minutos,  $m/z = 389.0$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.35 (t, J = 7.23 Hz, 3 H), 4.39 (q, J = 7.04 Hz, 2 H), 7.39 (d, J = 8.60 Hz, 2 H), 7.76-7.92 (m, 2 H), 8.69 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 9.08 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 10.76 (s, 1 H)..

10

15

Etapa 72.6 Etil-éster del ácido 2-cloro-piridin-3,5-dicarboxílico



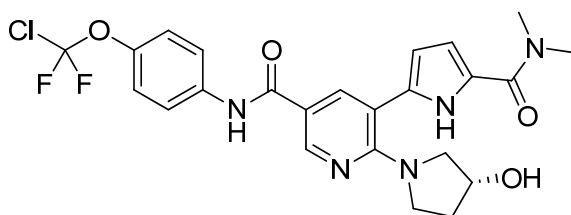
20

Se agregó clorito de sodio (6.48 gramos, 71.6 milimoles) a una solución agitada de etil-éster del ácido 2-cloro-5-formil-3-piridin-carboxílico (4.50 gramos, 21.1 milimoles), dihidrato de  $NaH_2PO_4$  (2.91 gramos, 21.1 milimoles), y 2-metil-2-buteno (6.50 gramos, 93 milimoles) en tBuOH (200 mililitros) y agua (60 mililitros) de 10°C a 20°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. El dicloro-metano (DCM) (600 mililitros) se agregó entonces y la mezcla, se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro. p.f. 147-149°C, HPLC (Condición 4)  $t_R = 4.19$  minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R = 0.70$  minutos,  $m/z = 230/227.1$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.31 (t, J = 7.04 Hz, 3 H), 4.34 (q, J = 7.04 Hz, 2 H), 8.57 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.97 (d, J = 2.35 Hz, 1 H).

25

### Ejemplo 73

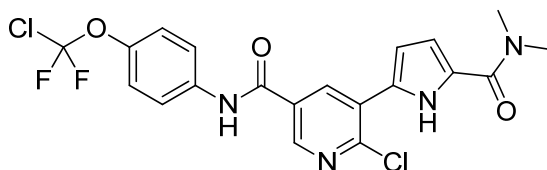
30 (R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(5-(dimetil-carbamoil)-1H-pirrol-2-il)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



Una mezcla de 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(5-(dimetil-carbamoil)-1H-pirrol-2-il)-nicotinamida (Etapa

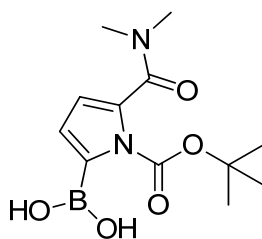
73.1, 60 mili-gramos, 0.102 milimoles), (R)-pirrolidin-3-ol (17.82 miligramos, 0.205 milimoles), di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (71.5 microlitros, 0.409 milimoles), e iPrOH (205 microlitros), en un frasco sellado, se sometió a irradiación de microondas (MW) a 140°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó mediante SFC de preparación (Columna NH<sub>2</sub>, isocrática al 24 % en 6 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.03 minutos, m/z = 520.1 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 564.2 [M+FA-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.69 -1.78 (m, 1 H) 1.78 -1.89 (m, 1 H) 2.96 (d, J = 11.74 Hz, 1 H) 3.13 (br. s, 6 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 3.38 - 3.51 (m, 1 H) 4.20 (br. s, 1 H) 4.86 (d, J = 2.57 Hz, 1 H) 6.11 - 6.21 (m, 1 H) 6.57 - 6.66 (m, 1 H) 7.33 (d, J = 9.17 Hz, 2 H) 7.82 - 7.92 (m, 2 H) 8.04 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 8.71 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 10.15 (s, 1 H) 11.66 (br. s, 1 H).

10 Etapa 73.1 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(5-(dimetil-carbamoil)-1H-pirrol-2-il)-nicotinamida



15 Se agregaron 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-yodo-nicotinamida (Etapa 48.3, 257 miligramos, 0.560 milimoles), ácido (1-(terbutoxi-carbonil)-5-(dimetil-carbamoil)-1H-pirrol-2-il)-borónico (Etapa 73.2, 200 miligramos, 0.709 milimoles), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (64.7 miligramos, 0.056 milimoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (237 miligramos, 2.240 milimoles), agua (560 microlitros), y DME (2.240 mililitros) a un frasco para microondas (MW), el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (MeOH) (1 mililitro) / dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), se trató con Si-Tiol (194 miligramos, 0.280 milimoles), se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisepp®, 12 gramos, ciclohexano-DCM (4:1) / EtOAc, del 5 % al 50 % de EtOAc), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 1.16 minutos, m/z = 469.1 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 513.0 [M+FA-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.98 - 3.28 (m, 6 H) 6.69 - 6.75 (m, 1 H) 6.76 - 6.81 (m, 1 H) 7.40 (d, J = 9.17 Hz, 2 H) 7.85 - 7.93 (m, 2 H) 8.62 (d, J = 2.32 Hz, 1 H) 8.81 (d, J = 2.32 Hz, 1 H) 10.65 (s, 1 H) 11.89 (br. s, 1 H).

20 Etapa 73.2 Ácido (1-(terbutoxi-carbonil)-5-(dimetil-carbamoil)-1H-pirrol-2-il)-borónico

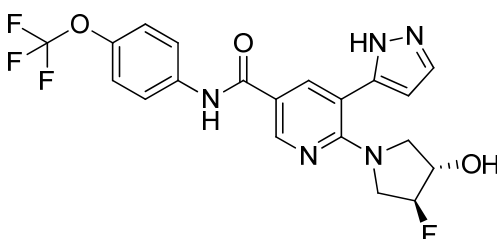


25 Se agregó cloruro de oxalilo (2.60 mililitros, 29.7 milimoles), seguido por unas cuantas gotas de N,N-dimetil-formamida (DMF), a una suspensión de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (3 gramos, 27.0 milimoles) en dicloro-etano (25 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en dicloro-etano (25 mililitros), se enfrió a 0°C, se trató con una solución de dimetil-amina al 40 % en agua (25 mililitros, 197 milimoles), y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Se agregó agua (25 mililitros), y la mezcla se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los extractos combinados se lavaron con HCl 0.5 M (25 mililitros), y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo que se suspendió en ciclohexano, se filtró, y se lavó con ciclohexano, para dar un sólido blancuzco. Este sólido (2 gramos, 14.48 milimoles), y 4-dimetil-amino-piridina (0.177 gramos, 1.448 milimoles) en MeCN (19.30 mililitros), se agregó a una solución de dicarbonato de diterbutilo (4.08 gramos, 18.69 milimoles) en MeCN (9.65 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó trifluoro-etanol (1.055 mililitros, 14.48 milimoles) a la mezcla de reacción, y se continuó la agitación durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con dicloro-metano (DCM) (100 mililitros), se lavó dos veces con HCl 0.1 M y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un aceite. Una solución de n-BuLi en n-hexano 1.6 M (2.250 mililitros, 3.60 milimoles) se agregó a una solución de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (0.532 mililitros, 3.15 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) a -78°C, bajo una atmósfera de argón, se agitó durante 15 minutos, y entonces se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta -78°C, y entonces se trató con una solución del aceite anteriormente mencionado (715

5 miligramos, 3 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), y se agitó durante 30 minutos. Entonces se agregó borato de trimetilo (1.672 mililitros, 15 milimoles), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y la mezcla se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos combinados se lavaron con  $\text{HCl}$  1M (10 mililitros), y salmuera (10 mililitros), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se suspendió en una mezcla de  $\text{Et}_2\text{O}$  / ciclohexano, se filtró, se lavó con ciclohexano, y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.60$  minutos,  $m/z = 283.0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z = 281.0$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.42 -1.58 (m, 10 H) 2.88 (s, 3 H) 2.93 (s, 3 H) 6.25 (d,  $J = 3.18$  Hz, 1 H) 6.30 (d,  $J = 3.30$  Hz, 1 H) 8.05 - 8.09 (m, 2 H).

#### 10 Ejemplo 74

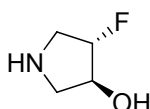
6-(trans-3-fluoro-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



15 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 38, utilizando 6-cloro-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 38.1), y trans-4-fluoro-pirrolidin-3-ol (Etapa 74.1). El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, cromatografía de capa delgada de preparación (eluyente de  $\text{EtOAc}$ ), seguida por SFC de preparación (Columna 2-EP, del 17 al 22 % en 6 minutos), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 8)  $t_R = 0.94$  minutos,  $m/z = 452.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 3.07 (d,  $J = 12.42$  Hz, 1 H) 3.30 - 3.51 (m, 2 H) 3.56 - 3.74 (m, 1 H) 4.17 (br. s, 1 H) 4.86 - 5.00 (m, 1 H) 5.42 - 5.52 (m, 1 H) 6.38 - 6.46 (m, 1 H) 7.35 (d,  $J = 8.66$  Hz, 2 H) 7.53 - 7.91 (m, 3 H) 8.03 - 8.13 (m, 1 H) 8.71 - 8.82 (m, 1 H) 10.24 (s, 1 H).

20

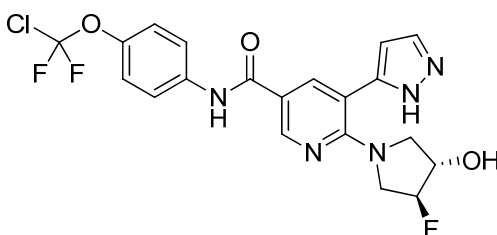
Etapa 74.1 Trans-4-fluoro-pirrolidin-3-ol



25 Se disolvió el trans-3-fluoro-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de bencilo en metanol ( $\text{MeOH}$ ) (20 mililitros), y se hidrogenó ( $\text{Pd/C}$  al 10 % 200 miligramos, 0.1 bar a temperatura ambiente). La mezcla se filtró sobre Celite®, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar el producto del título como un aceite. HPLC (Condición 4)  $t_R = < 1$  minuto, MS :  $m/z = 106.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 75

N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(trans-3-fluoro-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida

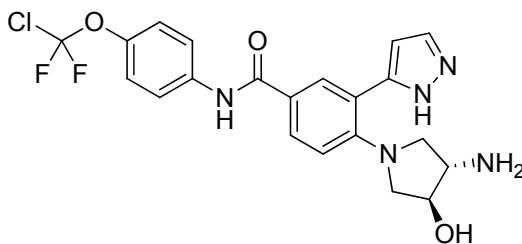


30 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 33, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2), y trans-4-fluoro-

pirrolidin-3-ol, para proporcionar un polvo blanco amorfo. HPLC (Condición 4)  $t_R = 5.21$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.99$  minutos,  $m/z = 468.2$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.06 (d,  $J = 12.12$  Hz, 1 H) 3.33 - 3.49 (m, 2 H) 3.53 - 3.76 (m, 1 H) 4.15 (br. s, 1 H) 4.77 - 5.02 (m, 1 H) 5.36 - 5.50 (m, 1 H) 6.41 (br. s, 1 H) 7.31 (d,  $J = 8.60$  Hz, 2 H) 7.79 - 7.91 (m, 3 H) 8.06 (d,  $J = 1.96$  Hz, 1 H) 8.73 (br. s, 1 H) 10.21 (s, 1 H) 12.90 -13.21 (m, 1 H).

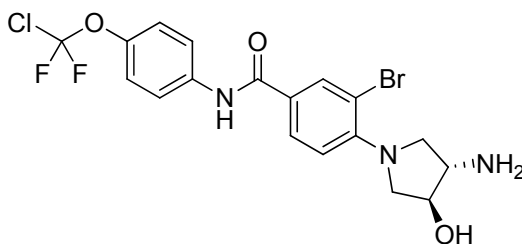
### Ejemplo 76

4-((3S,4S)-3-amino-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-3-(1H-pirazol-5-il)-benzamida



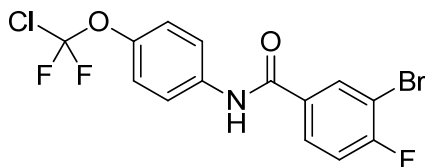
El 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (82 miligramos, 0.288 milimoles), y  $PdCl_2(dppf)(CH_2Cl_2)$  (10.07 miligramos, 12 micromoles), se agregaron a una mezcla de 4-((3S,4S)-3-amino-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 76.1, 100 miligramos, 0.206 milimoles), y  $Na_2CO_3$  (0.308 mililitros, 0.617 milimoles) en DME (2 mililitros), bajo una atmósfera de argón, y la mezcla de reacción se calentó a  $80^\circ C$  durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo®, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 12 gramos, dicloro-metano (DCM) / EtOH, de 98:2 a 8:2). El intermediario resultante se disolvió en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.198 mililitros, 2.57 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (RT) durante 3 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con  $Na_2CO_3$  acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 mililitros), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 12 gramos, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH), de 95:5 a 7:3), y se cristalizó a partir de n-hexano / dicloro-metano (DCM), para dar el producto del título como un sólido color beige. HPLC (Condición 7)  $t_R = 5.774$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.77$  minutos,  $m/z = 464.2$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.73 -2.99 (m, 2 H) 3.22 - 3.44 (m, 3 H) 3.93 - 4.04 (m, 1 H) 5.33 (br. s, 1 H) 6.39 (s, 1 H) 6.74 - 6.94 (m, 1 H) 7.31 (d,  $J = 8.60$  Hz, 2 H) 7.76 - 8.03 (m, 4 H) 10.17 (br. s, 1 H).

Etapa 76.1 4-((3S,4S)-3-amino-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



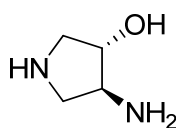
El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 1, utilizando 3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-fluoro-benzamida (Etapa 76.2), y di-clorhidrato de (3S,4S)-4-amino-pirrolidin-3-ol (Etapa 76.3), para dar el producto del título como un sólido color beige. HPLC (Condición 7)  $t_R = 6.08$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.82$  minutos,  $m/z = 476.1/478.1$   $[M+H]^+$ .

Etapa 76.2 3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-fluoro-benzamida



- 5 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en la Etapa 1.2, utilizando ácido 3-bromo-4-fluoro-benzoico y 4-(cloro-difluoro-metoxi)-anilina, para proporcionar un sólido blancuzco. UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 1.25$  minutos,  $m/z = 394.0$   $[M+H]^+$ ,  $m/z = 391.9$   $[M-H]^-$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.37 (d,  $J = 9.17$  Hz, 2 H) 7.57 (t,  $J = 8.68$  Hz, 1 H) 7.84 - 7.91 (m, 2 H) 8.03 (ddd,  $J = 8.62, 4.83, 2.32$  Hz, 1 H) 8.32 (dd,  $J = 6.60, 2.20$  Hz, 1 H) 10.52 (s, 1 H).

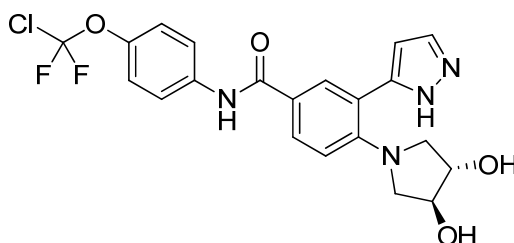
Etapa 76.3      Diclorhidrato de (3S,4S)-4-amino-pirrolidin-3-ol



- 10 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en la Etapa 78.1, utilizando (3S,4S)-3-amino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo.

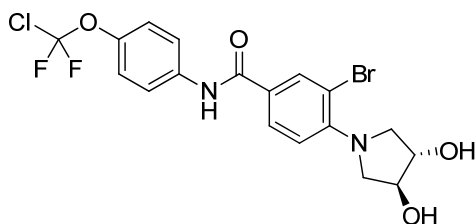
#### Ejemplo 77

N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(1H-pirazol-5-il)-benzamida



- 15 El 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (126 miligramos, 0.451 milimoles), y  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (15.84 miligramos, 23 micromoles), se agregaron a una mezcla de 3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-benzamida (Etapa 77.1, 110 miligramos, 0.226 milimoles), y  $Na_2CO_3$  (0.451 mililitros, 0.903 milimoles) en DME (1.5 mililitros) / EtOH (0.3 mililitros) en un frasco, el cual se selló, se purgó con argón, y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas (MW) a 125°C
- 20 durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo®, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 12 gramos, n-hexano / EtOAc, del 20 % al 100 % de EtOAc). El intermediario resultante se disolvió en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.314 mililitros, 4.07 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se trató con  $Na_2CO_3$  acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 10). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, se trataron con  $Na_2CO_3$  acuoso saturado, y el MeCN se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo acuoso, el cual se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre
- 25  $Na_2SO_4$ , y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 4 gramos, dicloro-metano (DCM) / EtOH, de 98:2 a 92:8), para dar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 7)  $t_R = 6.105$  minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R = 0.91$  minutos,  $m/z = 465.1$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.81 (d,  $J = 10.56$  Hz, 2 H) 3.24 - 3.38 (m, 2 H) 3.81 - 3.91 (m, 2 H) 4.99 (br.s, 1 H) 5.04 (br.s, 1 H) 6.26 - 6.36 (m, 1 H) 6.72 - 6.87 (m, 1 H)
- 30 7.31 (d,  $J = 8.99$  Hz, 2 H) 7.47 - 7.94 (m, 5 H) 10.10 (s, 1 H) 12.75 - 13.04 (m, 1 H).
- 35

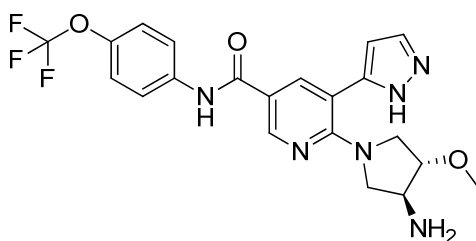
Etapa 77.1 3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-benzamida



- 5 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 1, utilizando 3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-fluoro-benzamida (Etapa 76.2), y (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 12 gramos, n-hexano / EtOAc, del 10 % al 100 % de EtOAc), para dar el producto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 8)  $t_R = 1.02$  minutos,  $m/z = 477.1/478.9$   $[M+H]^+$ .

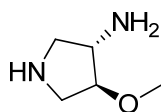
#### Ejemplo 78

10 6-(trans-3-amino-4-metoxi-pirrolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



- 15 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 38, utilizando 6-cloro-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 38.1), y di-clorhidrato de trans-4-metoxi-pirrolidin-3-amina (Etapa 78.1), para proporcionar un sólido blanco. HPLC (Condición 7)  $t_R = 5.675$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.78$  minutos,  $m/z = 463.2$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.58 (br. s, 2 H) 2.83 - 2.98 (m, 1 H) 3.07 - 3.18 (m, 1 H) 3.21 (s, 3 H) 3.26 - 3.43 (m, 2 H) 3.45 - 3.59 (m, 2 H) 6.39 (br. s, 1 H) 7.33 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.49 - 7.91 (m, J = 8.60 Hz, 3 H) 8.03 (br. s, 1 H) 8.72 (br. s, 1 H) 10.18 (s, 1 H) 12.76 -13.24 (m, 1 H).

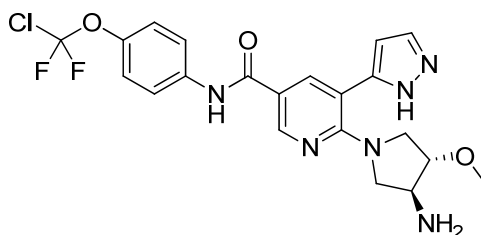
Etapa 78.1 Diclorhidrato de trans-4-metoxi-pirrolidin-3-amina



- 20 Una mezcla de clorhidrato de (trans)-3-amino-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (0.5 gramos, 1.939 milimoles), y HCl en EtOH (15.51 mililitros, 19.39 milimoles), se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el compuesto del título.

#### Ejemplo 79

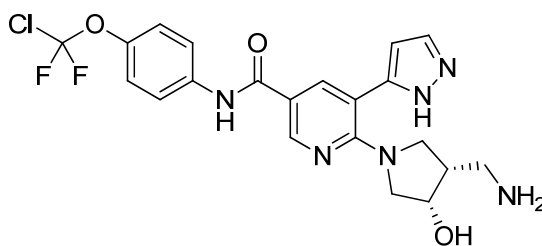
6-(trans-3-amino-4-metoxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



5 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 48, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.1), y diclorhidrato de trans-4-metoxi-pirrolidin-3-amina (Etapa 78.1), para proporcionar un sólido color beige. HPLC (Condición 7)  $t_R = 5.797$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.81$  minutos,  $m/z = 479.1$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.86 -2.98 (m, 1 H) 3.06 - 3.19 (m, 1 H) 3.21 (s, 3 H) 3.25 - 3.43 (m, 2 H) 3.43 - 3.59 (m, 2 H) 6.32 - 6.46 (m, 1 H) 7.32 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.50 - 7.92 (m, J = 8.99 Hz, 3 H) 8.03 (s, 1 H) 8.62 - 8.86 (m, 1 H) 10.18 (s, 1 H) 12.72 -13.25 (m, 1 H).

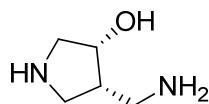
### Ejemplo 80

6-(cis-3-(amino-metil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



10 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 48, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.1), y diclorhidrato de cis-4-(amino-metil)-pirrolidin-3-ol (Etapa 80.1). El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 10). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con  $Na_2CO_3$  acuoso saturado, y el MeCN se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo acuoso, el cual se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se suspendió en dicloro-metano (DCM) / n-hexano, se filtró, y se secó, para proporcionar el producto del título como un sólido color beige. HPLC (Condición 7)  $t_R = 5.38$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 0.78$  minutos,  $m/z = 479$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.85 -2.05 (m, 1 H) 2.38 -2.86 (m, 2 H) 2.88 - 3.06 (m, 1 H) 3.08 - 3.23 (m, 1 H) 3.24 - 3.37 (m, 2 H) 3.91 - 4.18 (m, 1 H) 6.33 - 6.42 (m, 1 H) 7.32 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.68 - 7.91 (m, J = 9.00 Hz, 3 H) 7.97 - 8.06 (m, 1 H) 8.68 - 8.78 (m, 1 H) 10.20 (s, 1 H) 12.94 (br. s, 1 H).

Etapa 80.1 Diclorhidrato de cis-4-(amino-metil)-pirrolidin-3-ol

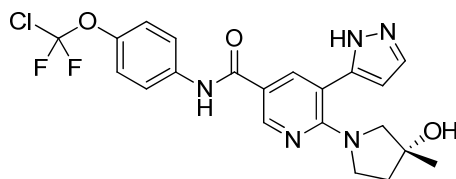


25 Una mezcla de 1-N-Boc-cis-(3-(amino-metil)-4-hidroxi)-pirrolidina (0.3 gramos, 1.359 milimoles), y HCl en EtOH (10.87 mililitros, 13.59 milimoles), se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se suspendió en n-hexano, se filtró, se lavó con n-hexano, y se secó, para proporcionar el producto del título crudo como un sólido gris.

### Ejemplo 81

(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



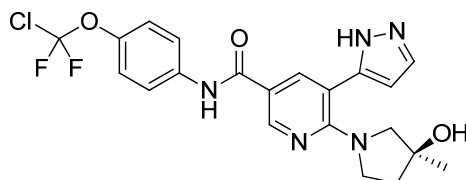


5 Una mezcla racémica de N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Ejemplo 49, 240 miligramos, 0.517 milimoles) se separó mediante HPLC de preparación (Columna Chiralpak AD, 20 micras, 50 x 5.0 centímetros, flujo: 70 mililitros/minuto, fase móvil : EtOH hasta 25.5 minutos, y entonces MeOH, detección UV 320 nanómetros). El enantiómero-(R) se disolvió en metanol (MeOH) / dicloro-

10 metano (DCM), y se purificó mediante SFC de preparación (Columna NH<sub>2</sub>, isocrática al 24 % en 6 minutos), para proporcionar el compuesto puro como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.95 minutos, m/z =464.1 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 462.1 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.20 (s, 3 H) 1.59 -1.86 (m, 2 H) 2.95 - 3.12 (m, 2 H) 3.24 - 3.32 (m, 1 H) 3.40 - 3.55 (m, 1 H) 4.62 - 4.73 (m, 1 H) 6.33 - 6.42 (m, 1 H) 7.32 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 7.52 - 7.84 (m, 1 H) 7.87 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 7.99 - 8.07 (m, 1 H) 8.69 - 8.80 (m, 1 H) 10.18 (s, 1 H) 12.82 -13.19 (m, 1 H).

### Ejemplo 82

(S)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida

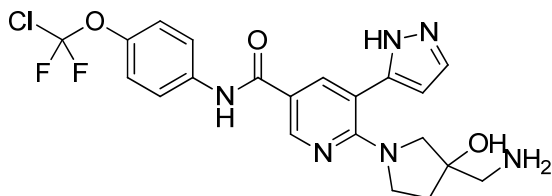


15 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 81, utilizando la N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Ejemplo 49, 240 miligramos, 0.517 milimoles), para proporcionar un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.95 minutos, m/z = 464.1 [M+H]<sup>+</sup>, m/z =462.1 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.20 (s, 3 H) 1.57 -1.88 (m, 2 H) 2.95 - 3.12 (m, 2 H) 3.24 - 3.31 (m, 1 H) 3.41 - 3.54 (m, 1 H) 4.60 - 4.76 (m, 1 H) 6.32 - 6.43 (m, 1 H) 7.32 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 7.51 - 7.84 (m, 1 H) 7.87 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 7.99 - 8.07 (m, 1 H) 8.65 - 8.85 (m, 1 H) 10.18 (s, 1 H) 12.81 -13.16 (m, 1 H).

20

### Ejemplo 83

6-(3-(amino-metil)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida

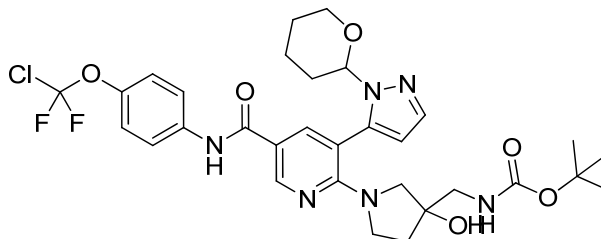


25 Se agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (0.288 mililitros, 3.74 milimoles) a una solución de ((1-(5-((4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-piridin-2-il)-3-hidroxi-pirrolidin-3-il)-metil)-carbamato de terbutilo (Etapa 83.1, 74 miligramos, 0.112 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (0.6 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación. Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, el ácido trifluoro-acético (TFA) se removió utilizando un cartucho de PL HCO<sub>3</sub>-MP, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color beige. UPLC-MS (Condición 8) t<sub>R</sub> = 0.78 minutos, m/z = 479.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.64 -1.87 (m, 2 H) 2.59 (s, 2 H) 3.07 (s, 1 H) 3.16 - 3.48 (m, 3 H) 4.74 (br. s, 1 H) 6.39 (d, J = 1.83 Hz, 1 H) 7.34 (d, J = 8.93 Hz, 2 H) 7.67 -

30

7.88 (m, 1 H) 7.90 (s, 2 H) 8.04 (d, J = 2.32 Hz, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 10.20 (s, 1 H) 12.93 (br. s, 1 H).

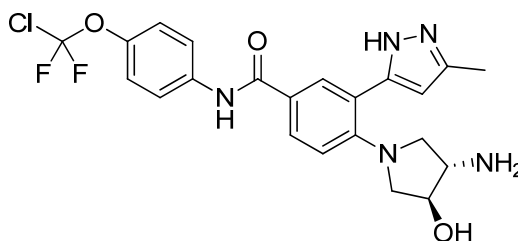
Etapa 83.1 ((1-(5-((4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-piridin-2-il)-3-hidroxi-pirrolidin-3-il)-metil)-carbamato de terbutilo



- 5 La 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2, 100 mili-gramos, 0.207 milimoles), 3-(Boc-amino-metil)-3-hidroxi-pirrolidina (53.7 miligramos, 0.248 milimoles), di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.217 mililitros, 1.241 milimoles), e iPrOH (2 mililitros), se agregaron a un frasco, el cual se selló, se inundó con argón, y se agitó a 130°C durante 4 horas. Se agregaron de nuevo 3-(Boc-amino-metil)-3-hidroxi-pirrolidina (20 miligramos, 0.092 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.08 mililitros, 0.458 milimoles),  
 10 y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales a 130°C. Se agregó una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con NaOH 1M y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante SFC de preparación, para dar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 8) t<sub>R</sub> = 1.22 minutos, m/z = 663.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.38 (d, J = 3.55 Hz, 9 H) 1.42 -1.50 (m, 2 H) 1.52 -1.67 (m, 2 H) 1.68 -1.83 (m, 1 H) 1.84 -2.00 (m, 2 H) 2.24 -2.39 (m, 1 H) 2.95 - 3.14 (m, 4 H) 3.15 - 3.29 (m, 2 H) 3.30 - 3.39 (m, 1 H) 3.74 - 3.93 (m, 1 H) 4.75 - 4.91 (m, 1 H) 4.97 - 5.17 (m, 1 H) 6.27 - 6.50 (m, 0 H) 6.71 - 6.92 (m, 1 H) 7.34 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 7.55 - 7.65 (m, 1 H) 7.87 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 7.95 - 8.12 (m, 1 H) 8.75 - 8.88 (m, 1 H) 10.21 (br. s, 1 H).

#### Ejemplo 84

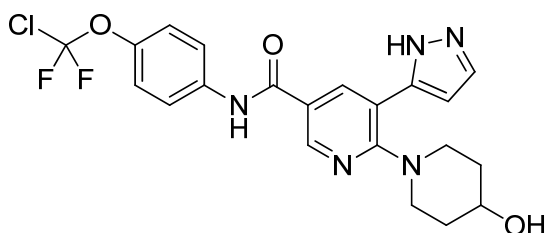
- 20 4-((3S,4S)-3-amino-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-benzamida



- 25 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 76, utilizando 4-((3S,4S)-3-amino-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 76.1), y 3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 7) t<sub>R</sub> = 5.763 minutos, UPLC-MS (Condición 8) t<sub>R</sub> = 0.82 minutos, m/z = 478.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.52 (br. s, 2 H) 2.26 (br. s, 3 H) 2.71 -2.86 (m, 2 H) 3.10 (br. s, 1 H) 3.23 - 3.38 (m, 2 H) 3.67 - 3.79 (m, 1 H) 4.95 (br. s, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 6.77 (d, J = 8.21 Hz, 1 H) 7.31 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.77 - 7.94 (m, 4 H) 10.08 (s, 1 H) 12.45 (br. s, 1 H).

#### Ejemplo 85

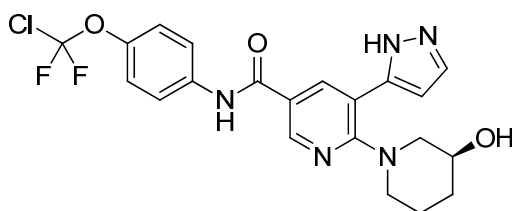
- 30 N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



5 Una mezcla de 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2, 80 miligramos, 0.166 milimoles), piperidin-4-ol (33.5 miligramos, 0.331 milimoles), di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.116 mililitros, 0.662 milimoles), e iPrOH (0.331 mililitros), se agregó a un frasco, el cual se selló y se sometió a irradiación de microondas (MW) a 140°C durante 1 hora. Se agregó HCl acuoso al 37 % (202 microlitros, 2.46 milimoles), y metanol (MeOH) (1 mililitro), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (Columna DEAP, del 21 % al 26 % en 10 minutos), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.95 minutos, m/z = 464.1 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 508.0 [M+ácido fórmico-H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.33 -1.49 (m, 2 H) 1.73 (d, J = 10.27 Hz, 2 H) 2.87 (t, J = 10.51 Hz, 2 H) 3.50 (d, J = 13.08 Hz, 2 H) 3.62 (dd, J = 8.19, 4.16 Hz, 1 H) 4.67 (d, J = 4.03 Hz, 1 H) 6.54 - 6.70 (m, 1 H) 7.34 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 7.77 (m, J = 1.22 Hz, 2 H) 7.88 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 8.27 (m, J = 2.08 Hz, 1 H) 8.69 - 8.78 (m, 1 H) 10.31 -10.44 (m, 1 H) 12.96 -13.21 (m, 1 H).

#### 15 Ejemplo 86

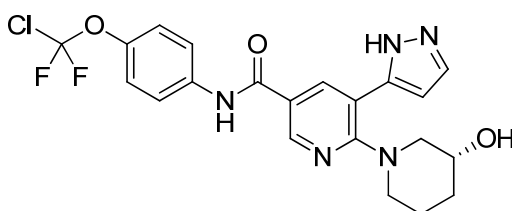
(S)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



20 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 85, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2), y clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol, para proporcionar un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.99 minutos, m/z = 464.1 [M+H]<sup>+</sup>, m/z = 508.1 [M+ácido fórmico-H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 -1.35 (m, 1 H) 1.37 -1.52 (m, 1 H) 1.56 -1.70 (m, 1 H) 1.78 -1.93 (m, 1 H) 2.53 -2.64 (m, 1 H) 2.65 -2.81 (m, 1 H) 3.43 (d, J = 12.72 Hz, 1 H) 3.51 - 3.61 (m, 1 H) 3.65 (d, J = 12.23 Hz, 1 H) 4.72 - 4.83 (m, 1 H) 6.54 - 6.69 (m, 1 H) 7.34 (d, J = 8.93 Hz, 2 H) 7.54 - 7.86 (m, 1 H) 7.88 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 8.15 - 8.37 (m, 1 H) 8.68 - 8.78 (m, 1 H) 10.31 -10.46 (m, 1 H) 12.96 -13.18 (m, 1 H).

#### 25 Ejemplo 87

(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



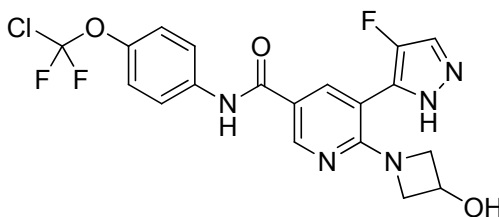
30 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 85, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2), y clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol, y se obtuvo como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 3) t<sub>R</sub> = 0.99 minutos, m/z = 464.1[M+H]<sup>+</sup>,

$m/z = 508.1$  [M+ácido fórmico-H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 -1.35 (m, 1 H) 1.37 -1.52 (m, 1 H) 1.56 -1.69 (m, 1 H) 1.79 -1.93 (m, 1 H) 2.52 -2.62 (m, 1 H) 2.65 -2.79 (m, 1 H) 3.43 (d, J = 12.72 Hz, 1 H) 3.50 - 3.61 (m, 1 H) 3.65 (d, J = 12.23 Hz, 1 H) 4.76 (d, J = 4.52 Hz, 1 H) 6.55 - 6.67 (m, 1 H) 7.34 (d, J = 8.93 Hz, 2 H) 7.52 - 7.86 (m, 1 H) 7.88 (d, J = 9.17 Hz, 2 H) 8.14 - 8.36 (m, 1 H) 8.72 (d, J = 2.32 Hz, 1 H) 10.32 -10.44 (m, 1 H) 12.96 -13.18 (m, 1 H).

5

**Ejemplo 88**

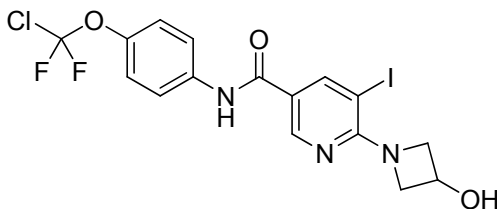
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)-6-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 92, utilizando N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-5-yodo-nicotinamida (Etapa 88.1), y 4-fluoro-5-(tributil-estanol)-1H-pirazol. Después de la purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, el residuo se disolvió en MeCN (2 mililitros), se sonicó, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La suspensión resultante se filtró, se lavó con MeCN (3 mililitros), y se secó, para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 7)  $t_R = 5.72$  minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R = 0.93$  minutos,  $m/z = 454.1$  [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.53 - 3.61 (m, 2 H) 3.91 - 4.01 (m, 2 H) 4.37 - 4.47 (m, 1 H) 5.57 (br. s, 1 H) 7.33 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.83 - 7.97 (m, 3 H) 8.04 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 8.78 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 10.23 (br. s, 1 H) 13.03 (br. s, 1 H).

15

Etapa 88.1 N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-5-yodo-nicotinamida

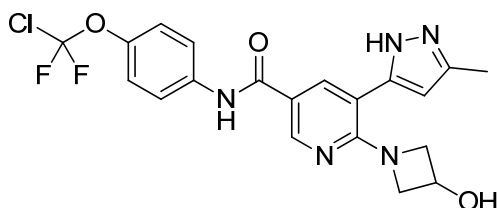


La 3-hidroxi-azetidina (164 miligramos, 2.18 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.419 mililitros, 2.396 milimoles), se agregaron a una suspensión de 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-yodo-nicotinamida (Etapa 48.3, 500 miligramos, 1.089 mili-moles) en iPrOH (2 mililitros), y ésta se agitó a 140°C durante 16 horas. Se agregó EtOAc (80 mililitros), y la solución se lavó con HCl 1M (30 mililitros), una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 mililitros), y agua (30 mililitros), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto del título como una espuma amarilla. HPLC (Condición 7)  $t_R = 6.64$  minutos, UPLC-MS (Condición 3)  $t_R = 1.08$  minutos,  $m/z = 496.0 / 498.0$  [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 89**

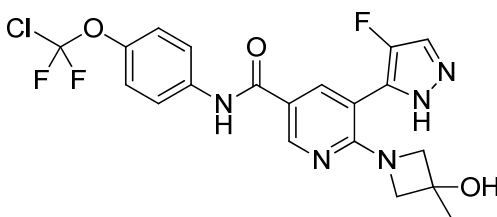
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-5-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



El 3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (252 miligramos, 0.646 milimoles),  $K_3PO_4$  (206 miligramos, 0.968 milimoles), y  $Pd(PPh_3)_4$  (18.65 miligramos, 0.016 milimoles), se agregaron a la N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-5-yodo-nicotinamida (Etapa 88.1, 160 miligramos, 0.323 milimoles), y se suspendieron en tolueno (2 mililitros) en un frasco, el cual se selló, se purgó con argón, y se agitó a 80°C durante 19 horas. La mezcla de reacción se trató con EtOAc (60 mililitros), se lavó con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (20 mililitros), y salmuera (20 mililitros, 2 veces), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (MeOH) (3 mililitros), y se filtró a través de un cartucho de SPE PL-Tiol (StratoSphere<sup>MR</sup>, 500 miligramos, 1.5 milimoles), se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 40 gramos, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH), 95:5), se disolvió en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.554 mililitros, 7.19 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción (RM) color amarillo oscuro se trató con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Rediseq®, 24 gramos, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH), 9:1). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se disolvió en MeCN (2 mililitros), se sonicó, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró, se lavó con MeCN (3 mililitros), y se secó, para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 7)  $t_R$  = 5.648 minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R$  = 0.93 minutos,  $m/z$  = 450.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.28 (s, 3 H) 3.52 - 3.60 (m, 2 H) 3.92 - 4.01 (m, 2 H) 4.34 - 4.44 (m, 1 H) 5.51 (br. s, 1 H) 6.16 (s, 1 H) 7.33 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.84 - 7.90 (m, 2 H) 8.04 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.71 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 10.21 (s, 1 H) 12.65 (br. s, 1 H).

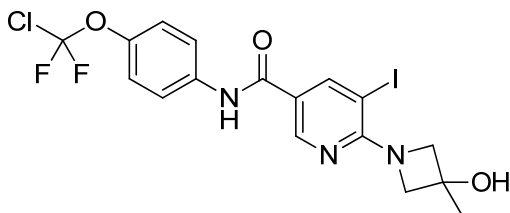
### Ejemplo 90

N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)-6-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 92, utilizando N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-5-yodo-nicotinamida (Etapa 90.1), y 4-fluoro-5-(tributil-estanol)-1H-pirazol, para proporcionar un sólido blanco. HPLC (Condición 7)  $t_R$  = 5.813 minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R$  = 0.98 minutos,  $m/z$  = 468.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.34 (s, 3 H) 3.54 - 3.74 (m, 4 H) 5.49 (s, 1 H) 7.34 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.58 - 7.71 + 7.94 - 8.01 (m, 1 H) 7.83 - 7.92 (m, 2 H) 8.05 (br. s, 1 H) 8.78 (br. s, 1 H) 10.23 (s, 1 H) 13.03 (br.s, 1 H).

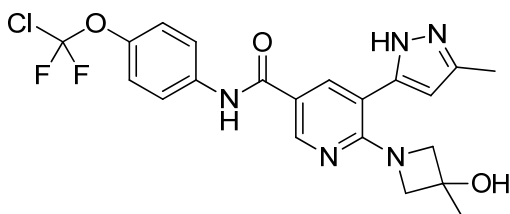
Etapa 90.1 N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-5-yodo-nicotinamida



5 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en la Etapa 88.1, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-yodo-nicotinamida (Etapa 48.3) y clorhidrato de 3-metil-azetidín-3-ol, para proporcionar una espuma color beige. HPLC (Condición 7)  $t_R = 6.84$  minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R = 1.14$  minutos,  $m/z = 510.0 / 512.0 [M+H]^+$ .

### Ejemplo 91

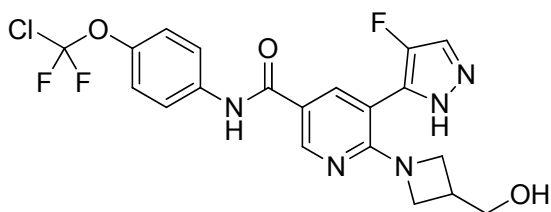
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-5-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



10 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 89, utilizando N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-5-yodo-nicotinamida (Etapa 90.1), y 3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, para dar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 7)  $t_R = 5.72$  minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R = 0.99$  minutos,  $m/z = 464.2 [M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.32 (s, 3 H) 2.28 (br. s, 3 H) 3.66 (s, 4 H) 5.42 (br. s, 1 H) 6.16 (s, 1 H) 7.33 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.84 - 7.91 (m, 2 H) 8.03 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 10.21 (s, 1 H) 12.63 (br. s, 1 H).

### 15 Ejemplo 92

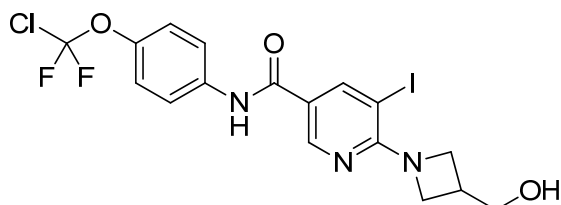
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(4-fluoro-1H-pirazol-5-il)-6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-nicotinamida



20 Una mezcla de N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-5-yodo-nicotinamida (Etapa 92.1, 200 mili-gramos, 0.392 milimoles), 4-fluoro-5-(tributil-estanol)-1H-pirazol (147 miligramos, 0.392 milimoles), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (22.67 miligramos, 0.02 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (2 mililitros), se agitó a 100°C bajo una atmósfera de argón durante 21 horas. La mezcla de reacción se trató con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, se disolvió en metanol (MeOH) (3 mililitros), se filtró a través de un cartucho de SPE PL-Tirol (StratoSphere<sup>MR</sup>, 500 miligramos 1.5 milimoles), el cartucho se lavó con metanol (MeOH), y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo que se purificó adicionalmente mediante SFC de preparación (Columna de Diol, del 21 % al 26 % en 6 minutos), para dar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 7)  $t_R = 5.701$  minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R = 0.95$  minutos,  $m/z = 468.1 [M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.58 -2.73 (m, 1 H) 3.43 - 3.51 (m, 2 H) 3.51 -

3.60 (m, 2 H) 3.75 - 3.85 (m, 2 H) 4.68 - 4.77 (m, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 3 H) 7.83 - 7.91 (m, 2 H) 7.99 - 8.07 (m, 1 H) 8.73 - 8.83 (m, 1 H) 10.21 (s, 1 H) 12.92 -13.18 (m, 1 H).

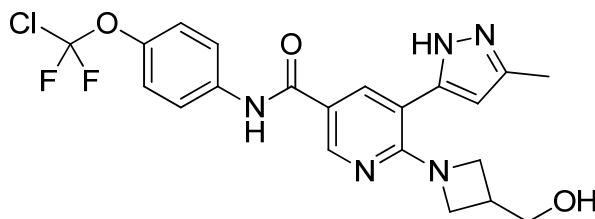
Etapa 92.1 N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-5-yodo-nicotinamida



- 5 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en la Etapa 88.1, utilizando 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-yodo-nicotinamida (Etapa 48.3) y clorhidrato de 3-azetidín-metanol (MeOH), para proporcionar un sólido color beige. HPLC (Condición 7)  $t_R$  = 6.5 minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R$  = 1.1 minutos,  $m/z$  = 510.0 / 512.0  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 93

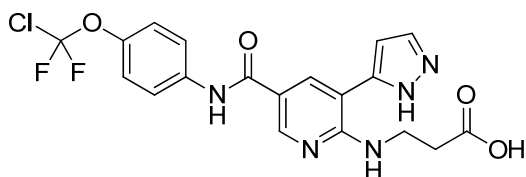
- 10 N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-5-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



- Una mezcla de N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-5-yodo-nicotinamida (Etapa 92.1, 175 mili-gramos, 0.343 milimoles), 3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (201 mili-gramos, 0.687 milimoles),  $K_3PO_4$  (219 miligramos, 1.030 milimoles), y  $Pd(PPh_3)_4$  (19.9 miligramos, 0.017 milimoles), y tolueno (2 mililitros), se agregó a un frasco, el cual se selló, se purgó con argón, y se agitó a 80°C durante 24 horas. Se agregó EtOAc (60 mililitros), y la solución se lavó con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (20 mililitros), y salmuera (20 mililitros, 2 veces), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisept®, 40 gramos, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH), 95:5). El intermediario resultante se disolvió en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.554 mililitros, 7.19 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 10). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo acuoso de MeCN, el cual se trató con  $Na_2CO_3$  (1 gramo), y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (MeOH) (3 mililitros), se filtró a través de un cartucho de SPE PL-Tiol (StratoSphere<sup>MR</sup>, 500 miligramos 1.5 mili-moles), el cartucho se lavó con metanol (MeOH), y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (1: Columna DEAP, del 20 % al 25 % en 11 minutos; 2: Columna PFP, del 5 % al 10 % en 11 minutos), para dar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 7)  $t_R$  = 5.675 minutos, UPLC-MS (Condición 8)  $t_R$  = 0.95 minutos,  $m/z$  = 464.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (600 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 2.28 (br. s, 3 H) 2.57-2.68 (m, 1 H) 3.42 - 3.49 (m, 2 H) 3.50 - 3.57 (m, 2 H) 3.72-3.88 (m, 2 H) 4.71 (br. s, 1 H) 6.16 (s, 1 H) 7.33 (d, J = 8.53 Hz, 2 H) 7.87 (d, J = 8.91, 2 H) 8.01 (s, 1 H) 8.70 (br. s, 1 H) 10.21 (s, 1 H).

### 35 Ejemplo 94

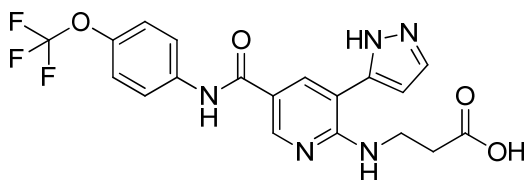
Ácido 3-((5-((4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-3-(1H-pirazol-5-il)-piridin-2-il)-amino)-propanoico



Una mezcla de 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.1, 100 miligramos, 0.248 mili-moles), clorhidrato de etil-éster de β-Alanina (267 miligramos, 1.736 milimoles), di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.433 mililitros, 2.480 milimoles), e iPrOH (3 mililitros), se agregaron a un frasco, el cual se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 44 horas. La mezcla de reacción se trató con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mililitros), y salmuera (10 mililitros), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 10). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se trataron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado, y el MeCN se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo acuoso, el cual se extrajo con dicloro-metano (DCM), y EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El éster resultante se disolvió en metanol (MeOH) (0.5 mililitros), y tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro), se trató con LiOH.H<sub>2</sub>O (0.548 mililitros, 0.548 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1M (4 equivalentes), y los solventes orgánicos se evaporaron bajo presión reducida. El producto se filtró, se lavó con agua y n-hexano, y se secó, para dar el producto del título como un sólido cristalino blanco. HPLC (Condición 7) t<sub>R</sub> = 6.08 minutos, UPLC-MS (Condición 8) t<sub>R</sub> = 0.98 minutos, m/z = 452 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.62 (t, J = 6.45 Hz, 2 H) 3.79 (q, J = 6.26 Hz, 2 H) 6.95 (s, 1 H) 7.35 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.85 - 7.95 (m, J = 9.38 Hz, 3 H) 8.41 (d, J = 1.95 Hz, 1 H) 8.67 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.86 - 9.06 (m, 1 H) 10.22 (s, 1 H) 12.23 (br. s, 1 H) 13.18 (br. s, 1 H).

#### Ejemplo 95

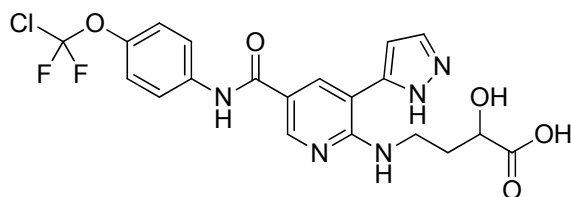
Ácido 3-((3-(1H-pirazol-5-il)-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-amino)-propanoico



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 94, utilizando (R)-3-bromo-6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.1), para proporcionar cristales blancos. UPLC-MS (Condición 8) t<sub>R</sub> = 0.94 minutos, m/z = 436.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.56 - 2.68 (m, 2 H) 3.69 - 3.92 (m, 2 H) 6.97 (br. s, 1 H) 7.38 (d, J = 8.41 Hz, 2 H) 7.89 (d, J = 8.66 Hz, 2 H) 7.94 (br. s, 1 H) 8.43 (br. s, 1 H) 8.68 (br. s, 1 H) 8.92 - 9.02 (m, 1 H) 10.24 (br. s, 1 H).

#### Ejemplo 96

Ácido 4-((5-((4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-3-(1H-pirazol-5-il)-piridin-2-il)-amino)-2-hidroxi-butanoico



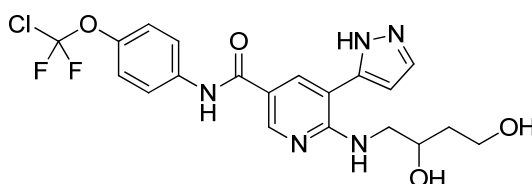
La 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.1, 20 miligramos, 0.05 milimoles), ácido 4-amino-2-hidroxi-butanoico (23.4 miligramos, 0.200 milimoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (106 miligramos, 0.501



milimoles), y NMP (0.4 mililitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló, se inundó con argón y se agitó a 170°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y el residuo se lavó con NMP. Las fases orgánicas combinadas se acidificaron con ácido trifluoro-acético (TFA), se diluyeron con agua y MeCN, se filtraron, y se purificaron mediante HPLC de preparación (Condición 11 – gradiente hasta el 50 % de B en 7 minutos). El MeCN se evaporó bajo presión reducida, para dar una solución acuosa, la cual se dejó reposar durante 2 días a 4°C. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 8)  $t_R = 0.93$  minutos,  $m/z = 482.2$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.73 - 1.91 (m, 1 H) 1.99 - 2.17 (m, 1 H) 3.58 - 3.82 (m, 2 H) 4.07 (s, 1 H) 5.22 - 5.50 (m, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.36 (d, J = 8.44 Hz, 2 H) 7.89 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 8.91 (br. s, 1 H) 10.23 (s, 1 H) 12.47 (br. s, 1 H) 13.19 (br. s, 1 H).

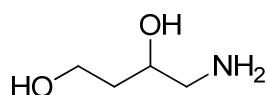
### Ejemplo 97

N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((2,4-dihidroxi-butil)-amino)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



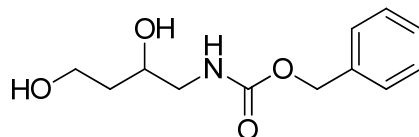
La 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.1, 500 miligramos, 1.253 milimoles), 4-amino-butano-1,3-diol (Etapa 97.1, 152 miligramos, 1.447 milimoles), di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.667 mililitros, 3.82 milimoles), e iPrOH (2 mililitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló, se inundó con argón y se agitó a 130°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se trató con  $iPr_2O$ , y el sólido resultante se filtró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 40 gramos, dicloro-metano (DCM) / DCM-MeOH (9:1)), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 8)  $t_R = 0.94$  minutos,  $m/z = 468$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) d ppm 1.46 - 1.74 (m, 2 H) 3.44 - 3.58 (m, 3 H) 3.64 - 3.72 (m, 1 H) 3.77 - 3.90 (m, 1 H) 4.40 (t, J = 5.07 Hz, 1 H) 4.82 (d, J = 5.38 Hz, 1 H) 6.96 (t, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.36 (d, J = 8.93 Hz, 2 H) 7.83 - 7.99 (m, 3 H) 8.41 (d, J = 2.32 Hz, 1 H) 8.65 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 10.21 (s, 1 H) 13.21 (s, 1 H).

Etapa 97.1 4-amino-butano-1,3-diol



Una solución de (2,4-dihidroxi-butil)-carbamato de bencilo (Etapa 97.2, 1 gramo, 4.18 milimoles) en EtOH, se hidrogenó sobre Pd-C al 10 % (100 miligramos), a temperatura ambiente. El catalizador se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar los compuestos del título como un aceite color amarillo.

Etapa 97.2 (2,4-dihidroxi-butil)-carbamato de bencilo

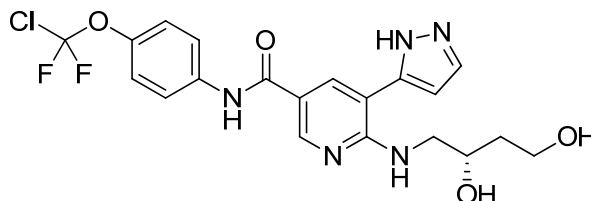


Se agregó por goteo un complejo de  $BH_3$  1 M.THF (80 mililitros, 80 milimoles) durante 30 minutos a una solución de ácido 4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-3-hidroxi-butanoico (preparado como se describe en Tetrahedron (1994), 50(47), 13347-68, 13.5 gramos, 53.3 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (53 mililitros) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó ácido acético al 10 % en metanol (MeOH) (250 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión

reducida, y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se trató con iPr<sub>2</sub>O, se filtró, y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 8) t<sub>R</sub> = 0.61 minutos, m/z = 240 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 1.29 - 1.45 (m, 1 H) 1.48 -1.61 (m, 1 H) 2.98 (t, J = 5.56 Hz, 2 H) 3.49 (dt, J = 11.62, 5.56 Hz, 2 H) 3.54 - 3.65 (m, 1 H) 4.35 (t, J = 5.01 Hz, 1 H) 4.58 (d, J = 5.26 Hz, 1 H) 5.02 (s, 2 H) 7.16 (t, J = 5.62 Hz, 1 H) 7.26 - 7.44 (m, 5 H).

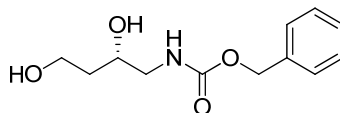
### Ejemplo 98

(S)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((2,4-dihidroxi-butil)-amino)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó mediante la separación quiral (HPLC de preparación quiral, Chiralpak® AS, 20 micras, 50 x 500 milímetros, fase móvil: n-heptano / EtOH / MeOH (85:10:5) + DEA al 0.05 %, velocidad de flujo de 68 mililitros/minuto, longitud de onda: 210 nanómetros) de una mezcla racémica de N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((2,4-dihidroxi-butil)-amino)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Ejemplo 97), el isómero de elución más lenta (Pico 2, t<sub>R</sub> = 12.52 minutos). O de una manera alternativa, en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 97, utilizando (S)-(2,4-dihidroxi-butil)-carbamato de bencilo (Etapa 98.1) como el material de partida quiral. HPLC quiral (Chiralpak® AS-H, eluyente: n-heptano/EtOH/MeOH (80:12:8) + DEA al 0.05 %, velocidad de flujo: 1 mililitro/minuto, temperatura: RT, DAD 300 nanómetros): t<sub>R</sub> = 9.31 minutos.

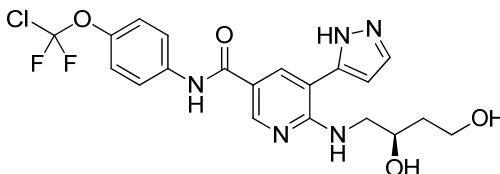
Etapa 98.1 (S)-(2,4-dihidroxi-butil)-carbamato de bencilo



El compuesto del título se preparó mediante la separación quiral (SFC quiral de preparación, Chiralpak® IC-H, 250 x 30 milímetros, fase móvil: CO<sub>2</sub> / iPrOH (75:35), velocidad de flujo: 60 mililitros/minuto, retro-presión: 100 bar, temperatura de la columna: 38°C, longitud de onda: 210 nanómetros, tiempo del ciclo: aproximadamente 3.0 minutos) de una mezcla racémica de (2,4-dihidroxi-butil)-carbamato de bencilo (Etapa 97.2), el isómero de elución más lenta (Pico 2). SFC quiral analítica (Chiralcel® OD-3, 150 x 4.6 milímetros, eluyente: CO<sub>2</sub> / iPrOH + DEA al 0.05 % (8:2), velocidad de flujo: 2.4 mililitros/minuto, retro-presión: 100 bar, temperatura: 33°C, 210 nanómetros): t<sub>R</sub> = 3.77 minutos.

### Ejemplo 99

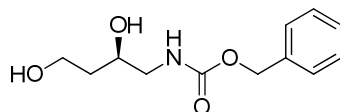
(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((2,4-dihidroxi-butil)-amino)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título como el enantiómero de elución más rápida (Pico 1, t<sub>R</sub> = 8.59 minutos) en el curso de la separación quiral para el Ejemplo 98. O de una manera alternativa, en una forma análoga a aquella descrita en la preparación del Ejemplo 97 utilizando (R)-(2,4-dihidroxi-butil)-carbamato de bencilo (Etapa 99.1) como el material de partida quiral. HPLC quiral (Chiralpak® AS-H, eluyente: n-heptano/EtOH/MeOH (80:12:8) + DEA al 0.05 %, velocidad de flujo: 1 mililitro/minuto, temperatura: RT, DAD 300 nanómetros): t<sub>R</sub> = 7.36 minutos.

Etapa 99.1

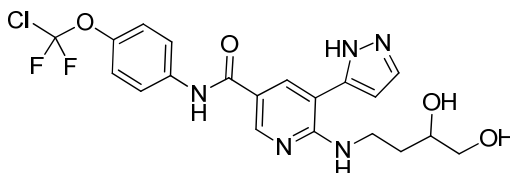
(R)-(2,4-dihidroxi-butil)-carbamato de bencilo



Se obtuvo el compuesto del título como el enantiómero de elución más rápida (Pico 1) en el curso de la separación quiral para la Etapa 98.1. SFC quiral analítica (Chiralcel® OD-3, 150 x 4.6 milímetros, eluyente: CO<sub>2</sub> / iPrOH + DEA al 0.05 % (8:2), velocidad de flujo: 2.4 mililitros/minuto, retro-presión: 100 bar, temperatura: 33°C, 210 nanómetros): t<sub>R</sub> = 3.09 minutos.

**Ejemplo 100**

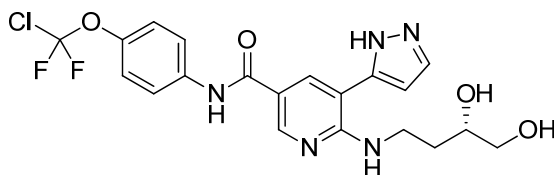
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3,4-dihidroxi-butil)-amino)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



10 La 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Etapa 48.2, 200 mili-gramos, 0.414 milimoles), 3-buten-1-amina (50.5 microlitros, 0.497 milimoles), di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (145 microlitros, 0.828 milimoles), e iPrOH (414 microlitros), se agregaron a un frasco para microondas (MW), el cual se selló, se purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 5 horas. Se agregó iPrOH (1.5 microlitros), y la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 30 minutos. Se agregaron di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (36.1 micro-litros, 0.207 milimoles), 3-buten-1-amina (16.83 microlitros, 0.166 milimoles), e iPrOH (0.1 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 2 horas. La mezcla de reacción (RM) enfriada se trató con salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 40 gramos, n-heptano / EtOAc, del 20 % al 50 % de EtOAc). Entonces se agregó N-óxido de N-metil-morfolina (9.50 miligramos, 0.081 milimoles), y luego tetróxido de osmio EnCat<sup>MR</sup> (5.17 miligramos, 1.545 micromoles) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro) / agua (0.1 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 26 horas bajo una atmósfera de argón. Luego se agregó una solución acuosa al 10 % de KHSO<sub>4</sub>, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se suspendió en dicloro-metano (DCM), se sonicó, se filtró, y se secó, para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 8) t<sub>R</sub> = 0.92 minutos, m/z = 468.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.46 - 1.65 (m, 1 H) 1.78 - 1.94 (m, 1 H) 3.22 - 3.47 (m, 2 H) 3.50 - 3.67 (m, 2 H) 3.67 - 3.79 (m, 1 H) 4.49 - 4.58 (m, 1 H) 4.60 - 4.68 (m, 1 H) 6.91 - 7.04 (m, 1 H) 7.28 - 7.43 (m, 2 H) 7.84 - 7.99 (m, 3 H) 8.37 - 8.46 (m, 1 H) 8.62 - 8.73 (m, 1 H) 8.80 - 8.96 (m, 1 H) 10.16 - 10.27 (m, 1 H) 13.11 - 13.29 (m, 1 H).

**Ejemplo 101**

(S)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3,4-dihidroxi-butil)-amino)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida

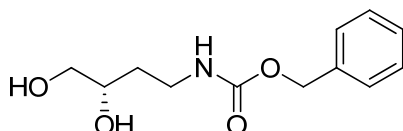


35 El compuesto del título se preparó mediante la separación quiral (SFC quiral de preparación, Chiralpak® AD-H, 250 x 30 milímetros, fase móvil: CO<sub>2</sub> / EtOH (3:2), velocidad de flujo: 50 mililitros/minuto, retro-presión: 100 bar, temperatura de la columna: 38°C, longitud de onda: 220 nanómetros, tiempo del ciclo: 6.0 minutos) de una mezcla racémica de N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3,4-dihidroxi-butil)-amino)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida (Ejemplo

100), el isómero de elución más rápida (Pico 1). O de una manera alternativa, en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 97 utilizando (S)-(3,4-dihidroxi-butil)-carbamato de bencilo (Etapa 101.1) como el material de partida quiral. SFC quiral analítica (Chiralpak® AD-H, 250 x 4.6 milímetros, 5 micras, eluyente: CO<sub>2</sub> / EtOH + DEA al 0.05 % (3:2), velocidad de flujo: 2.4 mililitros/minuto, retro-presión: 100 bar, temperatura: 35°C, 220 nanómetros): t<sub>R</sub> = 3.18 minutos.

5

Etapa 101.1 (S)-(3,4-dihidroxi-butil)-carbamato de bencilo

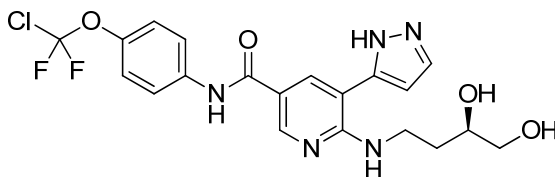


El compuesto del título se preparó mediante la separación quiral (SFC quiral de preparación, Chiralpak® AD-H, 250 x 50 milímetros, fase móvil: CO<sub>2</sub> / metanol (MeOH) (3:2), velocidad de flujo: 110 mililitros/minuto, retro-presión: 100 bar, temperatura de la columna: 38°C, longitud de onda: 210 nanómetros, tiempo del ciclo: aproximadamente 4.0 minutos) de una mezcla racémica de (3,4-dihidroxi-butil)-carbamato de bencilo (preparado de conformidad con la Publicación Internacional Número WO2011107608), el isómero de elución más rápida (Pico 1). SFC quiral analítica (Chiralpak AD-3, 150 x 4.6 milímetros, eluyente: CO<sub>2</sub> / metanol (MeOH) + DEA al 0.05 % (75:35), velocidad de flujo: 2.5 mililitros/minuto, retro-presión: 100 bar, temperatura: 35°C, 210 nanómetros): t<sub>R</sub> = 2.22 minutos.

10

### 15 Ejemplo 102

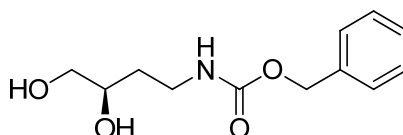
(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3,4-dihidroxi-butil)-amino)-5-(1H-pirazol-5-il)-nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título como el enantiómero de elución más lenta (Pico 2) en el curso de la separación quiral para el Ejemplo 101. O de una manera alternativa, en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 97, utilizando (R)-(3,4-dihidroxi-butil)-carbamato de bencilo (Etapa 102.1) como el material de partida quiral. SFC quiral analítica (Chiralpak® AD-H, 250 x 4.6 milímetros, 5 micras, eluyente: CO<sub>2</sub> / EtOH + DEA al 0.05 % (3:2), velocidad de flujo: 2.4 mililitros/minuto, retro-presión: 100 bar, temperatura: 35°C, 220 nanómetros): t<sub>R</sub> = 4.51 minutos.

20

Etapa 102.1 (R)-(3,4-dihidroxi-butil)-carbamato de bencilo



25 Se obtuvo el compuesto del título como el enantiómero de elución más lenta (Pico 2) en el curso de la separación quiral para la Etapa 101.1. SFC quiral analítica (Chiralpak AD-3, 150 x 4.6 milímetros, eluyente: CO<sub>2</sub> / metanol (MeOH) + DEA al 0.05 % (75:35), velocidad de flujo: 2.5 mililitros/minuto, retro-presión: 100 bar, temperatura: 35°C, 210 nanómetros): t<sub>R</sub> = 2.87 minutos.

Ensayos

30 La utilidad de los compuestos de la invención descrita en la presente se puede evidenciar mediante la prueba de los siguientes ensayos. Los compuestos de la invención se evaluaron con el fin de determinar su capacidad para inhibir la actividad de ABL1 en los ensayos bioquímicos y de BCR-ABL1 en los ensayos celulares descritos más adelante.

## Ensayos Bioquímicos

Expresión y purificación de quinasa de proteína - La expresión y la purificación de la ABL humana se llevó a cabo utilizando procedimientos de purificación de expresión convencionales. Se generó la proteína ABL64-515 y se utilizó para los ensayos de quinasa *in vitro*. La proteína se generó mediante un vector de co-expresión portador de fragmentos de ADN para ABL1 (1<sup>a</sup> isoforma, con una marca-His6 N-terminal, seguida por un sitio de disociación de proteasa PreScission), y la fosfatasa de tirosina de las proteínas-1B humana (residuos 1-283, no marcada), utilizando el vector de expresión doble pCDF Duet-1 (Novagen). La His-ABL se expresó en *E.coli* BL21 (DE3), y las proteínas de ABL se aislaron por afinidad con Ni en una columna de Ni-NTA (Qiagen). La marca-His se removió mediante la proteasa PreScission (GE Healthcare), y la ABL no fosforilada se purificó adicionalmente en un Mono Q HR 10/10 (GE Healthcare, La ABL mono-fosforilada es de aproximadamente el 10 al 20 % de la proteína de ABL total), y en una columna de exclusión por tamaños HiLoad 16/60 Superdex 200 (GE Healthcare). Las proteínas ABL64-515 no fosforiladas se analizaron mediante análisis espectroscópico de masas y se congelaron instantáneamente en alícuotas, y se almacenaron a -80°C. La SRC (aminoácidos 83-535 o Src83-535) se expresó y se purificó como ya se ha descrito (S.W. Cowan-Jacob, G. Fendrich, P.W. Manley, W. Jahnke, D. Fabbro, J. Liebetanz, T. Meyer, c-*Src* crystal structure provides insights into c-*Src* activation. *Structure* 13 (2005) 861-871).

## Radio-Ensayo de ABL1 (64-515)

Para la determinación de la actividad de quinasa de ABL, se utilizó el ensayo radiométrico de enlace al filtro. El ensayo se llevó a cabo mediante la mezcla de 10 microlitros del compuesto previamente diluido con 10 microlitros de ATP (ATP 20  $\mu$ M con 0.1  $\mu$ Ci de [ $\gamma$ -33P]-ATP) con el péptido fosfo-aceptor de poli-[Ala6Glu2LysHBr5Tyr1] = poliAEKY) en Tris/HCl 20 mM, pH de 7.5, DTT 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0.01 mM, NaCl 50 mM. Se agregaron 10 microlitros de enzima (en el intervalo de entre 5 nM y 20 nM), para iniciar la reacción. La incubación previa de la enzima con los compuestos (cuando se menciona) se llevó a cabo exponiendo la enzima a los compuestos antes de la adición de la mezcla de sustrato (ATP y/o sustrato peptídico). Después de 15 minutos a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición de 50 microlitros de EDTA 125 mM, y el 33P enlazado al péptido se separó sobre placas de filtro (PVDF o MAIP; Millipore, Volketswil, Suiza) preparadas de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las placas de filtro se lavaron 3 veces con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0.5 %, seguido por la adición de 30 microlitros de cóctel de centelleo (Microscint, Perkin Elmer) por pozo, y entonces se analizaron en un contador de centelleos TopCount NXT (Perkin Elmer). Los resultados se expresaron como los valores IC<sub>50</sub>. Los valores K<sub>m</sub> para ATP se determinaron mediante el ensayo de la quinasa ABL con concentraciones crecientes de ATP y manteniendo el sustrato de proteína aceptor exógeno (poli-AEKY) en una concentración constante (a aproximadamente 2 veces su K<sub>m</sub>), y *viceversa*. Las K<sub>m</sub> y V<sub>max</sub> se calcularon de acuerdo con Eadie-Hofstee, como se describe (D. Fabbro, G. Fendrich, V. Guez, T. Meyer, P. Furet, J. Mestan, J.D. Griffin, P.W. Manley, S.W. Cowan-Jacob, Targeted therapy with imatinib: An exception or a rule? *Handbook of Experimental Pharmacology* 167, Inhibitors of Protein Kinases and Protein Phosphates (2005) 361-389). Los datos se graficaron como V contra V/S, en donde V es la velocidad de la reacción en una concentración dada del sustrato (S), y se ajustó a una línea recta utilizando el análisis de regresión lineal, en donde la pendiente de la línea corresponde a la -K<sub>m</sub>, y la intercepción Y representa la V<sub>max</sub>.

## Ensayo Caliper de ABL1 (64-515)

Todos los ensayos se llevaron a cabo en placas de microtitulación de 384 pozos. Cada placa de ensayo contuvo diluciones en serie de 8 puntos para los 40 compuestos de prueba, así como cuatro diluciones en serie de 8 puntos de estaurosporina como un compuesto de referencia, más 16 controles altos y 16 controles bajos. El manejo de líquidos y los pasos de incubación se hicieron en una estación de trabajo Thermo CatX equipada con Innovadyne Nanodrop Express. Entre los pasos de pipeteo, las puntas se limpiaron en ciclos de lavado utilizando un regulador de lavado.

Las placas de ensayo se prepararon mediante la adición de 50 nanolitros por pozo de la solución del compuesto en sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 90 %. Las reacciones de quinasa se iniciaron mediante la adición por pasos de 4.5 microlitros por pozo de la solución de péptido/ATP (HEPES 50 mM, pH de 7.5, DTT 1 mM, albúmina de suero bovino (BSA) al 0.02 %, sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 0.6 %, beta-glicerofosfato 10 mM, y orto-vanadato de sodio 10  $\mu$ M, MgCl<sub>2</sub> 20 mM, MnCl<sub>2</sub> 2 mM, ATP 4  $\mu$ M, péptido 4  $\mu$ M (FITC-Ahx-EAIYAAPFAKKK-NH<sub>2</sub>)), y 4.5 microlitros por pozo de la solución enzimática (HEPES 50 mM, pH de 7.5, DTT 1 mM, albúmina de suero bovino (BSA) al 0.02 %, sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 0.6 %, beta-glicerofosfato 10 mM, y orto-vanadato de sodio 10  $\mu$ M, MgCl<sub>2</sub> 20 mM, MnCl<sub>2</sub> 2 mM, ABL 3.5 nM (ABL(64-515), producida en la empresa a partir de *E. coli*)). Las reacciones de quinasa se incubaron a 30°C durante 60 minutos, y subsiguientemente se terminaron mediante la adición de 16 micro-litros por pozo de la solución de paro (Hepes 100 mM, pH de 7.5, sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 5 %, reactivo de recubrimiento Caliper al 0.1 %, EDTA 10 mM, y Brij35 al 0.015 %). Las placas con las reacciones de quinasa terminadas se transfirieron a las estaciones de trabajo Caliper LC3000 para su lectura. Los péptidos fosforilados y no fosforilados se separaron utilizando la tecnología de cambio de movilidad microfluida Caliper. Dicho de una manera breve, las muestras a partir de las reacciones de quinasa terminadas se aplicaron al chip. Los analitos se transportaron a través del chip mediante un flujo constante del regulador, y se monitoreó la migración del sustrato

peptídico mediante la señal de fluorescencia de su marca. El péptido fosforilado (producto), y el péptido no fosforilado (sustrato) se separaron en un campo eléctrico mediante su proporción de carga/masa. Las actividades de quinasa se calcularon a partir de las cantidades del fosfo-péptido formado. Los valores IC<sub>50</sub> se determinaron a partir de los valores del porcentaje de inhibición en diferentes concentraciones de los compuestos mediante el análisis de regresión no lineal.

Preparación de diluciones de los compuestos: Los compuestos de prueba se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (10 mM), y se transfirieron a tubos de fondo plano de 1.4 mililitros o de matriz en forma de V que llevaban una matriz 2D única. Las soluciones de suministro se almacenaron a +2°C si no se usaban inmediatamente. Para el procedimiento de prueba, los frascos se descongelaron y se identificaron mediante un explorador, en donde se generó una hoja de cálculo que guió los siguientes pasos de procesamiento.

Las diluciones de los compuestos se hicieron en placas de 96 pozos. Este formato hizo posible el ensayo de máximo 40 compuestos de prueba individuales en 8 concentraciones (puntos individuales), incluyendo 4 compuestos de referencia. El protocolo de dilución incluyó la producción de "placas de pre-dilución", "placas maestras" y "placas de ensayo".

Placas de pre-dilución: Se utilizaron placas de polipropileno de 96 pozos como las placas de pre-dilución. Se preparó un total de 4 placas de pre-dilución incluyendo 10 compuestos de prueba cada una en las posiciones de la placa A1-A10, un compuesto estándar en la posición A11, y un control de sulfóxido de dimetilo (DMSO) en la posición A12. Todos los pasos de dilución se hicieron en un robot HamiltonSTAR.

Placas maestras: 30 microlitros de las diluciones individuales de los compuestos, incluyendo el compuesto estándar y los controles de las 4 "placas de pre-dilución" se transfirieron a una "placa maestra" de 384 pozos, incluyendo las siguientes concentraciones 1810, 362, 72.5, 54.6, 14.5, 2.9, 0.58 y 0.12 µM, respectivamente, en el 90 % de sulfóxido de dimetilo (DMSO).

Placas de ensayo: Entonces se prepararon "placas de ensayo" idénticas mediante el pipeteo de 50 nanolitros de cada una de las diluciones de los compuestos de las "placas maestras" en las "placas de ensayo" de 384 pozos por medio de un dosificador de 384 canales HummingBird. Estas placas se utilizaron directamente para el ensayo que se llevó a cabo en un volumen total de 9.05 microlitros. Esto condujo a una concentración final de los compuestos de 10, 2.0, 0.4, 0.08, 0.016, 0.0032, 0.00064 y 0.000128 µM, y en una concentración final de sulfóxido de dimetilo (DMSO) del 0.5 % en el ensayo.

#### Ensayos Celulares

Con el fin de evaluar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de BCR-ABL1 en los ensayos celulares, los compuestos se evaluaron con el objeto de determinar su capacidad para inhibir selectivamente la proliferación de las células dependiente de la expresión de BCR-ABL1 en relación con las células que no dependen de la expresión de BCR-ABL1.

Se utilizó la línea celular derivada de médula ósea de murino Ba/F3 para generar los modelos de líneas celulares apropiados. Las células Ba/F3 se obtuvieron en la German Collection of Microorganisms and Cell Cultures (Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares) (DSMZ, Braunschweig y DSMZ No. ACC 300). Las células Ba/F3 progenitoras dependen de IL3 para el crecimiento y la sobrevivencia, y se utilizaron como la línea celular de referencia que no depende de la actividad de BCR-ABL1 para el crecimiento y la sobrevivencia. Estas células son referidas como Ba/F3-WT.

Con el fin de generar las células Ba/F3 que dependen de la expresión de BCR-ABL1 para el crecimiento y la sobrevivencia, se diseñaron las células Ba/F3 para expresar BCR-ABL1, utilizando una transducción retroviral con un vector retroviral basado en MSCV que contenía un casete de expresión de BCR-ABL1 p210. Cuando se cultivaron en ausencia de IL-3, la proliferación de las células dependió de la expresión de BCR-ABL1. (Daley, G.Q. y Baltimore, D. Transformation of an interleukin 3-dependent hematopoietic cell line by the chronic myeloid leukemia-specific p210 BCR-ABL1 protein. PNAS 1988; 85: 9312-9316). Estas células son referidas como Ba/F3-BCR-ABL-WT. Se empleó un planteamiento similar para generar las células Ba/F3 que dependen de una variante de BCR-ABL1, en donde la treonina 315 es reemplazada con isoleucina. Estas células son referidas como Ba/F3-BCR-ABL-T315I.

Las células Ba/F3-WT se mantuvieron en un medio RPMI1640 con L-glutamina, HEPES (Lonza), suero bovino fetal (FBS) al 10 % (Gibco), y 5 nanogramos/mililitro de IL-3 (Calbiochem). Las células Ba/F3-BCR-ABL1-WT y las células Ba/F3-BCR-ABL1-T315I se mantuvieron en el medio RPMI1640 con L-glutamina, HEPES (Lonza), y suero bovino fetal (FBS) al 10 % (Gibco).

#### Ensayo de Proliferación

Para cada línea celular, se ajustó la densidad celular a 50,000 células/mililitro, y se agregaron 50 microlitros (2,500 células) por pozo de una placa de ensayo de 384 pozos.

5 Los compuestos de prueba se volvieron a suspender en sulfóxido de dimetilo (DMSO) en una concentración de 10 mM. Se llevó a cabo una dilución triple en serie de cada compuesto con sulfóxido de dimetilo (DMSO) en placas de 384 pozos utilizando el dosificador de líquidos Janus (PerkinElmer). El compuesto se suministró a las placas de ensayo que contenían 2,500 células en un volumen de 50 microlitros por medio de un suministro Acoustic a partir de un ATS-100 (EDC). Para los ensayos de las células Ba/F3-BCR-ABL1-WT, se transfirieron 2 nanolitros de la dilución de cada compuesto a la placa de ensayo para obtener concentraciones finales del ensayo de 0.4  $\mu\text{M}$ , 0.13  $\mu\text{M}$ , 0.044  $\mu\text{M}$ , 0.015  $\mu\text{M}$ , 0.005  $\mu\text{M}$ , 0.001  $\mu\text{M}$ , 0.00033  $\mu\text{M}$ , 0.00011  $\mu\text{M}$ , 0.000037  $\mu\text{M}$ , 0.000012  $\mu\text{M}$ . Para los ensayos de las células Ba/F3-WT y Ba/F3-BCR-ABL1-T315I, se transfirieron 50 nanolitros de la dilución de cada compuesto a la placa de ensayo para obtener las concentraciones finales del ensayo de 10  $\mu\text{M}$ , 3.33  $\mu\text{M}$ , 1.11  $\mu\text{M}$ , 0.37  $\mu\text{M}$ , 0.12  $\mu\text{M}$ , 0.041  $\mu\text{M}$ , 0.014  $\mu\text{M}$ , 0.0046  $\mu\text{M}$ , 0.0015  $\mu\text{M}$ , 0.00051  $\mu\text{M}$ .

15 Las células se incubaron a 37°C en un medio ambiente humidificado con dióxido de carbono al 5 % durante 48 horas. Se preparó la solución Britelite plus (Perkin Elmer) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y se agregaron 25 microlitros a cada pozo de la placa de ensayo. Las placas se incubaron durante 3 a 5 minutos, y se detectó la luminiscencia en un lector de placas EnVision Multimode (Perkin Elmer). El grado de luminiscencia se correlacionó con el número de células en cada pozo. Por consiguiente, se pudo calcular el efecto de la concentración de cada inhibidor, y se generaron los valores  $\text{IC}_{50}$ .

20 Los compuestos de la invención muestran valores  $\text{IC}_{50}$  en el intervalo de 0.1 nM a 20 nM para la inhibición de la actividad de quinasa de Abl en un enlace de filtro radiométrico (Radio). Para el ensayo de cambio de movilidad microfluida (Caliper), los valores  $\text{IC}_{50}$  se pudieron encontrar en el intervalo de 0.1 nM a 20 nM. Para el ensayo de proliferación celular de Ba/F3-BCR-ABL-WT y T315I, los valores  $\text{GI}_{50}$  se pudieron encontrar en el intervalo de 0.5 nM a 50 nM y de 10 nM a 2,000 nM, respectivamente.

Tabla de Datos Bioquímicos

Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC <sub>50</sub> [µM]	Caliper ABL1 (64-515) IC <sub>50</sub> [µM]	Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC <sub>50</sub> [µM]	Caliper ABL1 (64-515) IC <sub>50</sub> [µM]	Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC <sub>50</sub> [µM]	Caliper ABL1 (64-515) IC <sub>50</sub> [µM]
1	0.004	0.0008	37	0.002	0.0019	69	0.0002	0.0002
2	< 0.003	0.0035	38	0.008	0.0015	70		0.0064
3	0.003	0.0032	39	0.003	0.0045	71		0.0004
4	0.004	0.0042	40	0.004	0.0053	72		0.0042
5	0.0011	0.0006	41	0.007	0.0082	73		0.0011
6	0.009	0.0013	42	0.002	0.018	74		0.0037
7	< 0.003		43		0.0033	75	0.0030	0.0005
8	0.009		44	0.019	0.0071	76	0.0030	0.0014
9	0.01		45	0.004	0.0007	77		0.0007
10	0.0053	0.0005	46	0.001	0.0004	78	0.0040	0.0036
11	< 0.003		47	0.0009	0.0016	79	0.0010	0.0007
12	< 0.003		48	0.0055		79	0.0010	0.0007
13	0.001	0.0042	49	< 0.0001	0.0008	80	0.0004	< 0.00013
14	0.0025	0.0028	50	0.0013		81		0.0004
15	< 0.003	0.0008	51	0.0049	0.0011	82		0.0010
16	< 0.003	0.0011	52	0.003	0.0034	83		0.0004
17	0.01	0.0014	53	< 0.0001	0.0014	84	0.0020	0.0008
18	0.005	0.0065	54	0.001	0.0004	85	0.0020	0.0007



ES 2 665 539 T3

Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC <sub>50</sub> [µM]	Caliper ABL1 (64-515) IC <sub>50</sub> [µM]	Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC <sub>50</sub> [µM]	Caliper ABL1 (64-515) IC <sub>50</sub> [µM]	Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC <sub>50</sub> [µM]	Caliper ABL1 (64-515) IC <sub>50</sub> [µM]
19	0.007	0.0069	55	0.001	0.0002	86	0.0040	0.0015
20	< 0.003	0.005	56	0.001	0.0029	87	0.0030	0.0013
21	0.0009	0.0018	57	0.0058	0.0034	88	0.0010	0.0002
22	0.0024	< 0.00013	58	0.0057	0.0024	89	0.0010	0.0002
23	0.0027	0.0034	59	0.026	0.0033	90		0.0007
24	0.001	0.0013	60	0.001	< 0.00064	91		0.0014
25	0.0037	0.0026	61	0.003	0.0045	92		0.0008
26	0.011	0.001	62	0.0016	0.0014	93		0.0012
27	0.0045	0.001	63	< 0.0001	0.0005	94		0.0230
28	0.003	0.0042	64	0.004	0.0002	95		0.0470
29	< 0.0001	0.0005	65	0.0056	0.0009	96		0.0053
30	0.006	0.0007	66	0.0015	0.0008	97		0.0057
31	< 0.0001	< 0.00013	67	0.0005	0.002	98		0.0057
32		0.0041	68	0.002	< 0.00013	99		0.0051
33	0.003	0.005				100		0.0066
34	0.0015	0.0017				101		0.0078
35	0.009	0.0083				102		0.013

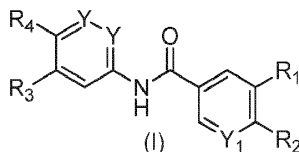
Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC <sub>50</sub> [μM]	Caliper ABL1 (64-515) IC <sub>50</sub> [μM]	Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC <sub>50</sub> [μM]	Caliper ABL1 (64-515) IC <sub>50</sub> [μM]
36	0.005	0.0081			

**Tabla de Datos de Proliferación Celular de Ba/F3-BCR-ABL1-WT y T315I**

Ejemplo	Ba/F3-BCR-ABL1-WT IC <sub>50</sub> [μM]	Ba/F3-BCR-ABL1-T315I IC <sub>50</sub> [μM]	Ejemplo	Ba/F3-BCR-ABL1-WT IC <sub>50</sub> [μM]	Ba/F3-BCR-ABL1-T315I IC <sub>50</sub> [μM]
1	0.0081	0.194			
6	0.0045	0.106	69	0.0243	0.395
7	0.0059	0.674	70	0.0058	0.106
10	0.0025	0.050	71	0.0011	0.008
14	0.0048	0.134	72	0.0045	0.074
22	0.0008	0.027	73	0.0004	0.007
30	0.0011	0.022	75	0.0012	0.017
34	0.012	0.578	77	0.0041	0.075
35	0.0362	1.059	81	0.0004	0.007
45	0.0006	0.013	93	0.0004	0.008
61	0.0493	1.041			

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

5 Y en cada presentación se selecciona independientemente de N y CH;

Y<sub>1</sub> se selecciona de N y CR<sub>5</sub>; en donde R<sub>5</sub> se selecciona de hidrógeno, metoxi e imidazolilo;

en donde dicho imidazolilo no está sustituido o está sustituido con metilo;

R<sub>1</sub> se selecciona de pirazolilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, furanilo y tienilo;

10 en donde dicho pirazolilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, furanilo o tienilo de R<sub>1</sub> no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos R<sub>6</sub>;

15 R<sub>2</sub> se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, morfolino, piperazinilo, 2-oxa-6-azaespiro [3.4]-octanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo, pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il, hexahidropirrololo[3,4-c]pirrolilo, 6-oxo-2,7-diazaespiro [4.4]-nonanilo, 1H-pirrolo[3,4-c]piridinilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 2-oxooxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, 3,8-dioxa-10-azabicyclo[4.3.1]decanilo -OR<sub>5b</sub> y -NR<sub>5</sub>, R<sub>5b</sub>; en donde dicho piperidinilo, azetidino, morfolino, piperazinilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, pirrolo[3,4-c]pirazol-5 (1H,4H,6H)-ilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]-octanilo, 3-azabicyclo[3.1.0] hexan-3-ilo, hexahidropirrololo[3,4-c]pirrolilo, 6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]-nonanilo, 1H-pirrolo[3,4-c]piridinilo, 2-oxooxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo o 3,8-dioxa-10-azabicyclo[4.3.1]decanilo de R<sub>2</sub> está no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos R<sub>7</sub>; en donde dicho pirrolidinilo de R<sub>2</sub> no está sustituido o está sustituido con 2 o 3 grupos R<sub>7</sub>;

20 R<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno y halo;

R<sub>4</sub> se selecciona de -SF<sub>5</sub> y -Y<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>;

R<sub>5a</sub> se selecciona de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquilo;

R<sub>5b</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub> alquilo y tetrahidro-2H-piran-4-ilo; en donde dicho alquilo de R<sub>5b</sub> está no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y dimetilamino

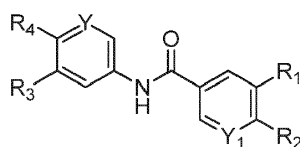
25 R<sub>6</sub> en cada presentación se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, metilo, hidroxilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, hidroxilo-metilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo, ciclopropilo y dimetilamino-carbonilo;

30 R<sub>7</sub> en cada presentación se selecciona independientemente de hidroxilo, metilo, halo, metoxi, hidroxilo-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, 2-amino-3-metilbutanoil)oxi, carboxi, metoxicarbonilo, fosfonooxi, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R<sub>7</sub> combinan con el átomo al que están unidos para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo, azetidino-3-ilo y 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo;

Y<sub>2</sub> se selecciona de CF<sub>2</sub>, O y S(O)<sub>0-2</sub>; y

Y<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno, halo, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 2. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (Ia):



(Ia)

en la que:

R<sub>1</sub> se selecciona de pirazolilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, furanilo y tienilo; en donde dicho pirazolilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, furanilo o tienilo de R<sub>1</sub> está no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos R<sub>6</sub>;

- 5 R<sub>2</sub> se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, morfolino, piperazinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]-octanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo, pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo, hexahidropirrolo[3,4-c]pirrolilo, 6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]-nonanilo, 1H-pirrolo[3,4-c]piridinilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 2-oxooxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, 3,8-dioxa-10-azabicyclo[4.3.1]decanilo, -OR<sub>5b</sub> y -NR<sub>5a</sub>R<sub>5b</sub>; en donde dicho piperidinilo, azetidino, morfolino, piperazinilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]-octanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo, hexahidropirrolo[3,4-c]pirrolilo, 6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]-nonanilo, 1H-pirrolo[3,4-c]piridinilo, 2-oxooxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, o 3,8-dioxa-10-azabicyclo[4.3.1]decanilo de R<sub>2</sub> está no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos R<sub>7</sub>; en donde dicho pirrolidinilo de R<sub>2</sub> está no sustituido o sustituido con 2 o 3 grupos R<sub>7</sub>;
- 10

R<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno y halo;

- 15 R<sub>4</sub> se selecciona de -SF<sub>5</sub> y -Y<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>;

R<sub>5a</sub> se selecciona de hidrógeno y C<sub>1-4</sub> alquilo;

R<sub>5b</sub> se selecciona de etilo, hidroxi-etilo, hidroxi-propilo, dimetil-amino-propilo, 2,4-dihidroxibutilo y tetrahidro-2H-piran-4-ilo;

- 20 R<sub>6</sub> en cada presentación se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi, metilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, hidroxi-metilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo, ciclopropilo y dimetil-amino-carbonilo;

- 25 R<sub>7</sub> en cada presentación se selecciona independientemente de hidroxi, metilo, halo, metoxi, hidroxi-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, 2-amino-3-metilbutanoil)oxi, carboxi, metoxicarbonilo, fosfonooxi, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R<sub>7</sub> combinan con el átomo al que están unidos para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo, azetidino-3-ilo y 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo;

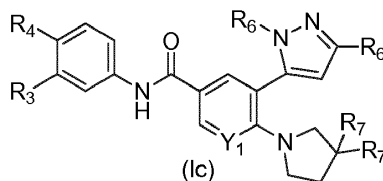
Y se selecciona de CH y N;

Y<sub>1</sub> se selecciona de N y CR<sub>5</sub>; en donde R<sub>5</sub> se selecciona de hidrógeno, metoxi e imidazolilo; en donde dicho imidazolilo está insustituido o está sustituido con metilo;

Y<sub>2</sub> se selecciona de CF<sub>2</sub>, O y S(O)<sub>0-2</sub>; y

- 30 Y<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno, halo, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 2 de fórmula (Ic):



en la que:

R<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno y halo;

R<sub>4</sub> se selecciona de -SF<sub>5</sub> y -Y<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>;

R<sub>6</sub> en cada presentación se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, hidroxilo-metilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo;

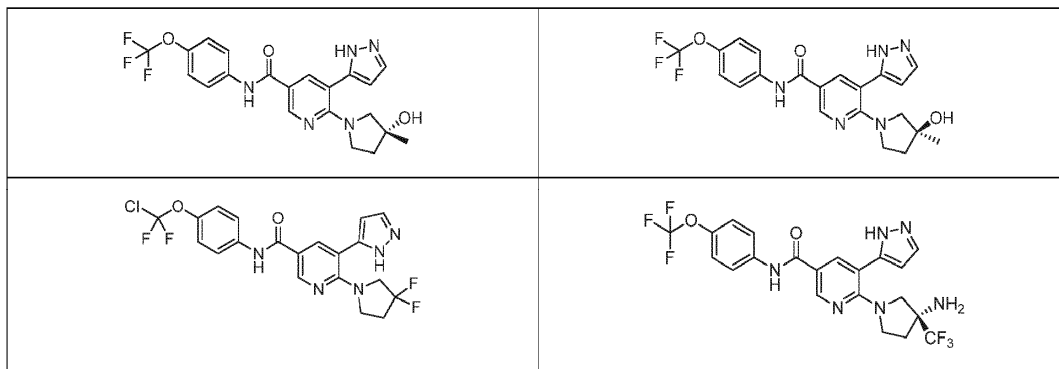
- 5 R<sub>7</sub> en cada presentación se selecciona de hidroxilo, metilo, halo, metoxi, hidroxilo-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R<sub>7</sub> combinan con el átomo al que están unidos para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo, azetidina-3-ilo y 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo;

Y<sub>1</sub> se selecciona de CH y N;

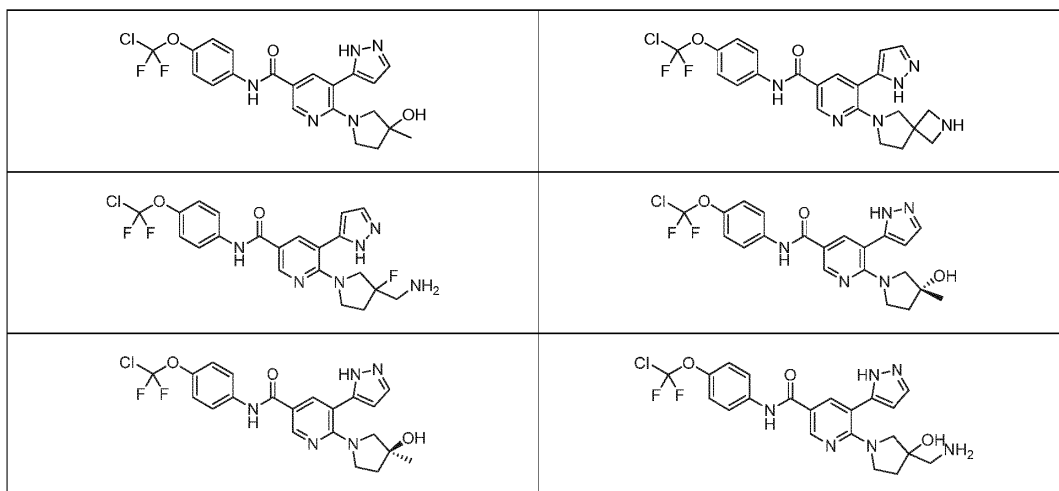
- 10 Y<sub>2</sub> se selecciona de CF<sub>2</sub>, O y S(O)<sub>0-2</sub>;

Y<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. El compuesto de la reivindicación 3 seleccionado de:

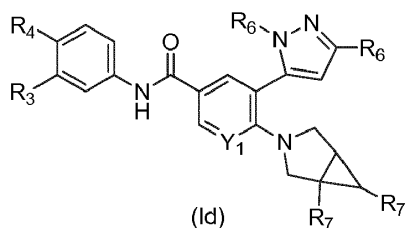


15



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. El compuesto de la reivindicación 2 de fórmula (Id):



en la que:

R<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno y halo;

R<sub>4</sub> se selecciona de -SF<sub>5</sub> y -Y<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>;

- 5 R<sub>6</sub> en cada presentación se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, hidroximetilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo;

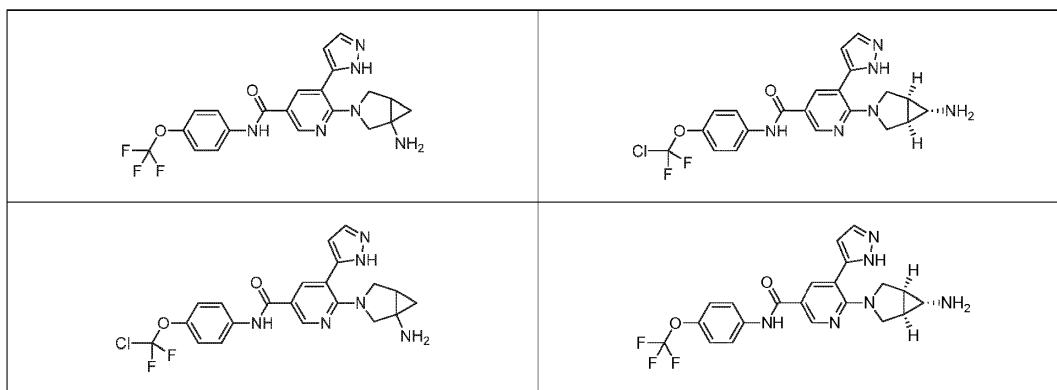
- 10 R<sub>7</sub> en cada presentación se selecciona de hidroxilo, halo, metilo, metoxi, hidroximetilo, amino, metil-amino, aminometilo, trifluorometilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R<sub>7</sub> combinan con el átomo al que están unidos para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo, azetidina-3-ilo y 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo;

Y<sub>1</sub> se selecciona de CH y N;

Y<sub>2</sub> se selecciona de CF<sub>2</sub>, O y S(O)<sub>0-2</sub>;

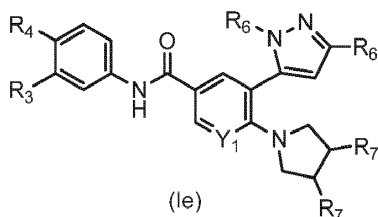
Y<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 6. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 seleccionado de:



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. El compuesto de la reivindicación 2 de fórmula (Ie):



- 20 en la que:

R<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno y halo;

R<sub>4</sub> se selecciona de -SF<sub>5</sub> y -Y<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>;

R<sub>6</sub> en cada presentación se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, hidroximetilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; cada

R<sub>7</sub> se selecciona independientemente de fluoro, hidroxilo, amino, metoxi y amino-metilo;

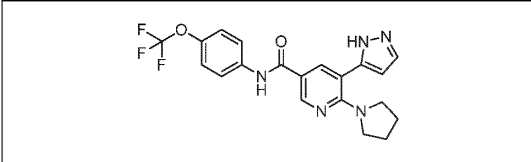
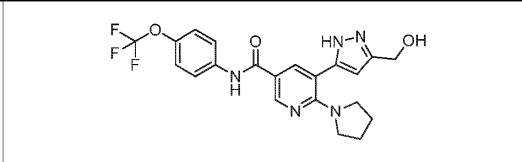
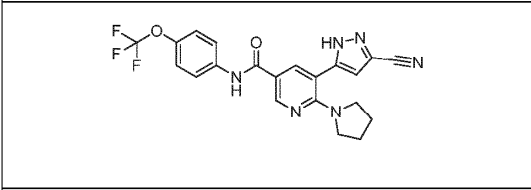
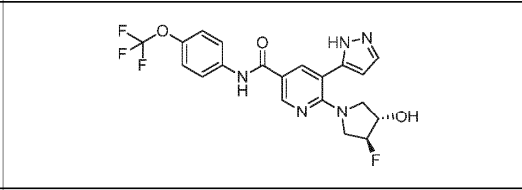
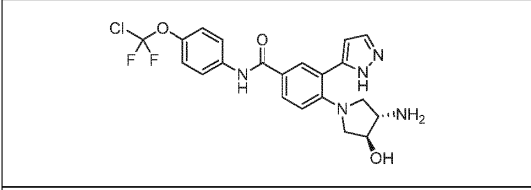
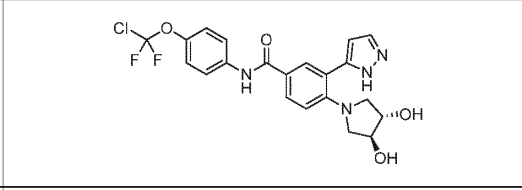
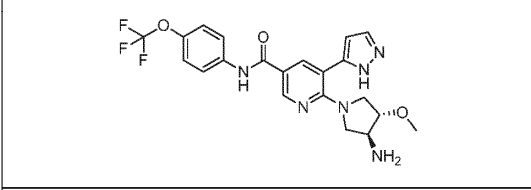
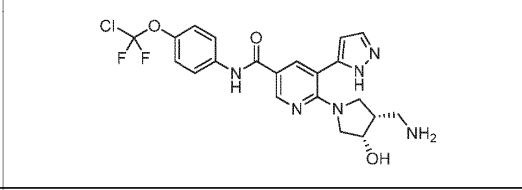
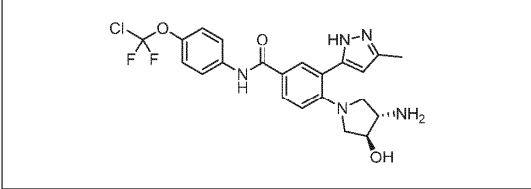
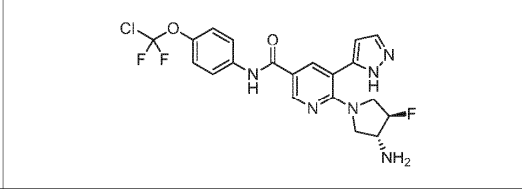
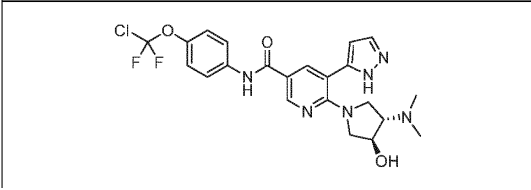
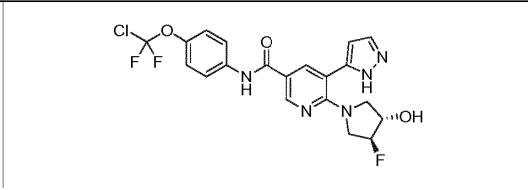
5 o ambos grupos R<sub>7</sub> son hidrógeno;

Y<sub>1</sub> se selecciona de CH y N;

Y<sub>2</sub> se selecciona de CF<sub>2</sub>, O y S(O)<sub>0-2</sub>;

Y<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

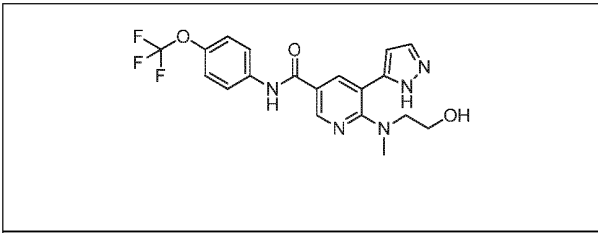
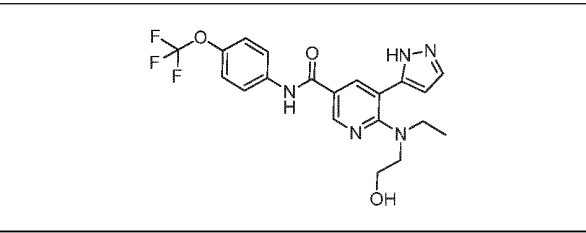
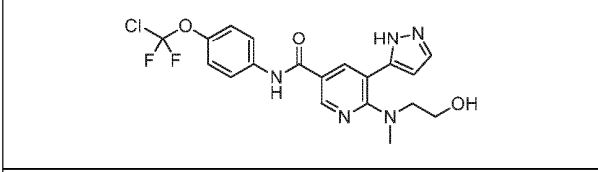
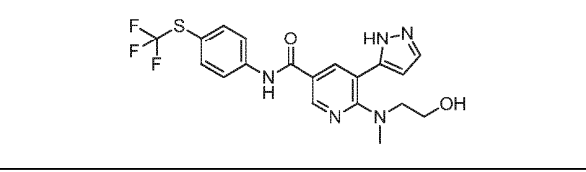
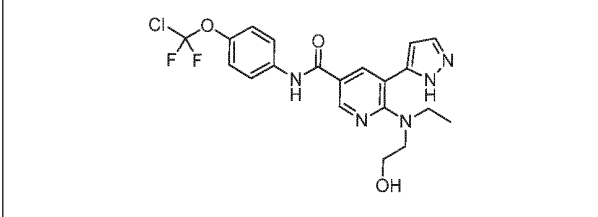
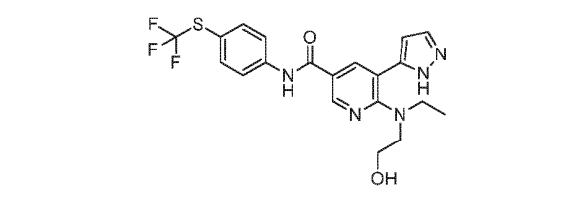
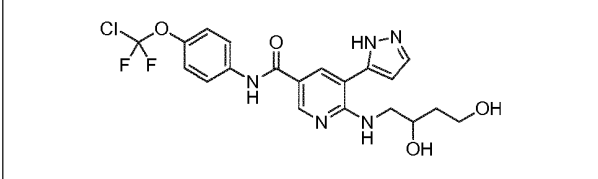
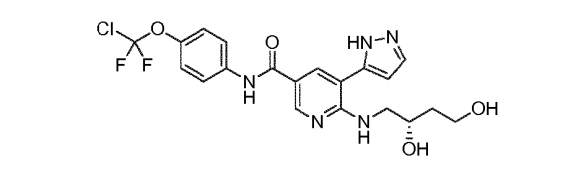
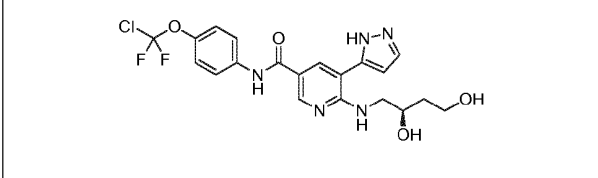
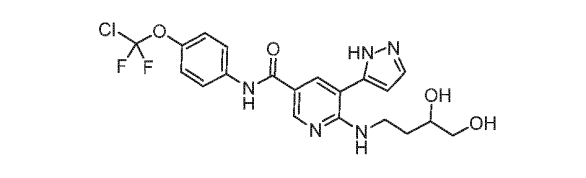
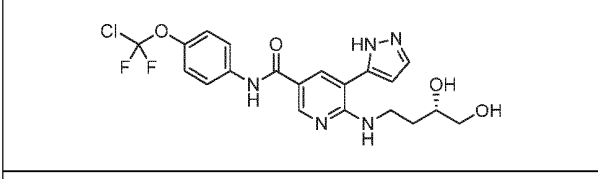
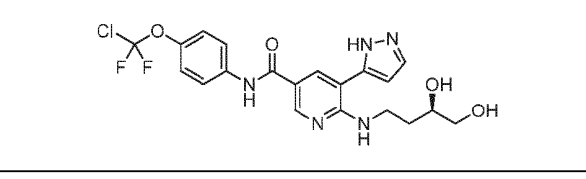
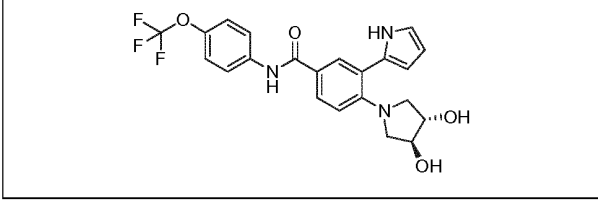
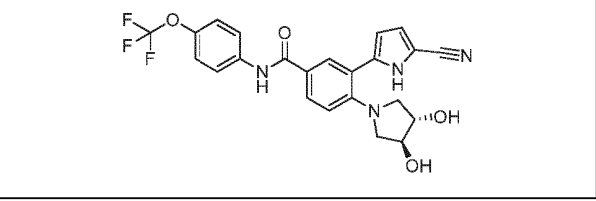
10 8. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 seleccionado de:

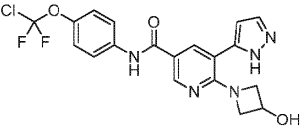
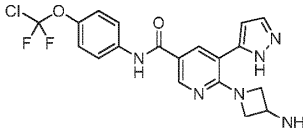
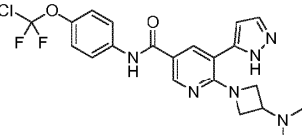
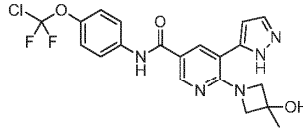
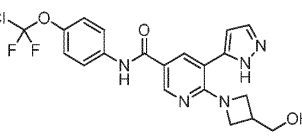
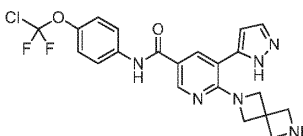
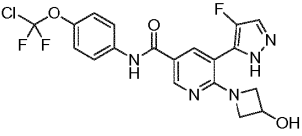
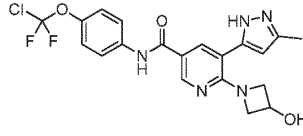
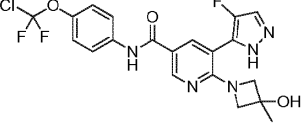
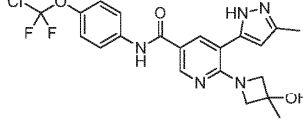
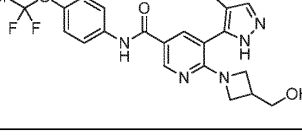
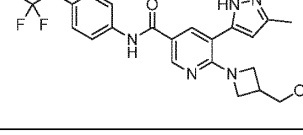
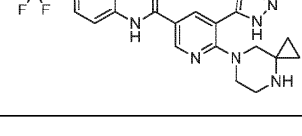
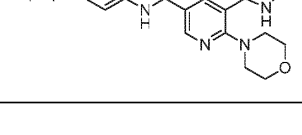
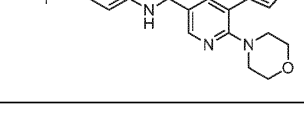
	
	
	
	
	
	

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

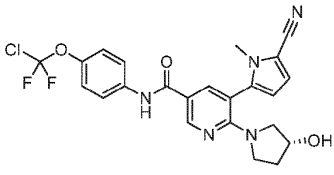
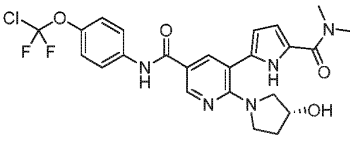
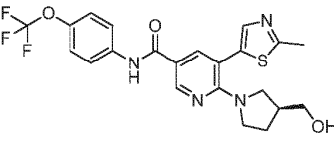
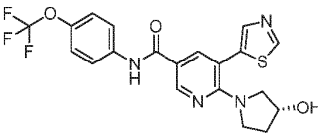
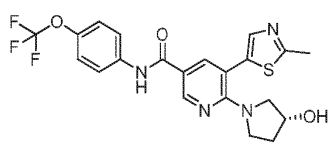
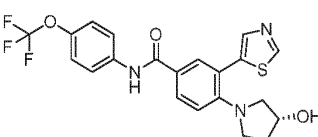
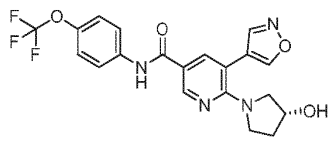
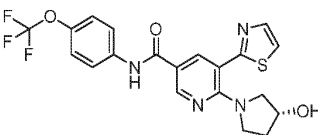
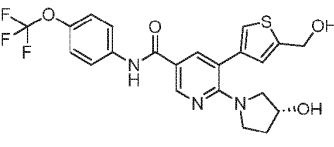
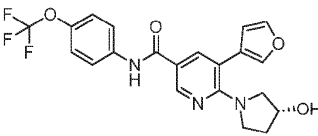
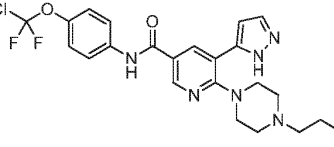
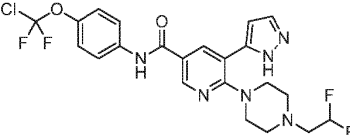
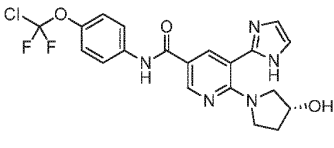
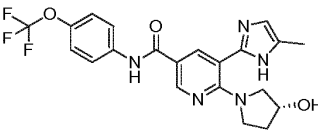
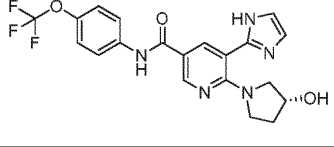



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. un compuesto seleccionado de:

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, mezclada con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, que comprende además un agente terapéutico adicional.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona de un compuesto anticancerígeno, un analgésico, un antiemético, un antidepresivo y un agente antiinflamatorio.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, para uso en el tratamiento de cáncer o un virus seleccionado de un virus Pox o un virus de Ébola.

5 15. Un compuesto para uso, o una composición farmacéutica para uso, de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el cáncer se selecciona de carcinoma de pulmón, carcinoma de páncreas, carcinoma de vejiga, carcinoma de colon, trastornos mieloides, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, melanoma, adenomas y carcinomas del ovario, ojo, hígado, tracto biliar y sistema nervioso.

10 16. Un compuesto para uso, o una composición farmacéutica para uso, de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende además administrar al sujeto un agente terapéutico adicional seleccionado de un fármaco anticancerígeno, un medicamento para el dolor, un antiemético, un antidepresivo o un agente antiinflamatorio; en donde dicho compuesto anticancerígeno es un inhibidor de BCR-ABL1 seleccionado de imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib y bafetinib.