

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 772 133**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 19/02</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 13/02</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 451/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/541</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/55</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.11.2015 PCT/US2015/061463**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2016 WO16081679**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2015 E 15801650 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 3221306**

54 Título: **Compuestos heteroarilo como inhibidores de IRAK y sus usos**

30 Prioridad:

**20.11.2014 US 201462082231 P**

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

**07.07.2020**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**JORAND-LEBRUN, CATHERINE;  
JONES, REINALDO;  
WON, ANNIE CHO;  
NGUYEN, NGAN;  
JOHNSON, THERESA L.;  
DESELM, LIZBETH CELESTE y  
PANDA, KAUSIK**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 772 133 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos heteroarilo como inhibidores de IRAK y sus usos

**SOLICITUDES RELACIONADAS**

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. 62/082.231, presentada el 20 de noviembre de 2014.

**ÁMBITO TÉCNICO DE LA INVENCION**

10 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) según se reivindican como inhibidores de IRAK y su uso en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades relacionadas con las sobreexpresión de IRAK, incluyendo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o nefritis lúpica.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

15 Las quinasas catalizan la fosforilación de proteínas, lípidos, azúcares, nucleósidos y otros metabolitos celulares y desempeñan una función importante en todos los aspectos de la fisiología de las células eucariotas. En especial, las proteína quinasas y las lípido quinasas participan en la señalización que controla la activación, crecimiento, diferenciación y supervivencia de las células en respuesta a mediadores extracelulares o estímulos como factores de crecimiento, citoquinas o quimioquinas. En general, las proteína quinasas se clasifican en dos grupos, las que fosforilan preferentemente restos tirosina y las que fosforilan preferentemente restos serina y/o treonina.

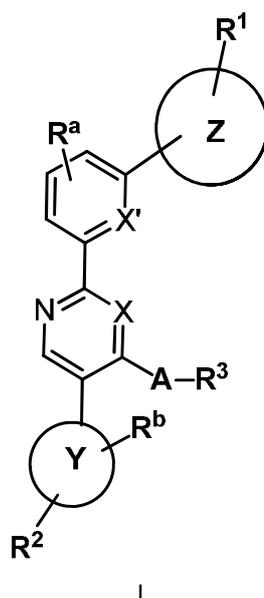
20 Las quinasas son objetivos terapéuticos importantes para el desarrollo de fármacos antiinflamatorios (Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8), como las quinasas que están implicadas en la organización de las respuestas inmunitarias innata y adquirida. Son quinasas objetivo de especial interés los miembros de la familia IRAK.

25 Las quinasas asociadas al receptor de interleuquina-1 (IRAK, por sus siglas en inglés) están críticamente implicadas en la regulación de redes de señalización intracelular que controlan la inflamación (Ringwood y Li, 2008. Cytokine 42, 1-7). Las IRAK se expresan en muchos tipos celulares y pueden mediar señales desde diferentes receptores celulares, como los receptores similares a toll (TLR). Se cree que IRAK4 es la proteína quinasa inicial activada después del receptor de interleuquina-1 (IL-1) y de todos los receptores similares a toll (TLR), excepto TLR3, y que inicia la señalización en el sistema inmunitario innato a través de la rápida activación de IRAK1 y la activación más lenta de IRAK2. IRAK1 fue la primera en identificarse mediante purificación bioquímica de la actividad quinasa dependiente de IL-1 que coimmunoprecipita con el receptor de tipo 1 de la IL-1 (Cao y cols., 1996. Science 271(5252): 1128-31). IRAK2 se identificó mediante la investigación de secuencias homólogas a IRAK1 en la base de datos de etiquetas de secuencias expresadas (EST) en humanos (Muzio y cols., 1997. Science 278(5343): 1612-5). IRAK3 (también denominada IRAKM) se identificó usando una secuencia EST que codifica un polipéptido con homología significativa con IRAK1 para hacer un cribado de una biblioteca de ADNc de leucocitos de sangre periférica activados con fitohemaglutinina (Wesche y cols., 1999. J. Biol. Chem. 274(27): 19403-10). IRAK4 se identificó buscando en una base de datos secuencias similares a IRAK y PCR de una biblioteca de ADNc universal (Li y cols., 2002. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8): 5567-5572).

30 Los ratones que expresan un mutante catalíticamente inactivo de IRAK4 en lugar de la quinasa natural son completamente resistentes al choque septicémico desencadenado por varios agonistas de TLR y tienen alterada su respuesta a IL-1. Los niños que carecen de actividad IRAK4 debido a un defecto genético sufren infección recurrente por bacterias piógenas. Parece que los TLR y los IL-1R dependientes de IRAK son vitales para la inmunidad infantil frente a algunas bacterias piógenas, pero en adultos tienen una función redundante en la inmunidad protectora frente a la mayoría de las infecciones. Por tanto, los inhibidores de IRAK4 pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas en adultos sin hacerles demasiado susceptibles a infecciones bacterianas y víricas (Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8). Se han desarrollado inhibidores potentes de IRAK4 (Buckley y cols., 2008. Bioorg Med Chem Lett. 18(12): 3656-60). IRAK1 es esencial para la activación mediada por TLR7 y por TLR9 de IRF7 y la producción de interferón alfa (IFN- $\alpha$ ), lo que sugiere que los inhibidores de IRAK1 pueden ser útiles para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES). IRAK2 se activa después de IRAK4 y está implicada en la producción de citoquinas proinflamatorias. Por tanto, los inhibidores de IRAK2 pueden ser útiles para enfermedades inflamatorias.

**RESUMEN DE LA INVENCION**

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



y derivados, solvatos, sales, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos según se define adicionalmente en las reivindicaciones.

5 En otro aspecto, la invención proporciona compuesto de fórmula (I) según se define adicionalmente en las reivindicaciones, que es adecuado para el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con IRAK. En otro aspecto, la invención proporciona dichos compuestos que son capaces de modular, especialmente inhibir, la actividad o función de IRAK en estados patológicos en mamíferos, especialmente en seres humanos.

10 Según otro aspecto de la invención se describen los métodos para el tratamiento y/o prevención de trastornos seleccionados entre trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y víricas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación de plaquetas, cáncer, trasplante, movilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injertos, lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas.

15 Según otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) según se define adicionalmente en las reivindicaciones, que son selectivos de IRAK-4 y/o IRAK-1.

20 Según otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) según se define adicionalmente en las reivindicaciones, que son selectivos de IRAK-4 e IRAK-1.

Según otro aspecto, la invención describe un kit o set que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), preferiblemente en combinación con agentes inmunomoduladores.

25 Preferiblemente, el kit descrito consta de envases independientes de:

- 30 a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o derivados, solvatos, sales, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y  
b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

Según otro aspecto, la invención proporciona un proceso para la síntesis de compuestos de fórmulas (I).

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE DETERMINADAS REALIZACIONES

### 35 1. Descripción general de los compuestos de la invención

En determinados aspectos, la presente invención proporciona inhibidores de IRAK. En alguna de las realizaciones descritas, estos compuestos incluyen aquellos de las fórmulas descritas en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde cada variable es como se define y describe en este documento.

### 40 2. Compuestos y definiciones

Los compuestos descritos en este documento incluyen aquellos descritos en general anteriormente, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies descritas en este documento. Según se describe en este

documento, se aplicarán las siguientes definiciones siempre que no se indique otra cosa. A los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75.<sup>a</sup> Ed. Adicionalmente, los principios generales de química orgánica se describen en «Organic Chemistry», Thomas Sorrel, University Science Books, Sausalito: 1999, y «March's Advanced Organic Chemistry», 5.<sup>a</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

El término «alifático» o «grupo alifático», según se describe en este documento, significa una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en este documento «carbociclo», «cicloalifático» o «cicloalquilo») que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Siempre que no se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y todavía en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, «cicloalifático» (o «carbociclo» o «cicloalquilo») se refiere a un hidrocarburo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, y tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Son ejemplos de grupos alifáticos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término «alquilo inferior» se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado. Son ejemplos de grupos alquilo inferiores metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y *terc*-butilo.

El término «haloalquilo inferior» se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término «heteroátomo» significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo (incluida cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR<sup>+</sup> (como en pirrolidinilo N-sustituido).

El término «insaturado», según se describe en este documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

Según se describe en este documento, el término «cadena de hidrocarburo C<sub>1-8</sub> (o C<sub>1-6</sub>) bivalente lineal o ramificada, saturada o insaturada» se refiere a cadenas alquilenos, alquenileno y alquinileno bivalentes que son lineales o ramificadas según se define en este documento.

El término «alquileno» se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una «cadena alquileno» es un grupo polimetileno, es decir, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, donde n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o de 2 a 3. Una cadena alquileno sustituida es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno del metileno se han sustituido con un sustituyente. Entre los sustituyentes adecuados se incluyen aquellos que se describen a continuación para un grupo alifático sustituido.

El término «alquenileno» se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena alquenileno sustituida es un grupo polimetileno que contiene al menos un enlace doble en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido con un sustituyente. Entre los sustituyentes adecuados se incluyen aquellos que se describen a continuación para un grupo alifático sustituido.

El término «halógeno» significa F, Cl, Br o I.

El término «arilo» según se describe en este documento, se usa solo o como parte de un resto mayor como en «aralquilo», «aralcoxi» o «ariloxialquilo», se refiere a sistemas de anillo monocíclico o bicíclico que tienen un total de cinco a catorce átomos de anillo, donde al menos un anillo del sistema es aromático y donde cada anillo del sistema contiene de tres a siete átomos de anillo. El término «arilo» según se describe en este documento, se utiliza indistintamente con el término «anillo arilo». En determinadas realizaciones de la presente invención, «arilo» se refiere a un sistema de anillo aromático. Son ejemplos de grupos arilo fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que opcionalmente incluyen uno o más sustituyentes. También se incluyen dentro del alcance del término «arilo», según se describe en este documento, un grupo en el que un anillo aromático se fusiona con uno o más anillos no aromáticos, como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

Los términos «heteroarilo» y «heteroar-», según se describe en este documento, se utilizan solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, «heteroaralquilo» o «heteroaralcoxi», se refieren a grupos con 5 a 10 átomos del anillo, preferiblemente 5, 6 o 9 átomos del anillo; con 6, 10 o 14 electrones  $\pi$  compartidos en una disposición cíclica;

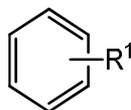
5 y tienen además de los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término «heteroátomo» se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Entre los grupos heteroarilo se incluyen, sin limitaciones, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos «heteroarilo» y «heteroar-», según se describe en este documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Entre los ejemplos no limitantes se incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, bencitiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolicinilo, carbazolilo, acridinilo, fenacinilo, fenotiacinilo, fenoxacinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo heteroarilo es opcionalmente mono o bicíclico. El término «heteroarilo» según se describe en este documento, se utiliza indistintamente con los términos «anillo heteroarilo», «grupo heteroarilo» o «heteroaromático», incluyendo cualquiera de los términos anillos que están opcionalmente sustituidos. El término «heteroaralquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, donde las porciones alquilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

20 Según se describe en este documento, los términos «heterociclo», «heterocíclico», «radial heterocíclico» y «anillo heterocíclico» según se describe en este documento, se usan indistintamente y se refieren a un resto estable monocíclico de 5 a 7 átomos o heterocíclico bicíclico de 7 a 10 átomos que está saturado o parcialmente insaturado, y tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se define anteriormente. Cuando se utiliza en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término «nitrógeno» incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado con 0-3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno es N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o \*NR (como en pirrolidinilo *N*-sustituido).

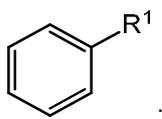
25 Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que da lugar a una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Entre los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados se incluyen, sin limitaciones, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos «heterociclo», «heterocíclico», «anillo heterocíclico», «grupo heterocíclico», «resto heterocíclico» y «radical heterocíclico» según se describe en este documento, se utilizan indistintamente en este documento, y también incluyen grupos en los que un anillo heterocíclico se fusiona con uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahydroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterocíclico. Un grupo heterocíclico es opcionalmente mono o bicíclico. El término «heterocíclicoalquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterocíclico, donde las porciones alquilo y heterocíclico independientemente están opcionalmente sustituidas.

40 Según se describe en este documento, el término «parcialmente insaturado» se refiere a un resto del anillo que incluye al menos uno enlace doble o triple. El término «parcialmente insaturado» pretende abarcar los anillos con sitios múltiples de insaturación, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, según se define en este documento.

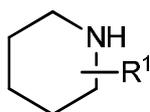
45 Como se describe en este documento, determinados compuestos de la invención contienen restos «opcionalmente sustituidos». En general, el término «sustituido», vaya o no precedido del término «opcionalmente», significa que uno o más hidrógenos del resto específico está sustituido con un sustituyente adecuado. «Sustituido» se aplica a uno o más hidrógenos que proceden explícita o implícitamente de la estructura (p. ej.,



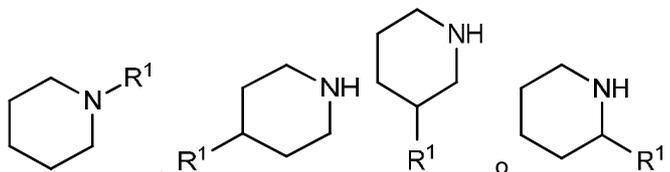
50 se refiere a al menos



55 y



se refiere a al menos



Siempre que no se indique otra cosa, un grupo «opcionalmente sustituido» tiene un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en una estructura determinada está sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo específico, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes contempladas en esta invención son preferiblemente aquellas que tiene como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término «estable», según se describe en este documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección y, en determinadas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los objetivos descritos en este documento.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo «opcionalmente sustituido» son independientemente deuterio; halógeno;  $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ;  $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}Ph$ , que está opcionalmente sustituido con  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$  que está opcionalmente sustituido con  $R^\circ$ ;  $-CH=CHPh$ , que están opcionalmente sustituidos con  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que está opcionalmente sustituido con  $R^\circ$ ;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-N_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ;  $-C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ;  $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)SR^\circ$ ;  $-SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(O)C(O)R^\circ$ ;  $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ;  $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ ;  $-S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ;  $-N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(NH)NR^\circ_2$ ;  $-P(O)_2R^\circ$ ;  $-P(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ;  $SiR^\circ_3$ ;  $-(C_{1-4}$  alquileo lineal o ramificado) $O-N(R^\circ)_2$ ; o  $-(C_{1-4}$  alquileo lineal o ramificado) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ , donde cada  $R^\circ$  está opcionalmente sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático  $C_{1-6}$ ,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ,  $-CH_2$ -(anillo heteroarilo de 5-6 átomos), o un anillo de 5-6 átomos saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de  $R^\circ$ , tomados junto con sus átomos intermedios, forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3-12 átomos que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que está opcionalmente sustituido como se define a continuación.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en  $R^\circ$  (o el anillo formado tomando las dos apariciones independiente de  $R^\circ$  junto con sus átomos intermedios) son independientemente deuterio, halógeno,  $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ ,  $-(haloR^\bullet)$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$ ;  $-O(haloR^\bullet)$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SiR^\bullet_3$ ,  $-OSiR^\bullet_3$ ,  $-C(O)SR^\bullet$ ,  $-(C_{1-4}$  alquileo lineal o ramificado) $C(O)OR^\bullet$  o  $-SSR^\bullet$  donde cada  $R^\bullet$  no está sustituido o cuando va precedido por «halo» está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre alifático  $C_{1-4}$ ,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ , o un anillo de 5-6 átomos saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de  $R^\circ$  son  $=O$  y  $=S$ .

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo «opcionalmente sustituido» son los siguientes:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNR^*_2$ ,  $=NNHC(O)R^*$ ,  $=NNHC(O)OR^*$ ,  $=NNHS(O)_2R^*$ ,  $=NR^*$ ,  $=NOR^*$ ,  $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$  o  $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ , donde cada aparición independiente de  $R^*$  se selecciona entre hidrógeno, alifático  $C_{1-6}$  que está sustituido como se define a continuación, o un anillo no sustituido de 5-6 átomos saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen a los carbonos vecinos sustituibles de un grupo «opcionalmente sustituido» son:  $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$ , donde cada aparición independiente de  $R^*$  se selecciona entre hidrógeno, alifático  $C_{1-6}$  que está opcionalmente sustituido como se define a continuación, o un anillo no sustituido de 5-6 átomos saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R<sup>•</sup> son halógeno, -R<sup>•</sup>, -(haloR<sup>•</sup>), -OH, -OR<sup>•</sup>, -O(haloR<sup>•</sup>), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>•</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>•</sup>, -NR<sup>•</sup><sub>2</sub>, o -NO<sub>2</sub>, donde cada R<sup>•</sup> no está sustituido o cuando va precedido por «halo» está sustituido solo con uno o más halógenos y es independientemente alifático C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph o un anillo de 5-6 átomos saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un átomo de nitrógeno sustituible de un grupo «opcionalmente sustituido» son -R<sup>†</sup>, -NR<sup>†</sup><sub>2</sub>, -C(O)R<sup>†</sup>, -C(O)OR<sup>†</sup>, -C(O)C(O)R<sup>†</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>†</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>†</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>†</sup><sub>2</sub>, -C(S)NR<sup>†</sup><sub>2</sub>, -C(NH)NR<sup>†</sup><sub>2</sub>, o -N(R<sup>†</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>†</sup>; donde cada R<sup>†</sup> es independientemente hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub> que está opcionalmente sustituido como se define a continuación, -OPh no sustituido, o un anillo no sustituido de 5-6 átomos saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R<sup>†</sup>, junto con sus átomos intermedios forman un anillo mono o bicíclico no sustituido de 3-12 átomos saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R<sup>†</sup> son independientemente halógeno, -R<sup>•</sup>, -(haloR<sup>•</sup>), -OH, -OR<sup>•</sup>, -O(haloR<sup>•</sup>), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>•</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>•</sup>, -NR<sup>•</sup><sub>2</sub> o -NO<sub>2</sub>, donde cada R<sup>•</sup> no está sustituido o cuando va precedido por «halo» está sustituido solo con uno o más halógenos y es independientemente alifático C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph o un anillo de 5-6 átomos saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

En determinadas realizaciones, los términos «opcionalmente sustituido», «alquilo opcionalmente sustituido», «opcionalmente sustituido», «alquenilo opcionalmente sustituido», «alquinilo opcionalmente sustituido», «carbocíclico opcionalmente sustituido», «arilo opcionalmente sustituido», «heteroarilo opcionalmente sustituido», «heterocíclico opcionalmente sustituido» y cualquier otro grupo opcionalmente sustituido según se describe en este documento, se refiere a grupos que están sustituidos o no sustituidos mediante sustitución independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno en los mismos con los sustituyentes típicos que incluyen, entre otros:

-F, -Cl, -Br, -I, deuterio,  
 -OH, hidroxil protegido, alcoxi, oxo, tiooxo,  
 -NO<sub>2</sub>, -CN, CF<sub>3</sub>, N<sub>3</sub>,  
 -NH<sub>2</sub>, amino protegido, -NH alquilo, -NH alquenilo, -NH alquinilo, -NH cicloalquilo, -NH -arilo, -NH -heteroarilo, -NH -heterocíclico, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino,  
 -O- alquilo, -O- alquenilo, -O- alquinilo, -O- cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocíclico,  
 -C(O)- alquilo, -C(O)- alquenilo, -C(O)- alquinilo, -C(O)- carbociclilo, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterociclilo,  
 -CONH<sub>2</sub>, -CONH- alquilo, -CONH- alquenilo, -CONH- alquinilo, -CONH-carbociclilo, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterociclilo,  
 -OCO<sub>2</sub>- alquilo, -OCO<sub>2</sub>- alquenilo -OCO<sub>2</sub>- alquinilo, -OCO<sub>2</sub>- carbociclilo, -OCO<sub>2</sub>-arilo, -OCO<sub>2</sub>-heteroarilo, -OCO<sub>2</sub>-heterociclilo, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONH- alquilo, -OCONH- alquenilo, -OCONH- alquinilo, -OCONH- carbociclilo, -OCONH- arilo, -OCONH- heteroarilo, -OCONH- heterociclilo,  
 -NHC(O)- alquilo, -NHC(O)- alquenilo, -NHC(O)- alquinilo, -NHC(O)- carbociclilo, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterociclilo, -NHCO<sub>2</sub>- alquilo, -NHCO<sub>2</sub>- alquenilo, -NHCO<sub>2</sub>- alquinilo, -NHCO<sub>2</sub>- carbociclilo, -NHCO<sub>2</sub>- arilo, -NHCO<sub>2</sub>- heteroarilo, -NHCO<sub>2</sub>- heterociclilo, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH- alquilo, -NHC(O)NH- alquenilo, -NHC(O)NH- alquinilo, -NHC(O)NH- carbociclilo, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterociclilo, NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH- alquilo, -NHC(S)NH- alquenilo, -NHC(S)NH- alquinilo, -NHC(S)NH- carbociclilo, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterociclilo, -NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)NH- alquilo, -NHC(NH)NH- alquenilo, -NHC(NH)NH- alquinilo, -NHC(NH)NH- carbociclilo, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterociclilo, -NHC(NH)- alquilo, -NHC(NH)- alquenilo, -NHC(NH)- alquinilo, -NHC(NH)- carbociclilo, -C(NH)NH- alquilo, -C(NH)NH- alquenilo, -C(NH)NH- alquinilo, -C(NH)NH- carbociclilo, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterociclilo,  
 -S(O)-alquilo, -S(O)-alquenilo, -S(O)-alquinilo, -S(O)-carbociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterociclilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH- alquilo, -SO<sub>2</sub>NH- alquenilo, -SO<sub>2</sub>NH- alquinilo, -SO<sub>2</sub>NH- carbociclilo, -SO<sub>2</sub>NH-arilo, -SO<sub>2</sub>NH-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>NH-heterociclilo,  
 -NHSO<sub>2</sub>-alquilo, -NHSO<sub>2</sub>-alquenilo, -NHSO<sub>2</sub>-alquinilo, -NHSO<sub>2</sub>-carbociclilo, -NHSO<sub>2</sub>-arilo, -NHSO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NHSO<sub>2</sub>-heterociclilo,  
 -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 -mono-, di- o tri-alquil sililo,  
 -alquilo, -alquenilo, -alquinilo, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo, -carbocíclico, -heterocíclico, polialcoxilalquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-carbociclilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterociclilo o metiltiometilo.

Según se describe en este documento, el término «sal farmacéuticamente aceptable» se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales

con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y cols., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, que se incorpora a este documento por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos aceptables. Son ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros métodos usados en la técnica como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, docecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalao, propionato, estearato, succinato, sulfato, tratato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

Entre las sales de bases adecuadas se incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y  $N^+(\text{alquilo}C_{1-4})_4$ . Entre las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas se incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando es adecuado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados utilizando contraiones como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo y sulfonato de arilo inferiores.

Siempre que no se indique otra cosa, también se pretende que las estructuras descritas en este documento incluyan todas las formas isoméricas (p. ej., enantiomérica, diastereomérica y geométrica [o conformacional]) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros Z y E con dobles enlaces e isómeros conformacionales Z y E. Por tanto, los isómeros estereoquímicos sencillos, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. Siempre que no se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

Adicionalmente, siempre que no se indique otra cosa, también se pretende que las estructuras descritas en este documento incluyan compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras presentes que incluyen la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}C$  o  $^{14}C$  están dentro del alcance de esta invención. En algunas realizaciones, el grupo comprende uno o más átomos de deuterio.

Se pretende además que un compuesto de fórmula I incluya sus formas marcadas con isótopos. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se ha sustituido por un átomo o átomos con una masa atómica o un número másico que difiere de la masa atómica o el número másico del átomo natural. Entre los ejemplos de isótopos que se encuentran fácilmente en el mercado y que pueden incorporarse a un compuesto de fórmula I mediante métodos bien conocidos se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo,  $^2H$ ,  $^3H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}O$ ,  $^{17}O$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$ ,  $^{35}S$ ,  $^{18}F$  y  $^{36}Cl$ , respectivamente. Se pretende que un compuesto de la fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos sea parte de la presente invención. Se puede usar un compuesto de fórmula I marcado con isótopo de diversas formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I marcado con isótopo dentro del cual se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, como  $^3H$  o  $^{14}C$ , es adecuado para ensayos de distribución en tejidos de medicamentos y/o sustratos. Estos radioisótopos, es decir, tritio ( $^3H$ ) y carbono 14 ( $^{14}C$ ), son especialmente preferidos debido a su sencilla preparación y a la excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio ( $^2H$ ), a un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con el isótopo. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en dosis más bajas o un aumento de la semivida *in vivo*, lo que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo puede prepararse habitualmente realizando los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación del presente texto, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

También se puede incorporar deuterio ( $^2H$ ) en un compuesto de fórmula I con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio de la velocidad de una reacción química que es consecuencia del intercambio de núcleos isotópicos, lo que a su vez está causado por el cambio en las energías del estado fundamental para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado normalmente tiene como consecuencia una reducción de la energía del estado fundamental para un enlace químico y causa, por tanto, una reducción de la velocidad de rotura de enlaces limitantes de la velocidad. Si la rotura de enlaces se produce en o en las proximidades de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, los

cocientes de distribución de productos se pueden alterar de forma sustancial. Como explicación: si el deuterio se une a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de  $k_M/k_D = 2-7$  son típicas. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de fórmula I que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* se puede modificar considerablemente y tiene como resultado una mejora de las propiedades farmacocinéticas.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, la persona experta en la materia es capaz optimizar los parámetros farmacocinéticos, conservando a la vez las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son susceptibles del metabolismo oxidativo. Los ensayos de microsomas hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de fórmula I con mejor estabilidad a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen de este modo mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de compuestos de fórmula I, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la semivida ( $t_{1/2}$ ) *in vivo*, concentración en el efecto terapéutico máximo ( $C_{m\acute{a}x}$ ), área bajo la curva de dosis-respuesta (AUC) y F; y en términos de reducción del aclaramiento, dosis y costes de materiales.

La siguiente explicación está destinada a ilustrar lo anterior: un compuesto de fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida permiten la determinación favorable y precisa del grado al cual ha mejorado la resistencia al metabolismo oxidativo. De este modo, se determina que la semivida del compuesto original se puede extender hasta el 100 % como consecuencia de un intercambio de hidrógeno deuterio de este tipo.

El intercambio de hidrógeno deuterio en un compuesto de fórmula I también se puede usar para conseguir una modificación favorable del espectro del metabolito del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar los metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si aparece un metabolito tóxico por escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede ser razonable asumir que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación en particular no es un paso determinante de la velocidad. Se puede encontrar más información sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de hidrógeno deuterio por ejemplo en Hanzlik y cols., J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990, Reider y cols., J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985, Gillette y cols., Biochemistry **33**(10) 2927-2937, 1994, y Jarman y cols. Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993.

Según se usa en este documento, el término «modulador» se define como un compuesto que se une y/o inhibe la diana con una afinidad medible. En determinadas realizaciones, un modulador tiene una  $IC_{50}$  y/o constante de unión de menos de aproximadamente 50  $\mu M$ , menos de aproximadamente 1  $\mu M$ , menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM o menos de aproximadamente 10 nM.

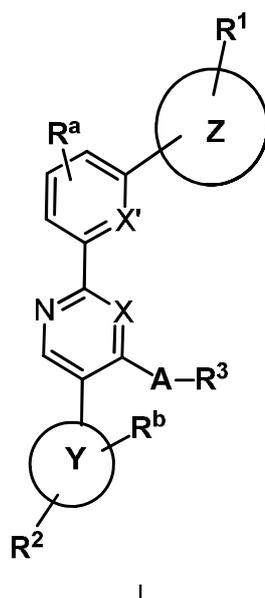
Los términos «afinidad medible» e «inhibir de forma medible», según se usa en este documento, significa un cambio medible en la actividad IRAK entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o composición del mismo, e IRAK, y una muestra equivalente que comprende IRAK, en ausencia de dicho compuesto, o composición del mismo.

Las combinaciones de sustituyentes y variables contempladas por esta invención son únicamente aquellas que tienen como resultado la formación de compuestos estables. El término «estable», según se usa en este documento, se refiere a compuestos que poseen una estabilidad suficiente que permite su fabricación y que mantiene la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para que sea útil a los fines descritos en este documento (p. ej., administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

La relación de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable de este documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo único o combinación de los grupos enumerados. La relación de una realización de una variable en este documento incluye esa realización, así como cualquier realización sola o en combinación con cualquier otra realización o parte de la misma.

### **3. Descripción de los compuestos de ejemplo**

Según un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula I,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- 5 X es CR o N;  
 A es O, S, SO<sub>2</sub>, SO, -NRC(O), -NRSO<sub>2</sub> o N(R); o A está ausente;  
 R<sup>3</sup> es -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R,  
 -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R, o -N(R)<sub>2</sub>; o  
 10 donde A es -NRC(O), -NRSO<sub>2</sub> o N(R); entonces R y R<sup>3</sup>, junto con los átomos a los que cada uno está unido,  
 pueden formar un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados  
 independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que  
 tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos  
 opcionalmente sustituido;  
 X' es CR o N;  
 15 El anillo Z es un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados  
 independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que  
 tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos  
 opcionalmente sustituido;  
 R<sup>1</sup> es -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R,  
 20 -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R o -N(R)<sub>2</sub>;  
 R<sup>a</sup> está ausente o es -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R,  
 -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R o -N(R)<sub>2</sub>;  
 El anillo Y es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos opcionalmente sustituido que tiene 2-  
 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;  
 25 R<sup>2</sup> es -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R,  
 -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R o -N(R)<sub>2</sub>;  
 R<sup>b</sup> está ausente o es -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R,  
 -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R o -N(R)<sub>2</sub>;  
 cada R es independientemente hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>3-10</sub>, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado  
 o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados  
 independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que  
 tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos  
 opcionalmente sustituido; o  
 se toman dos grupos R del mismo átomo junto con el átomo al que están unidos para formar un arilo C<sub>3-10</sub>, un  
 35 anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que  
 tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo  
 heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre  
 nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido;  
 donde cuando X es N y A está ausente, entonces R<sup>3</sup> no es H.

40 En determinadas realizaciones descritas, X es CR. En determinadas realizaciones descritas, X es CH. En  
 determinadas realizaciones descritas, X es N.

45 En determinadas realizaciones descritas, A es O o N(R). En determinadas realizaciones descritas, A es O. En  
 determinadas realizaciones descritas, A es N(R). En una realización adicional descrita, A es NH o N-Me.

En determinadas realizaciones descritas, A está ausente.

En determinadas realizaciones descritas, A está ausente cuando R<sup>3</sup> es alquilo o alquilo sustituido.

5 En determinadas realizaciones descritas, A es N(R), y el anillo formado por R y R<sup>3</sup> es un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido.

10 En determinadas realizaciones descritas, R<sup>3</sup> es -R, -haloalquilo, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, o -C(O)N(R)<sub>2</sub>.

En determinadas realizaciones descritas, R<sup>3</sup> es -H.

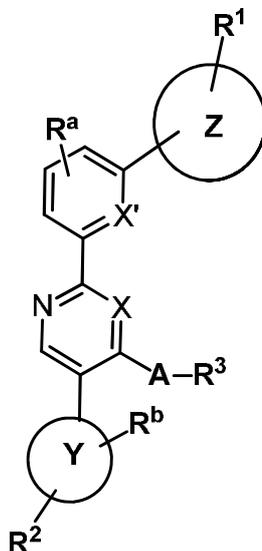
15 En determinadas realizaciones descritas, R<sup>3</sup> es C<sub>1-6</sub> alifático, arilo C<sub>3-10</sub>, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido.

20 En determinadas realizaciones descritas, R<sup>3</sup> es metilo, etilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo lineal o ramificado, o hexilo lineal o ramificado; cada uno de ellos opcionalmente sustituido.

25 En determinadas realizaciones descritas, R<sup>3</sup> es fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctanilo, [4.3.0]bicyclononanilo, [4.4.0]bicyclodecanilo, [2.2.2]bicyclooctanilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro [2,3-*b*] tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidínilo o xantenilo; cada uno de ellos opcionalmente sustituido.

40 En determinadas realizaciones descritas, R<sup>3</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofurano, piperidina, piperidona, espiroheptano o bicyclohexano; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

Por tanto, son objeto de la presente invención un compuesto de fórmula I,



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es CR o N;

5 A es O, S, SO<sub>2</sub>, SO, -NRC(O), -NRSO<sub>2</sub> o N(R); o A está ausente;

R<sup>3</sup> es H, C<sub>1-6</sub> alifático, arilo C<sub>3-10</sub>, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico de 3-7 átomos con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R<sup>3</sup> es halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R o -N(R)<sub>2</sub>; o

10 donde A es -NRC(O), -NRSO<sub>2</sub> o N(R); entonces R y R<sup>3</sup>, junto con los átomos a los que cada uno está unido, pueden formar un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido;

15 X' es CR o N;

El anillo Z es un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido;

20 R<sup>1</sup> es -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R o -N(R)<sub>2</sub>;

R<sup>a</sup> está ausente o es -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R o -N(R)<sub>2</sub>;

El anillo Y es un piridilo, pirazol o tiadiazol opcionalmente sustituido;

25 R<sup>2</sup> es -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R o -N(R)<sub>2</sub>;

R<sup>b</sup> está ausente o es -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R o -N(R)<sub>2</sub>;

30 cada R es independientemente hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>3-10</sub>, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido; o

35 se toman dos grupos R del mismo átomo junto con el átomo al que están unidos para formar un arilo C<sub>3-10</sub>, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido;

donde cuando X es N y A está ausente, entonces R<sup>3</sup> no es H.

40 El objeto preferido de la presente invención es un compuesto de fórmula I según se describe anteriormente, donde X es CH.

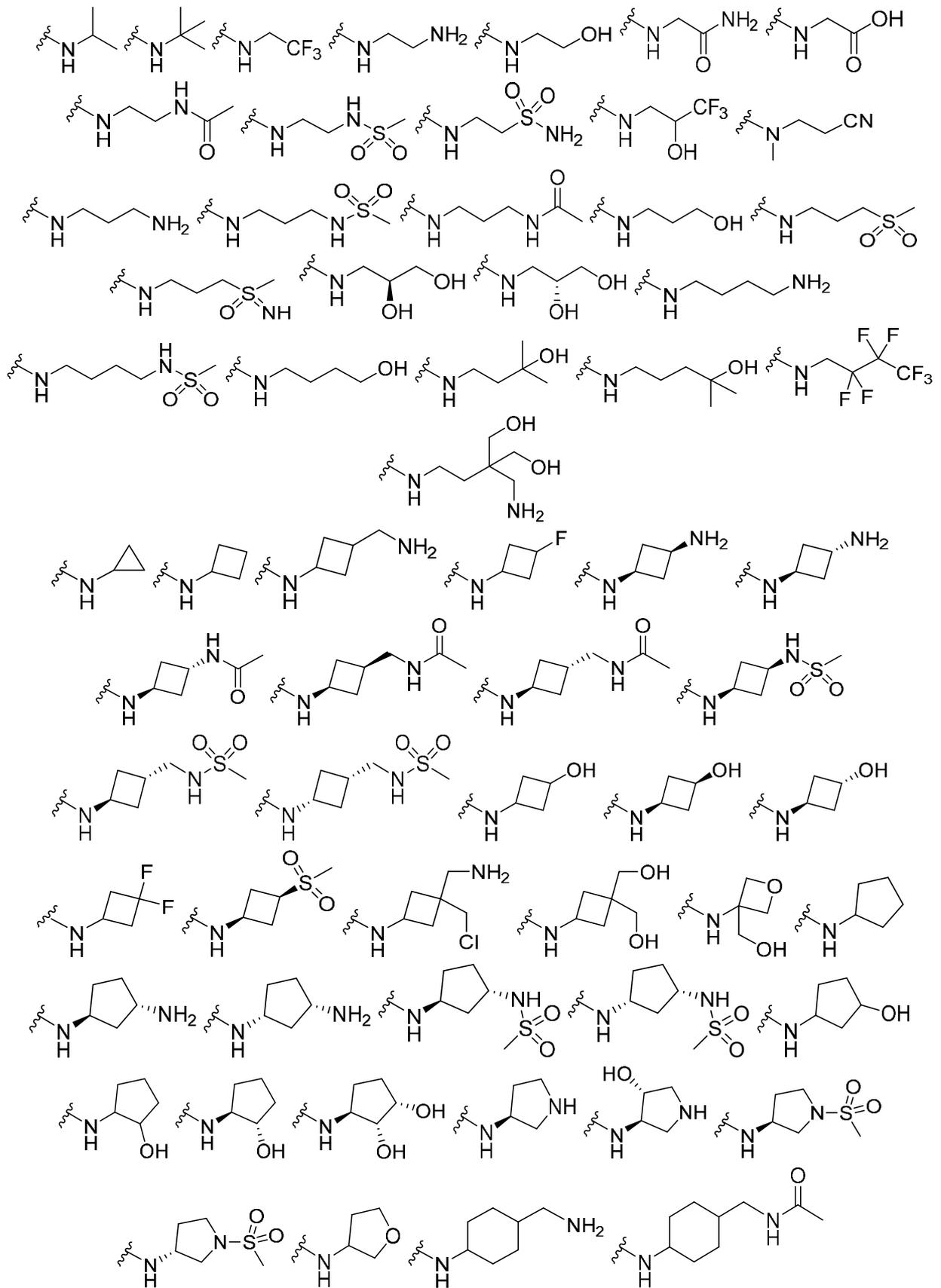
45 El objeto preferido de la presente invención es un compuesto de fórmula I según se describe anteriormente, donde X es N.

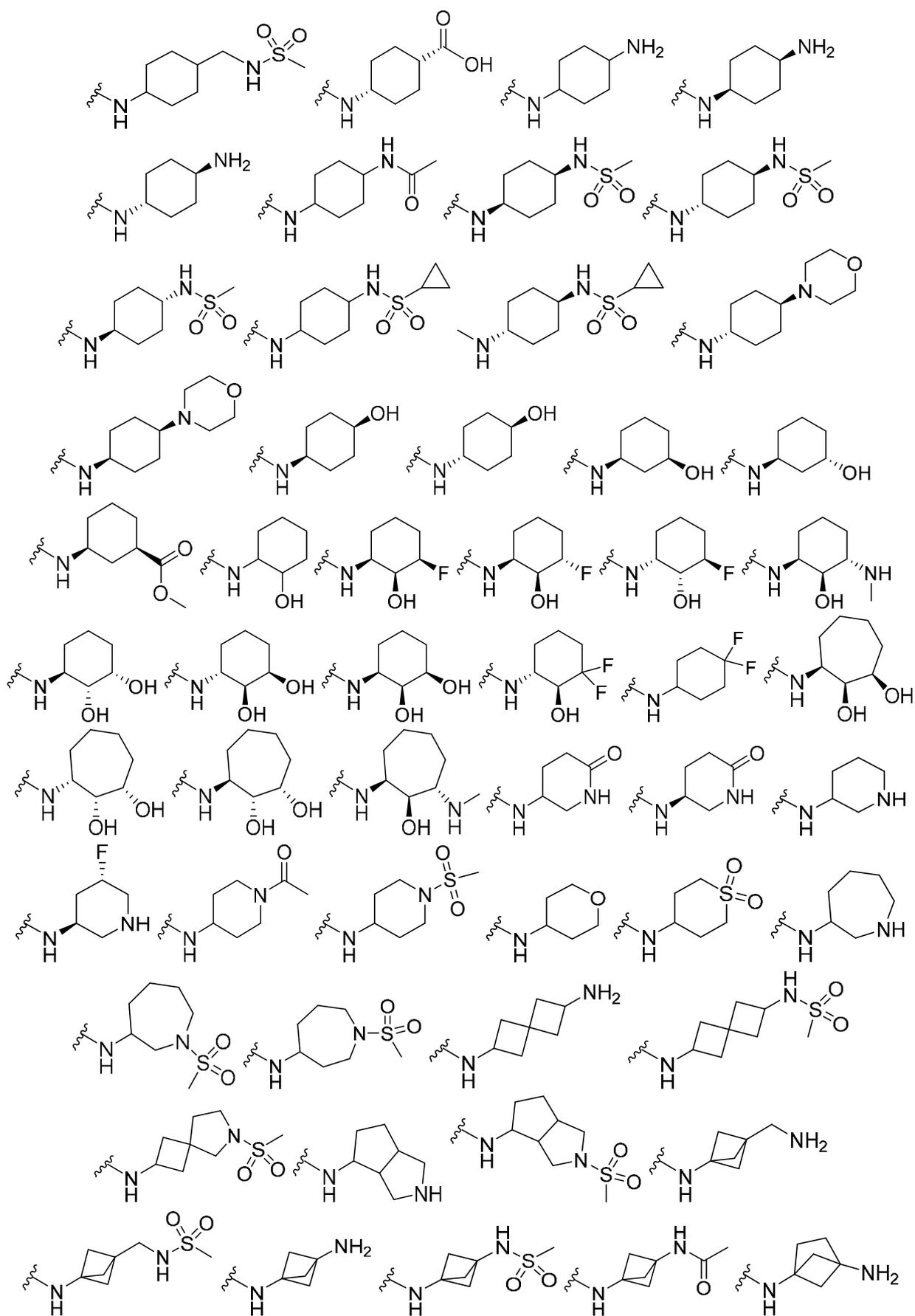
El objeto preferido de la presente invención es un compuesto de fórmula I según se describe anteriormente, donde A es O o N(R), o A está ausente.

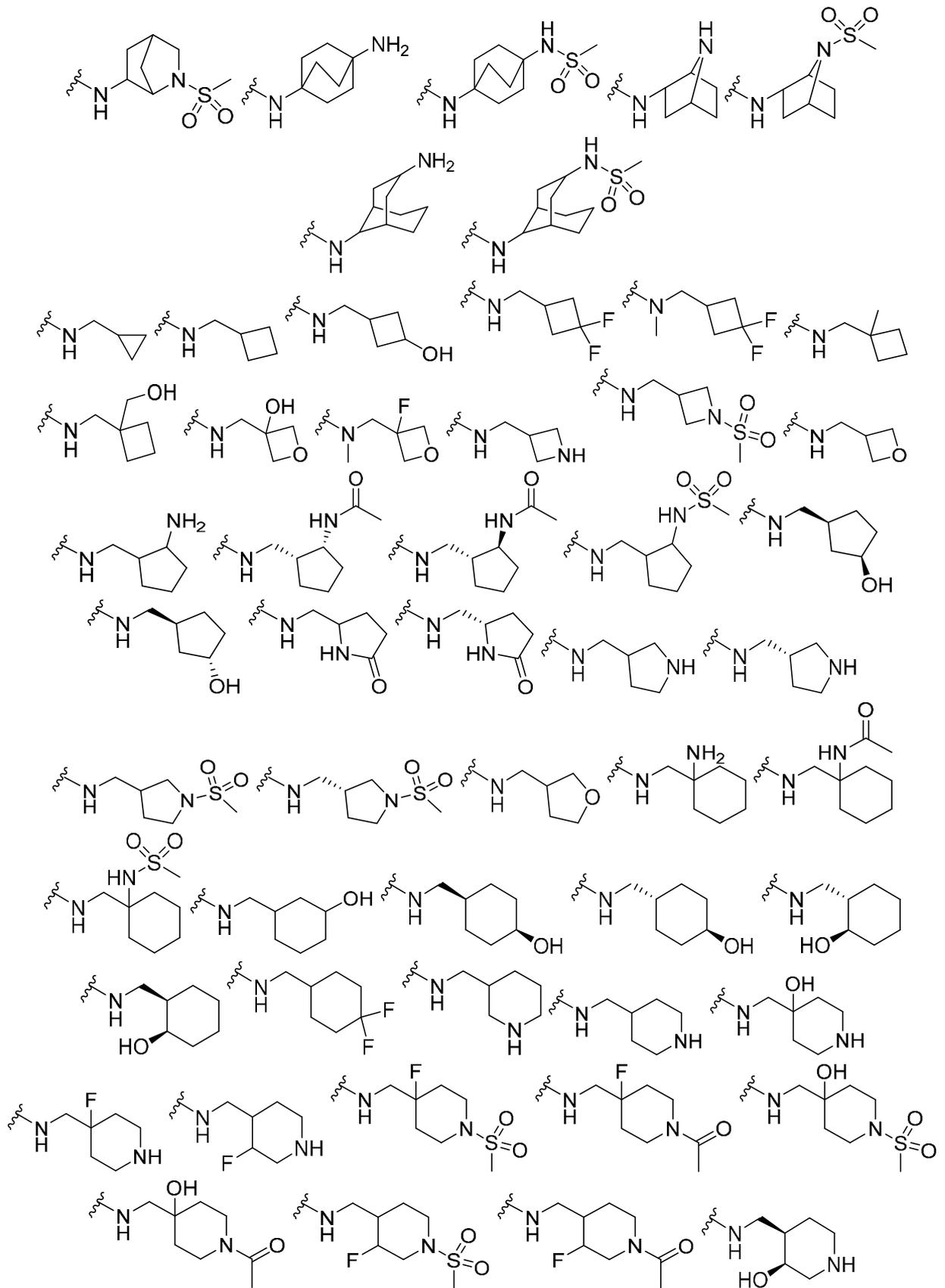
50 El objeto preferido de la presente invención es un compuesto de fórmula I según se describe anteriormente, donde R<sup>3</sup> es H, C<sub>1-6</sub> alifático, arilo C<sub>3-10</sub>, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R<sup>3</sup> es -haloalquilo, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R o -C(O)N(R)<sub>2</sub>.

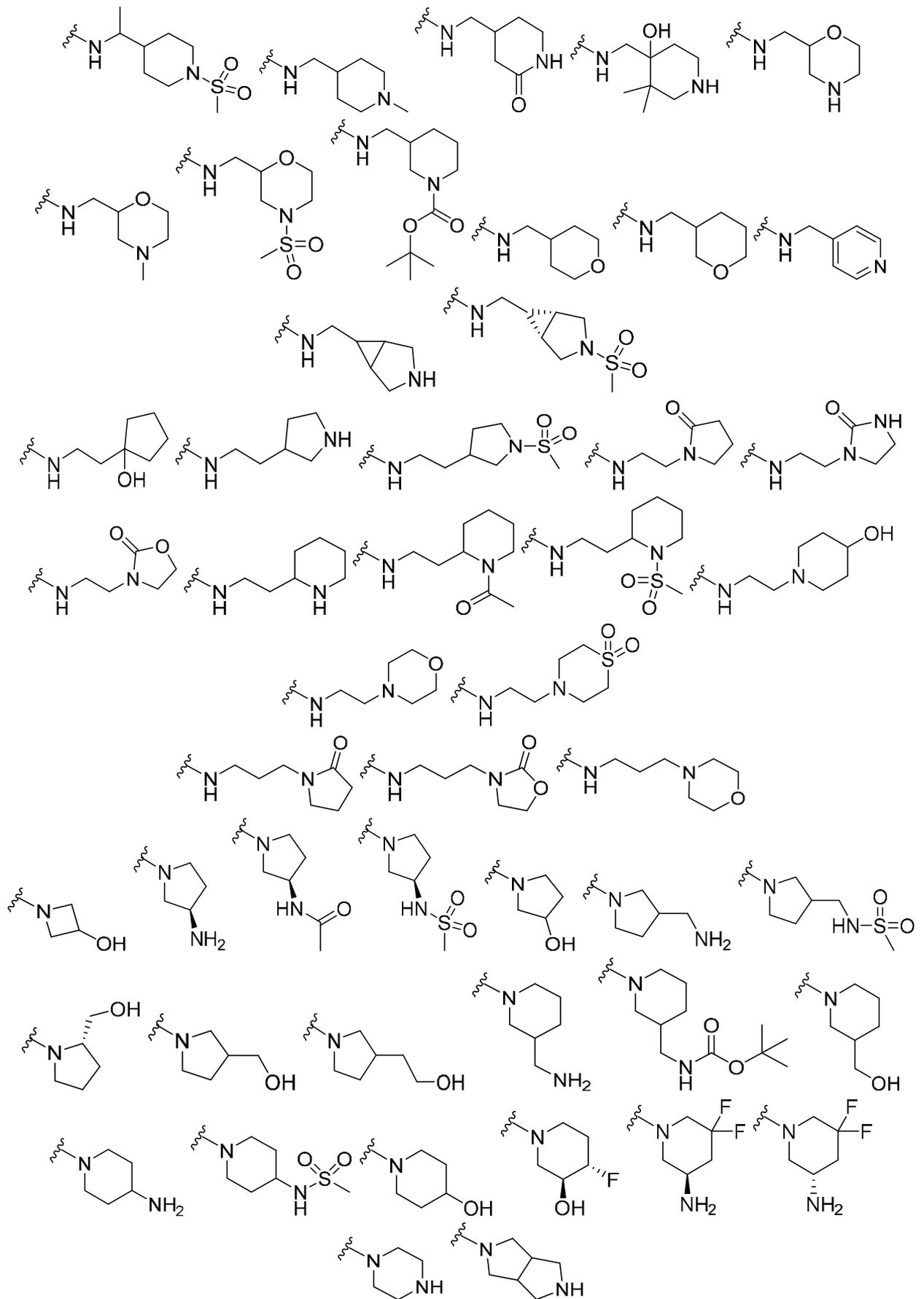
55 El objeto preferido de la presente invención es un compuesto de fórmula I según se describe anteriormente, donde R<sup>3</sup> es C<sub>1-6</sub> alifático, arilo C<sub>3-10</sub>, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

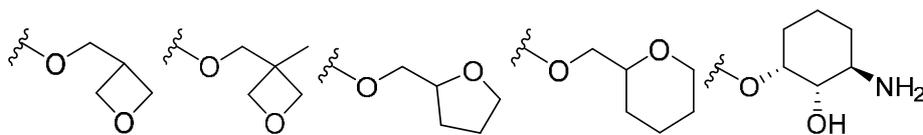
60 En determinadas realizaciones, -A-R<sup>3</sup> es -H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>,











En determinadas realizaciones, X' es CR. En determinadas realizaciones, X' es CH. En determinadas realizaciones, X' es N.

5

En determinadas realizaciones, el anillo Z es un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido;

10

En determinadas realizaciones, el anillo Z es:



15 donde X es O, S o NR<sup>1</sup>; Y es C o N; y T es C o N.

En determinadas realizaciones, el anillo Z es tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, tiadiazol, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo o 1,3,4-triazolilo; cada uno de ellos opcionalmente sustituido.

20

En determinadas realizaciones, el anillo Z es un anillo pirazol.

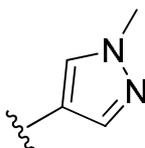
25

En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R o -N(R)<sub>2</sub>.

En determinadas realizaciones descritas, R<sup>1</sup> es -R.

30

En determinadas realizaciones, el anillo Z es



35 En determinadas realizaciones, R<sup>a</sup> está ausente.

En determinadas realizaciones, R<sup>a</sup> es OR, CF<sub>3</sub>, Hal o NO<sub>2</sub>.

40

En este documento se describen realizaciones, donde el anillo Y es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos opcionalmente sustituido que tiene 2-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

En este documento se describen realizaciones donde el anillo Y es tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, tiadiazol, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo o 1,3,4-triazolilo; cada uno de ellos opcionalmente sustituido.

45

50 Según la invención, el anillo Y es un piridilo, pirazol o tiadiazol opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, el anillo Y es un pirazol opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, el anillo Y es un tiadiazol opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, el anillo Y es un piridilo opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es -R, -OR, -SR, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R o -N(R)<sub>2</sub>.

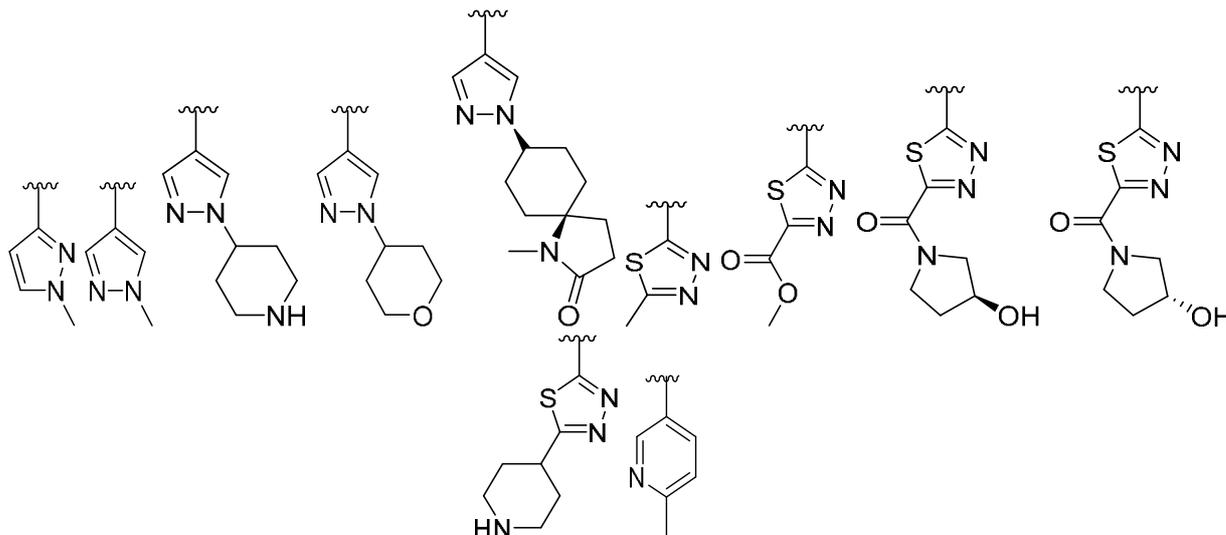
5

En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es -R, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub> o -N(R)<sub>2</sub>.

En determinadas realizaciones, R<sup>b</sup> está ausente. En determinadas realizaciones, R<sup>b</sup> es un alifático C<sub>1-6</sub>, C(O)NR<sub>2</sub>, o COR opcionalmente sustituido.

10

En determinadas realizaciones, el anillo Y es

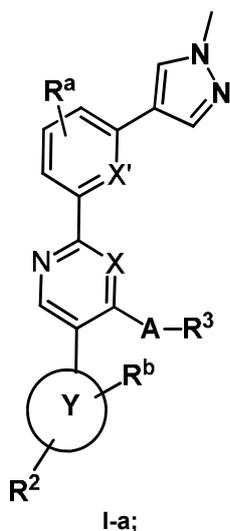


15

En determinadas realizaciones descritas, cada uno del anillo Z, anillo Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, A, X, y X' es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, de manera individual o en combinación.

20

En determinadas realizaciones, la presente memoria descriptiva proporciona un compuesto de fórmula I-a,

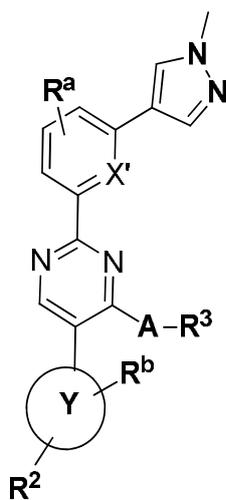


25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno del anillo Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, A, X y X', es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, de manera individual o en combinación.

30

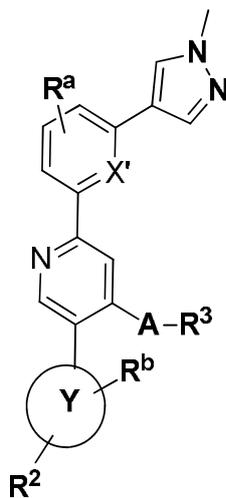
En determinadas realizaciones, la presente memoria descriptiva proporciona un compuesto de fórmula I-b,



I-b;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno del anillo Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, A y X' es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, de manera individual o en combinación.

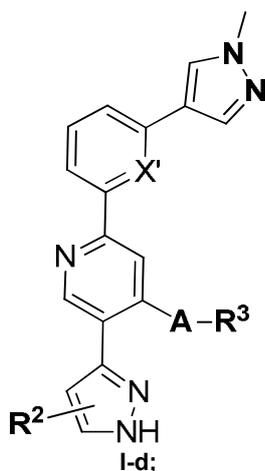
En determinadas realizaciones, la presente memoria descriptiva proporciona un compuesto de fórmula I- c,



I-c;

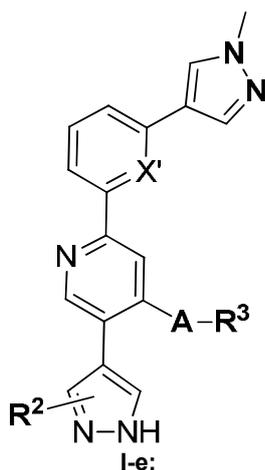
10  
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno del anillo Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, A y X' y m es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, de manera individual o en combinación.

En determinadas realizaciones, la presente memoria descriptiva proporciona un compuesto de fórmula I- d,



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A y X' es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, de manera individual o en combinación.

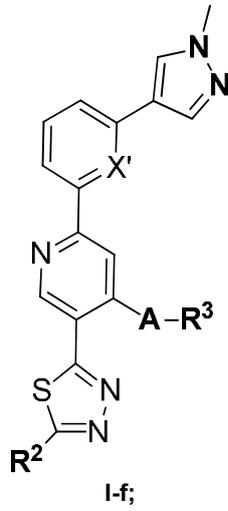
En determinadas realizaciones, la presente memoria descriptiva proporciona un compuesto de fórmula I-e,



10

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A y X' es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, de manera individual o en combinación.

En determinadas realizaciones, la presente memoria descriptiva proporciona un compuesto de fórmula I-f,

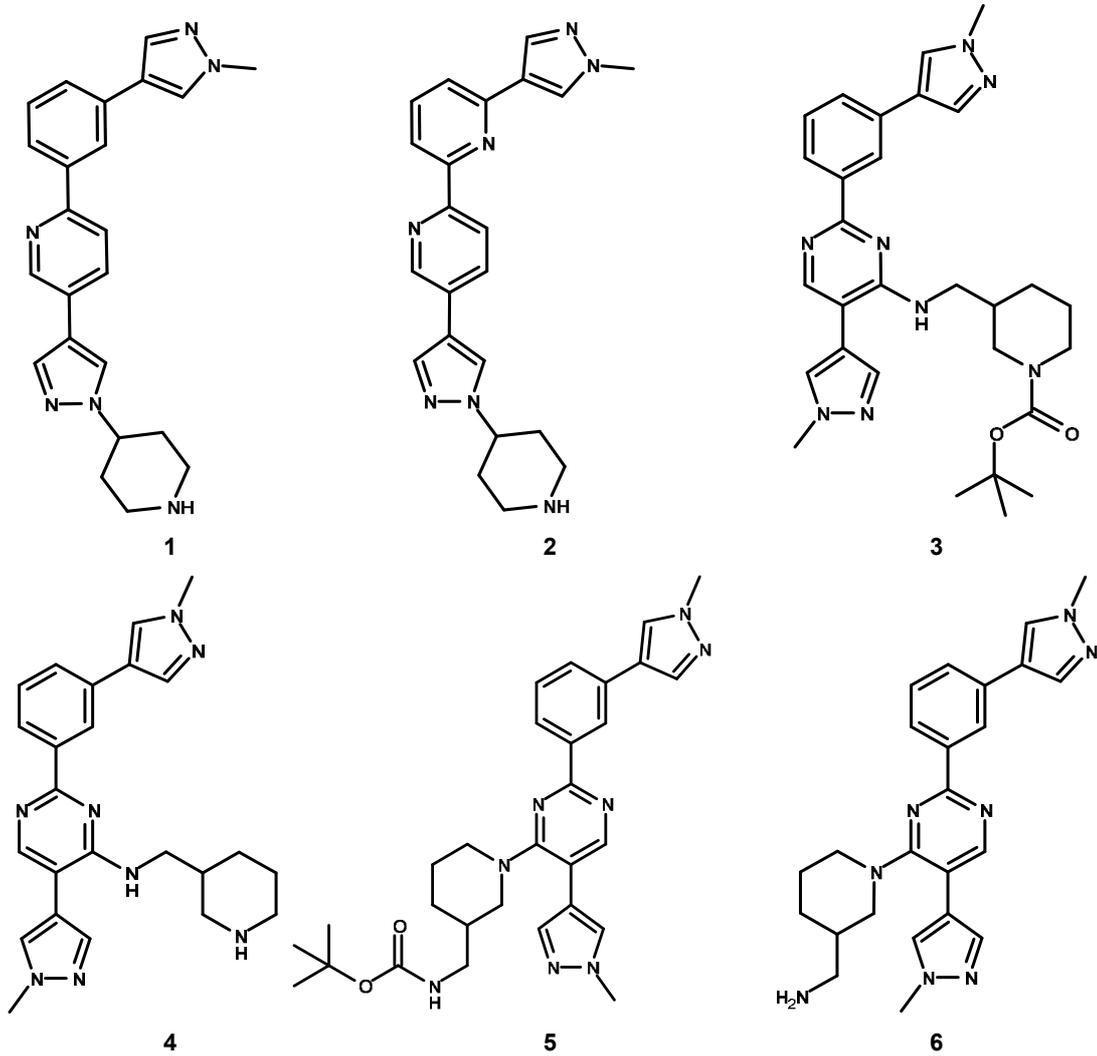


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A y X' es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, de manera individual o en combinación.

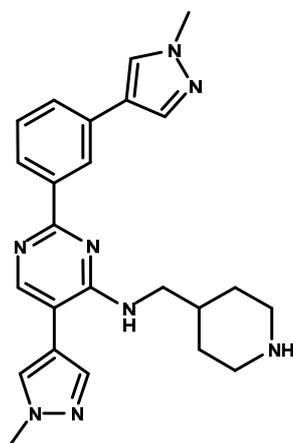
En determinadas realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado a partir de la tabla 1:

10

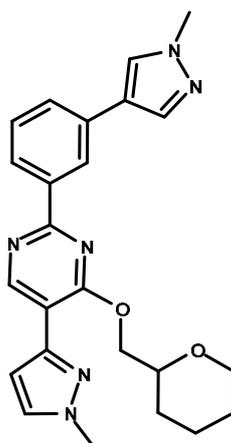
Tabla 1



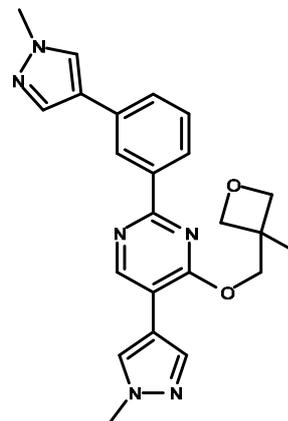
15



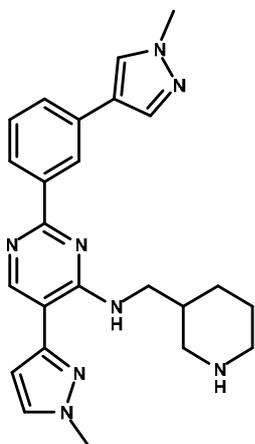
7



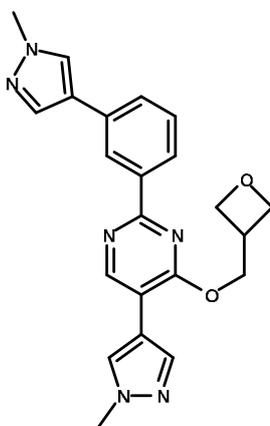
8



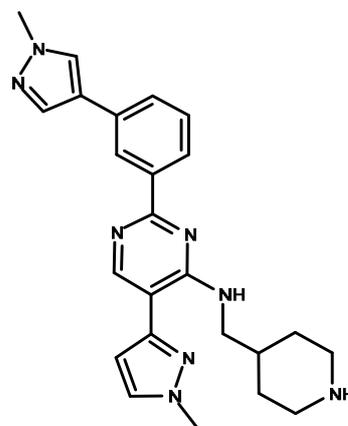
9



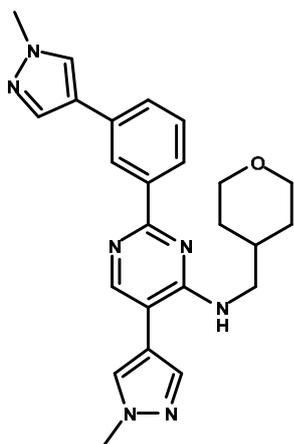
10



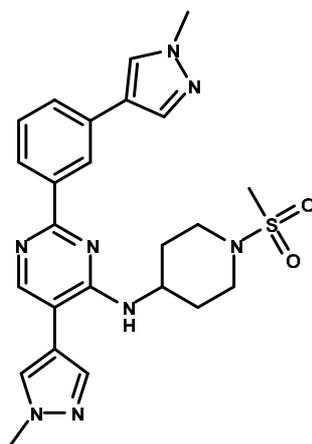
11



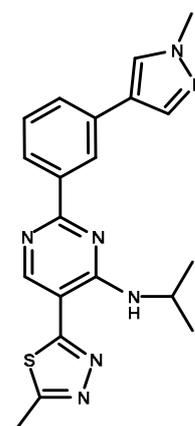
12



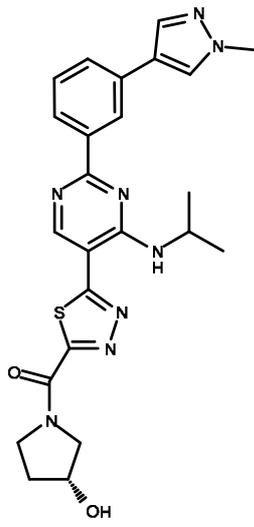
13



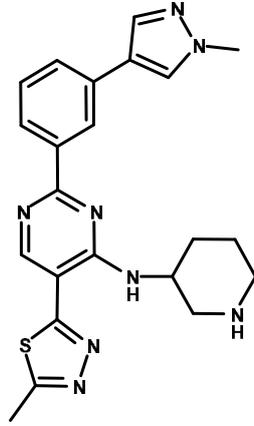
14



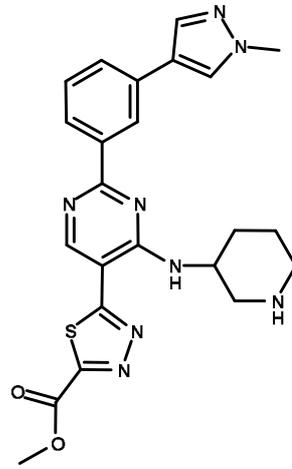
15



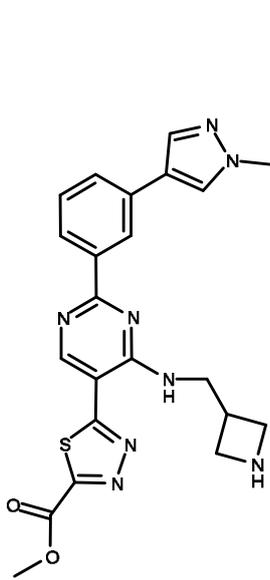
16



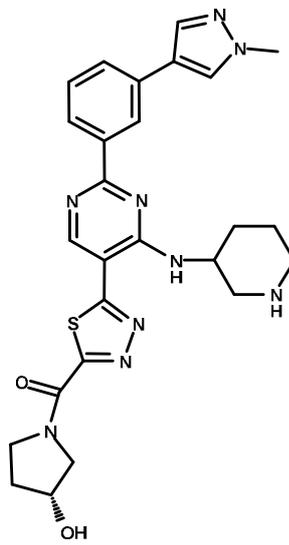
17



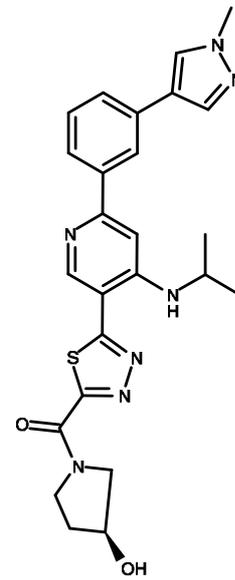
18



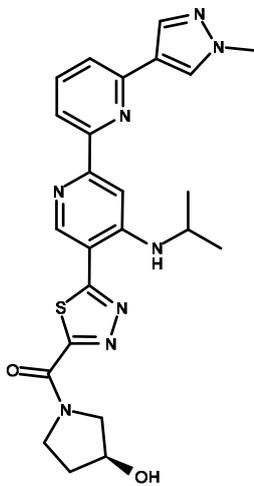
19



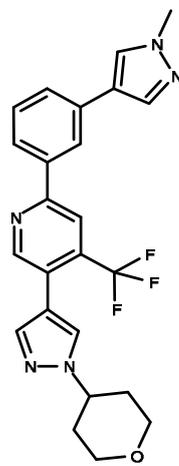
20



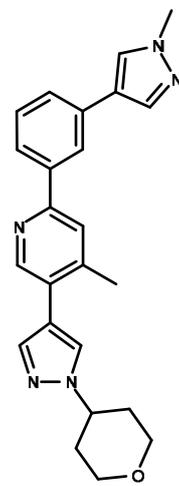
21



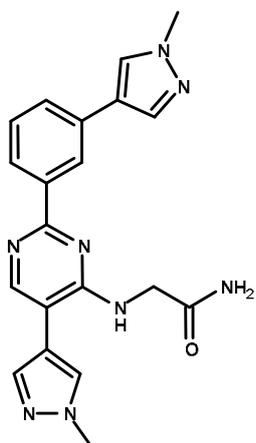
22



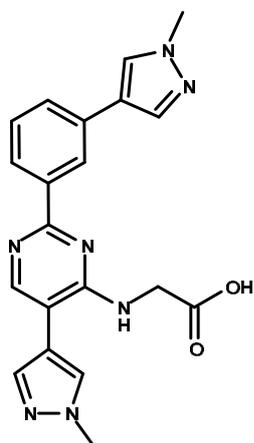
23



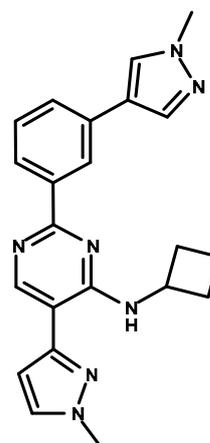
24



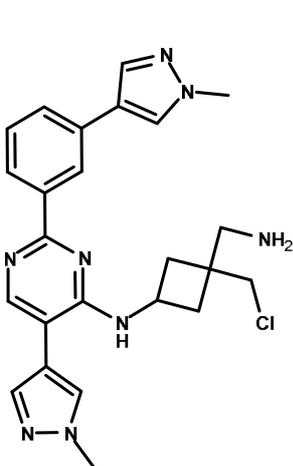
25



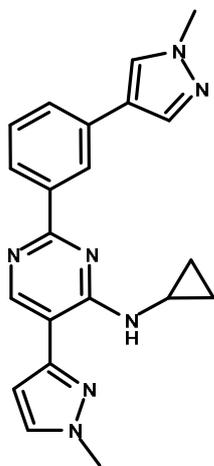
26



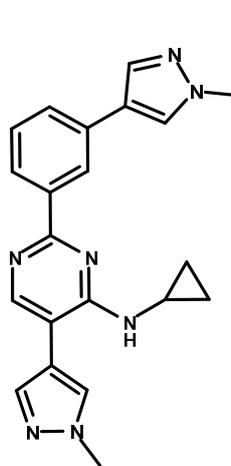
27



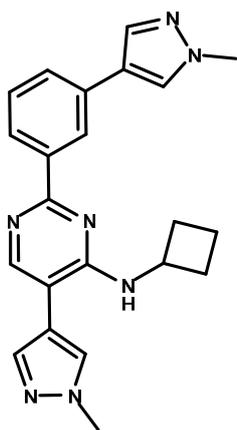
28



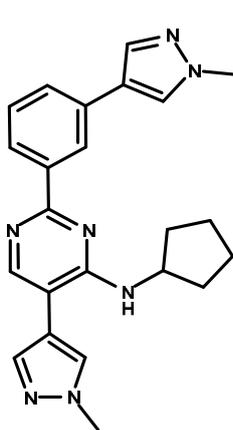
29



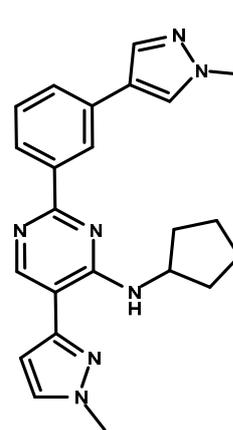
30



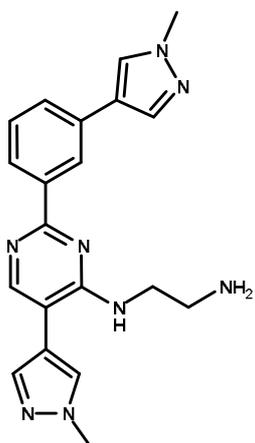
31



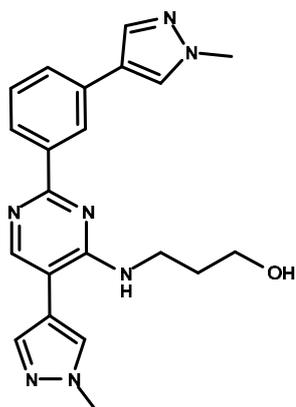
32



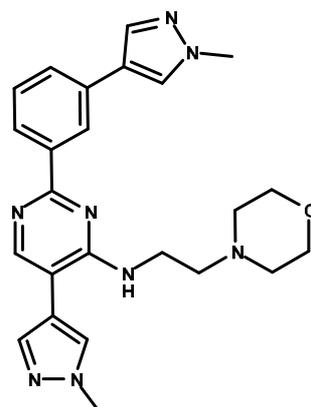
33



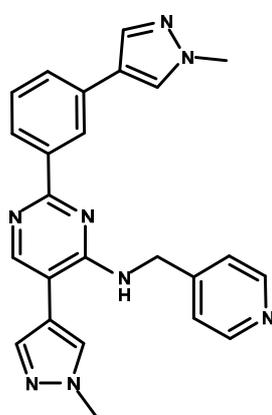
34



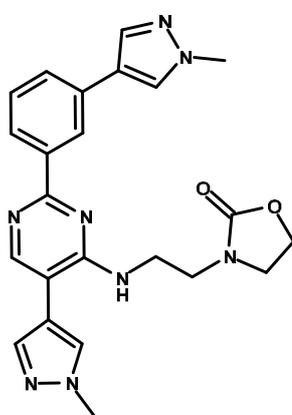
35



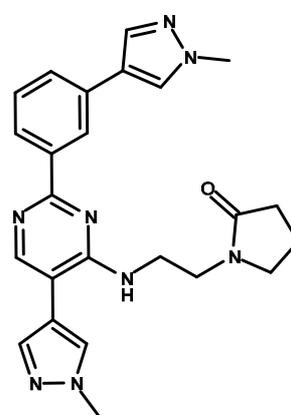
36



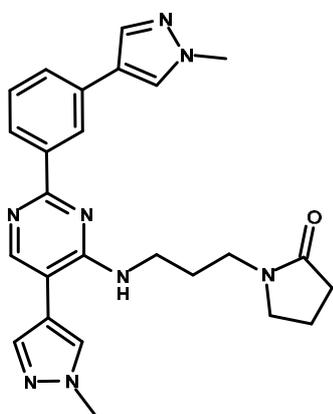
37



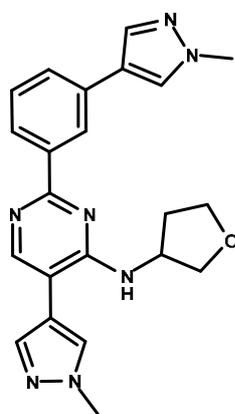
38



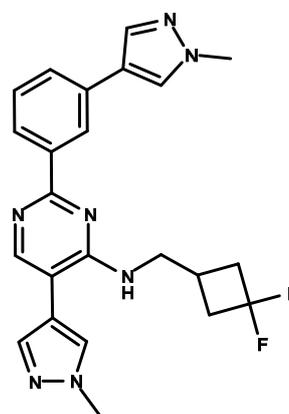
39



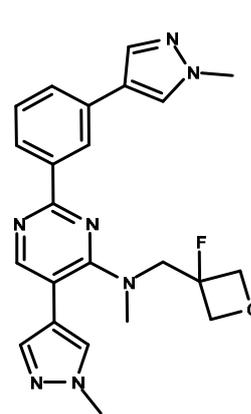
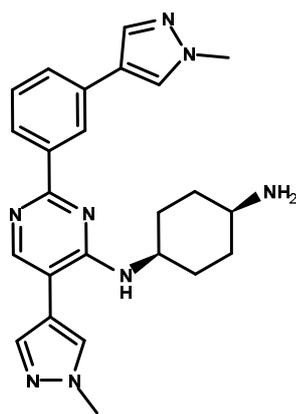
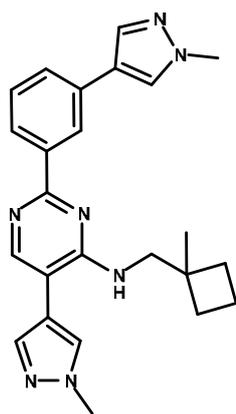
40

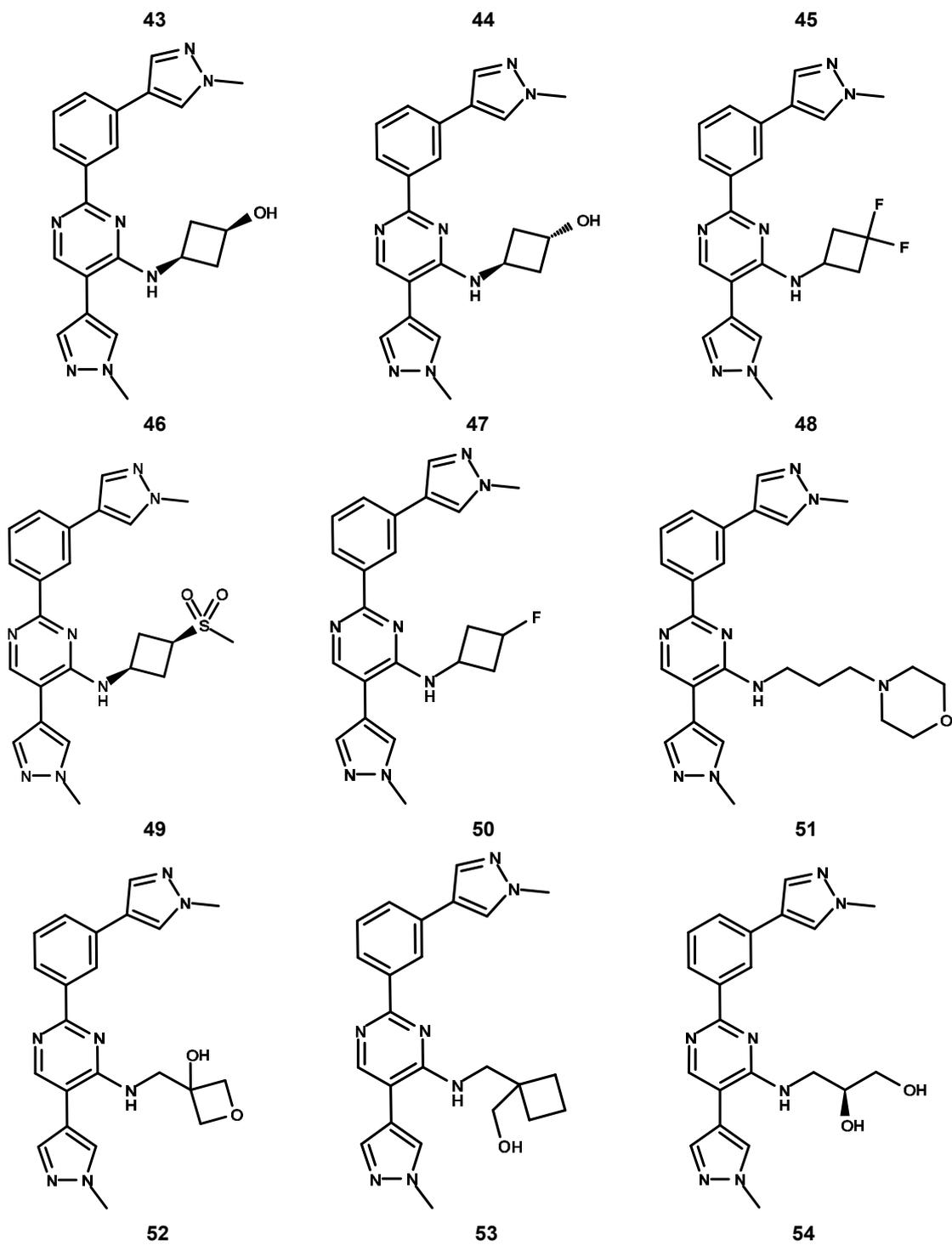


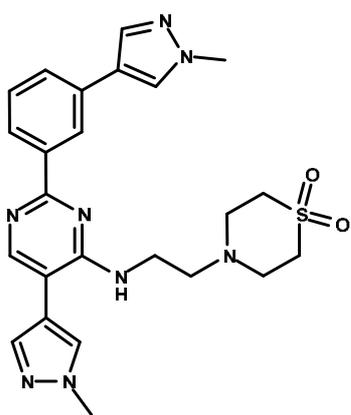
41



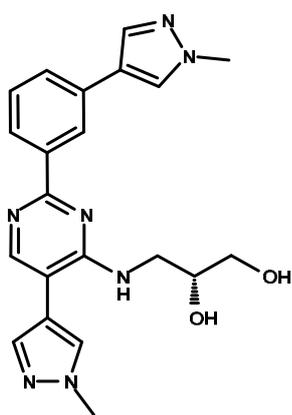
42



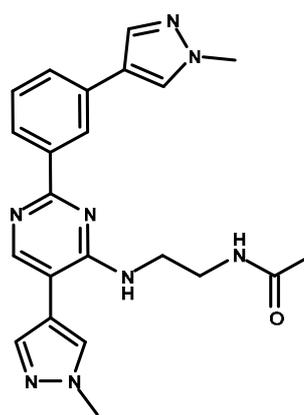




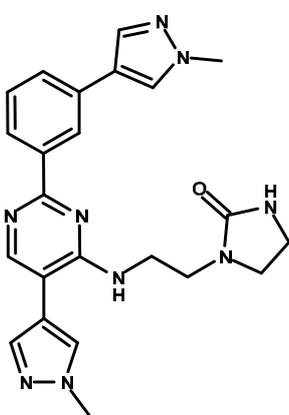
55



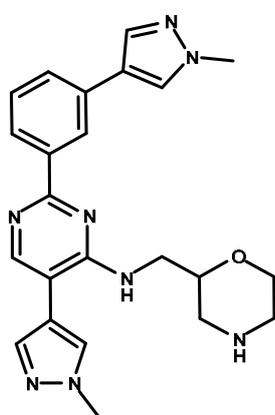
56



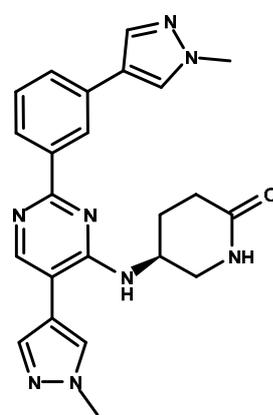
57



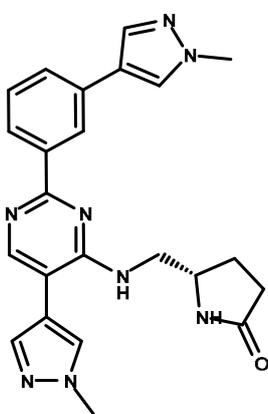
58



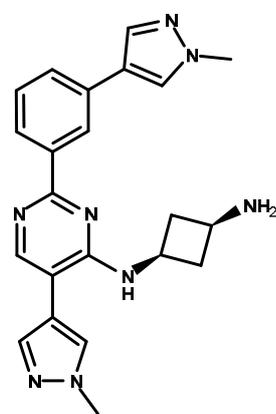
59



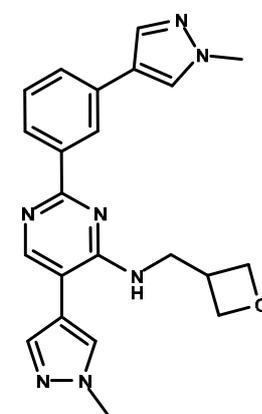
60



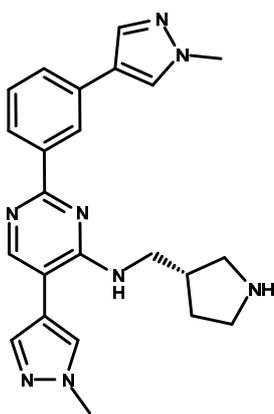
61



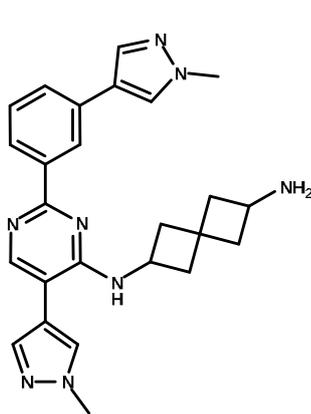
62



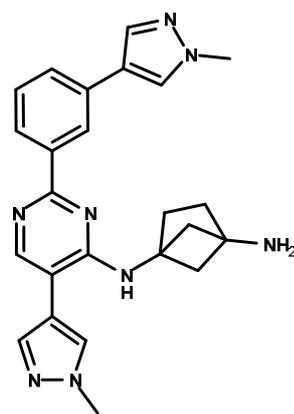
63



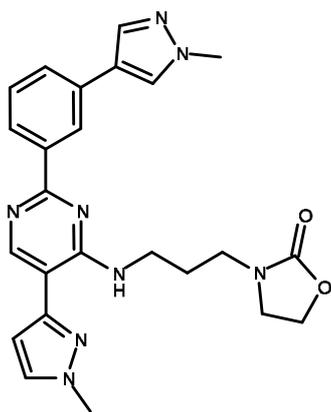
64



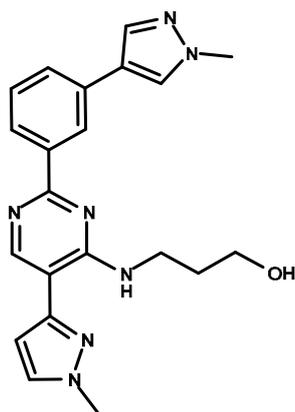
65



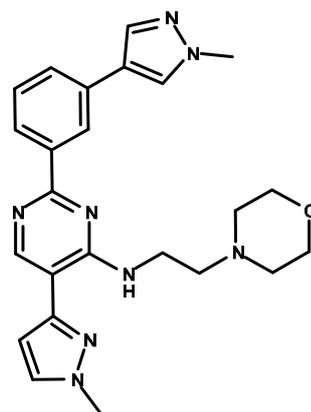
66



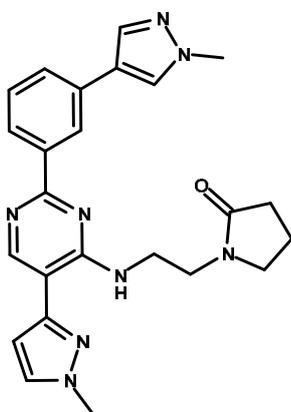
67



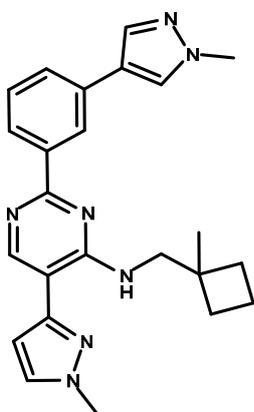
68



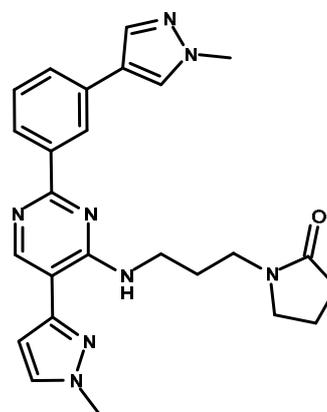
69



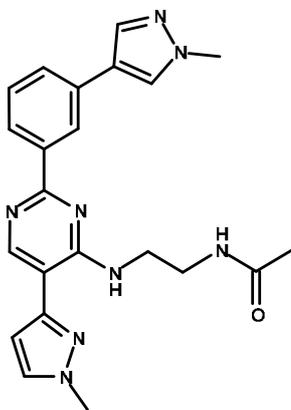
70



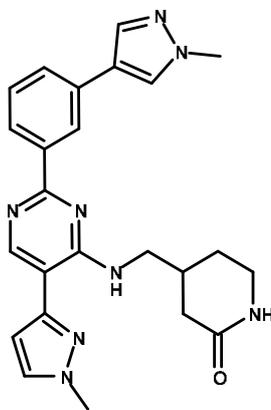
71



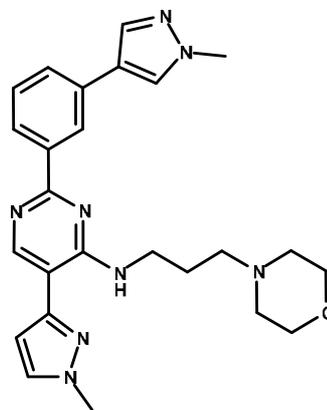
72



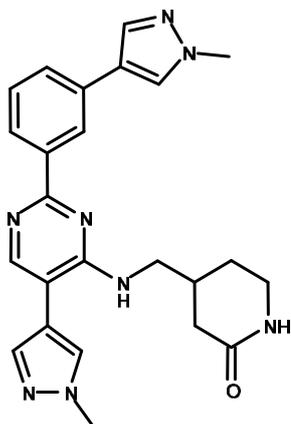
73



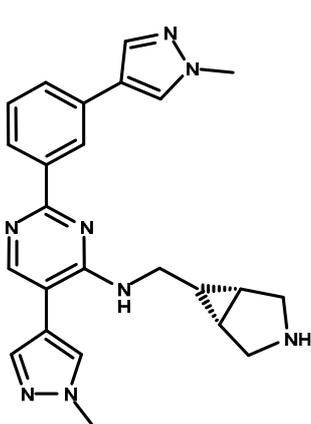
74



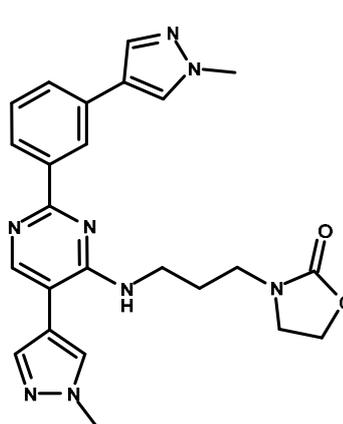
75



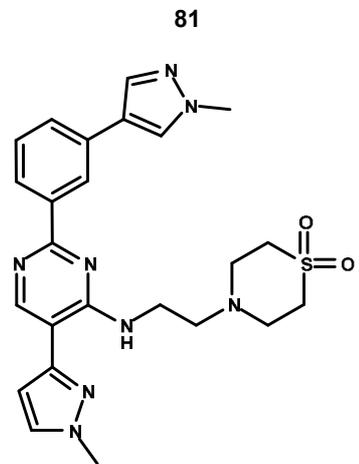
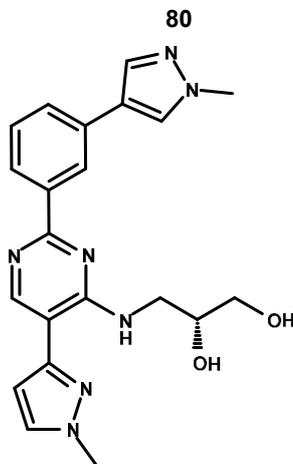
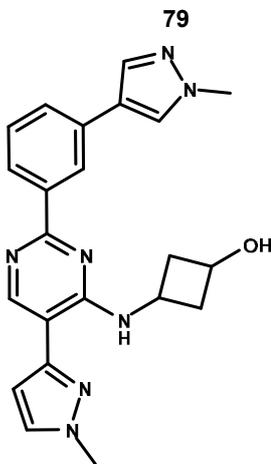
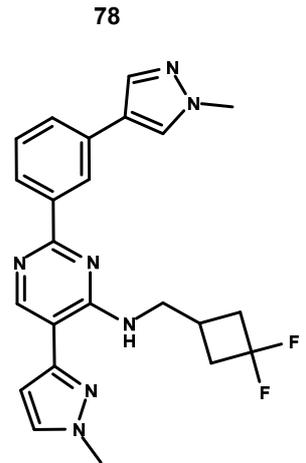
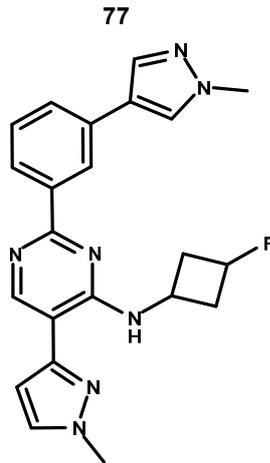
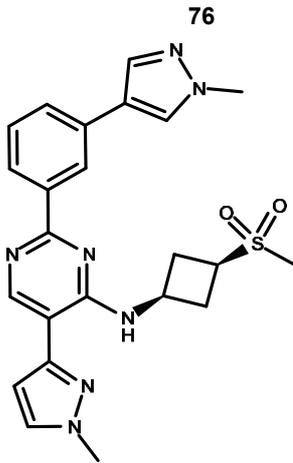
76



77



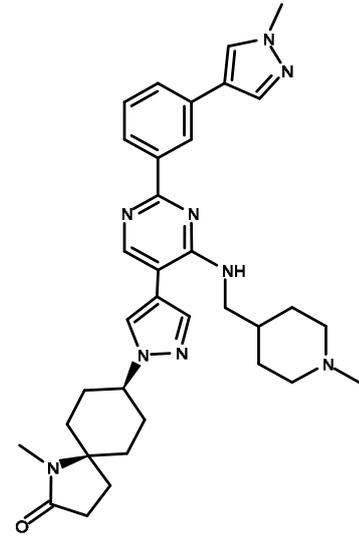
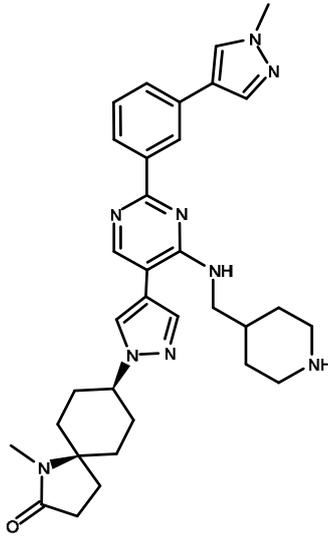
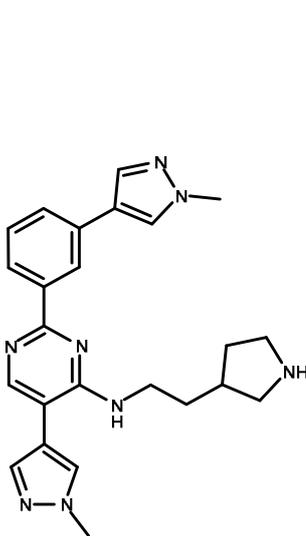
78



82

83

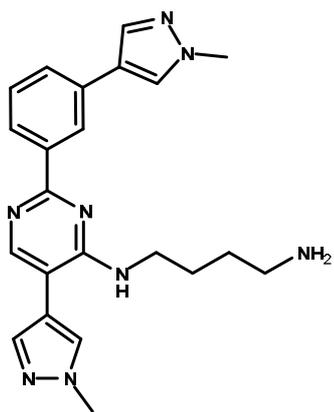
84



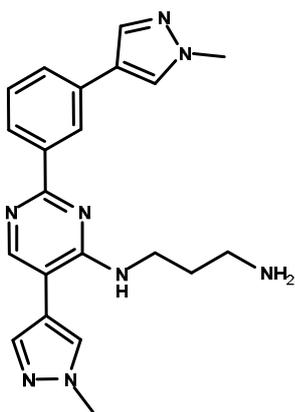
85

86

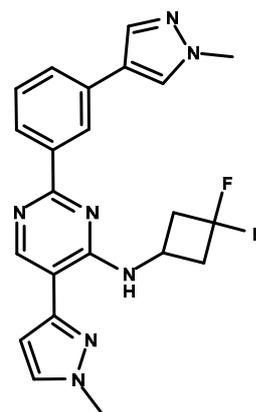
87



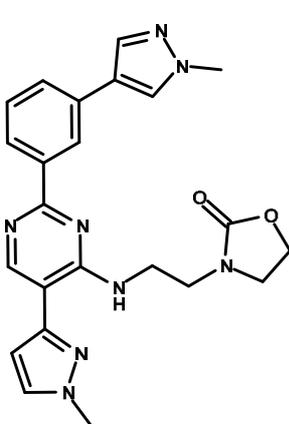
88



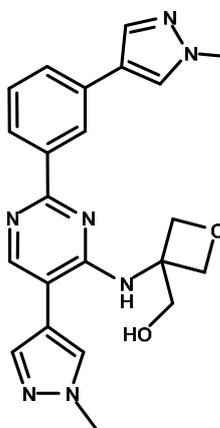
89



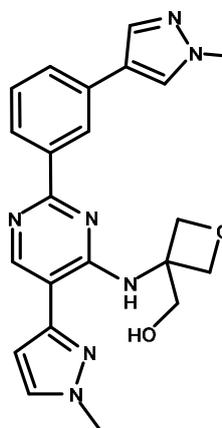
90



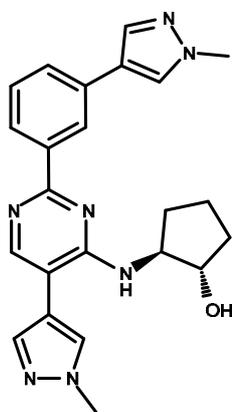
91



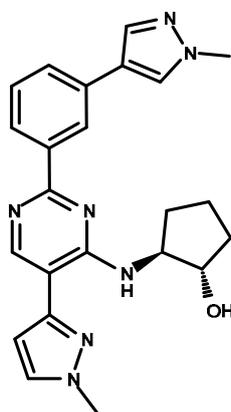
92



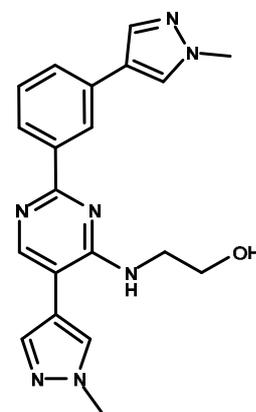
93



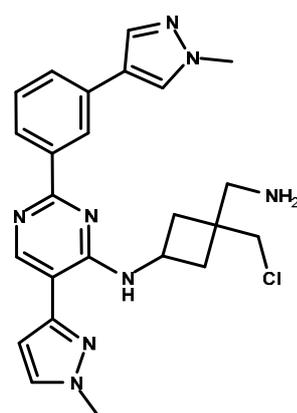
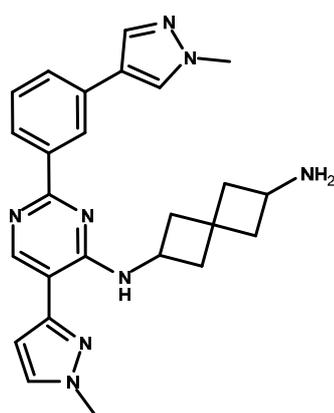
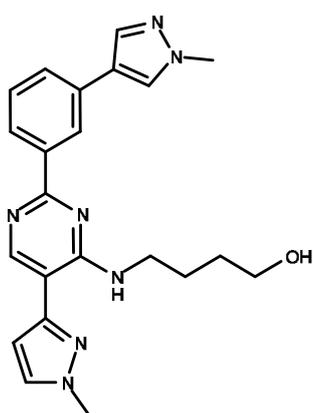
94

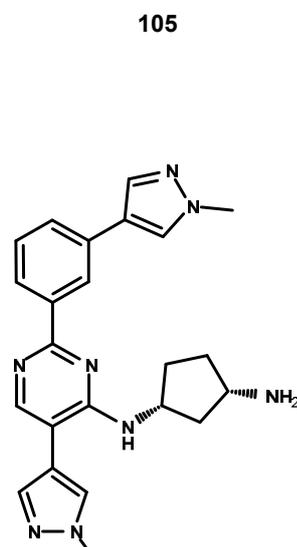
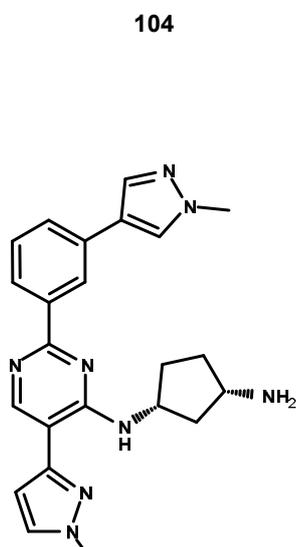
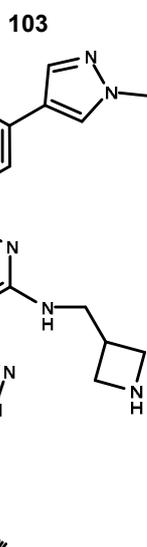
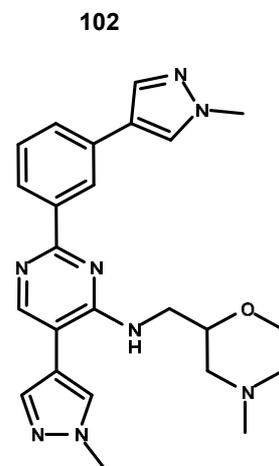
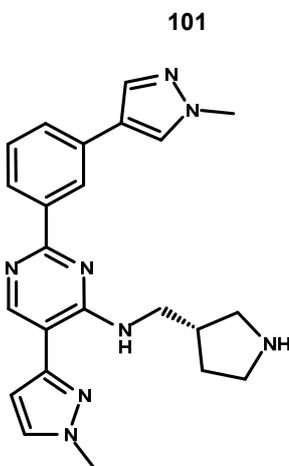
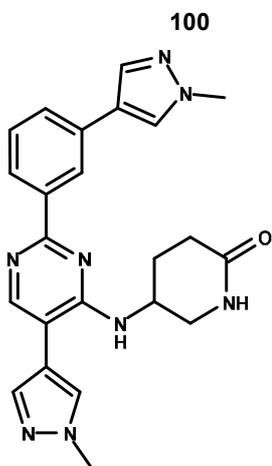
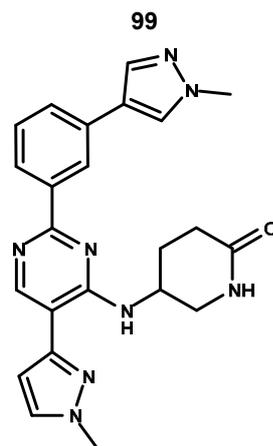
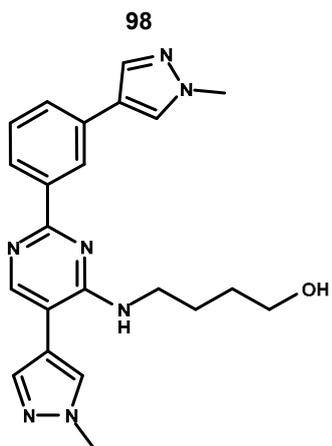
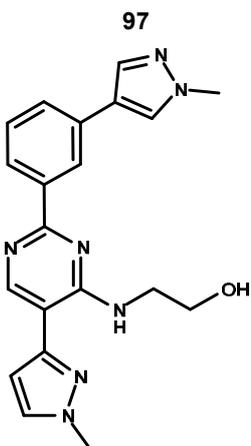


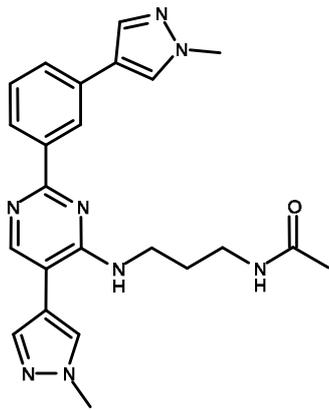
95



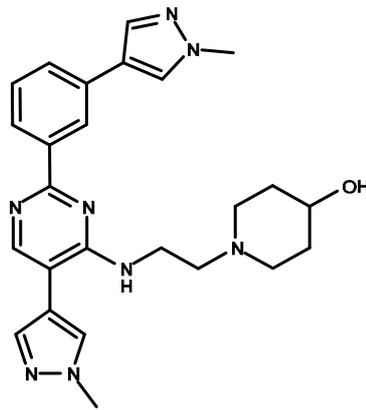
96



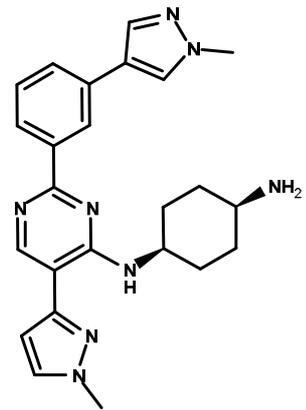




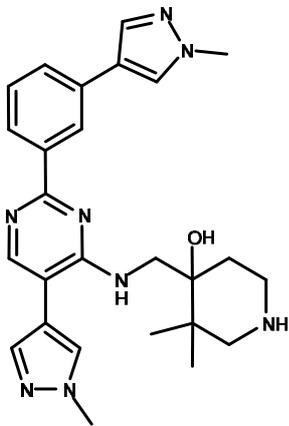
109



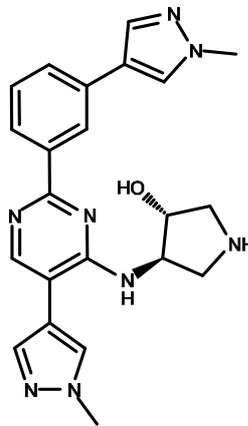
110



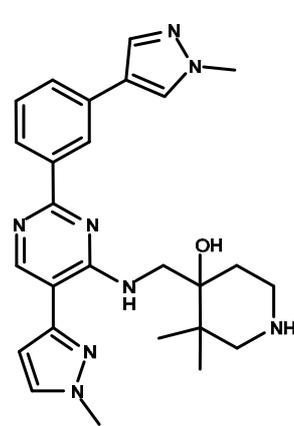
111



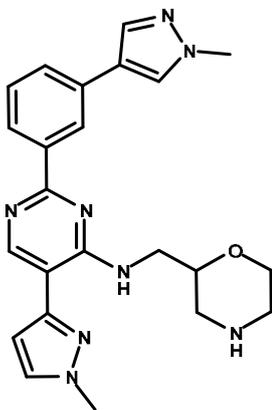
112



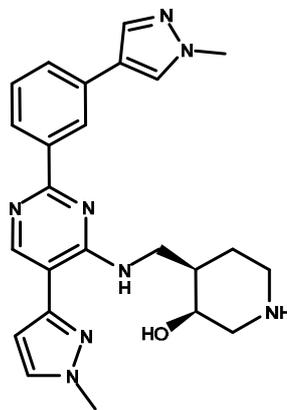
113



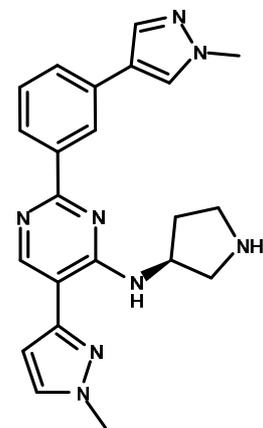
114



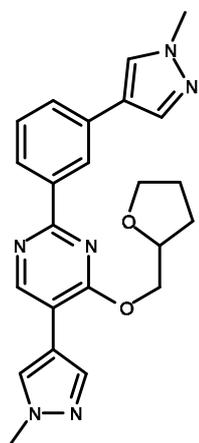
115



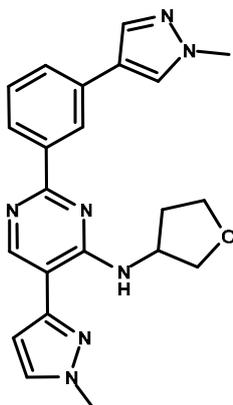
116



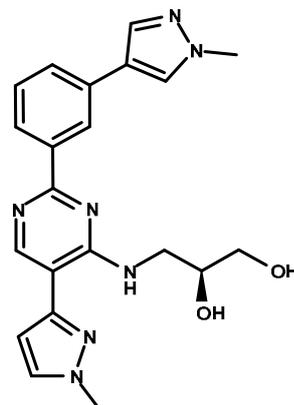
117



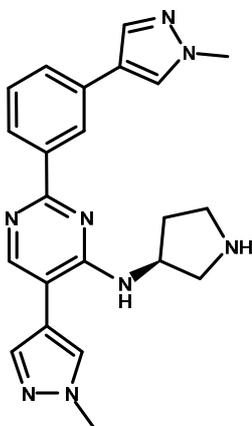
118



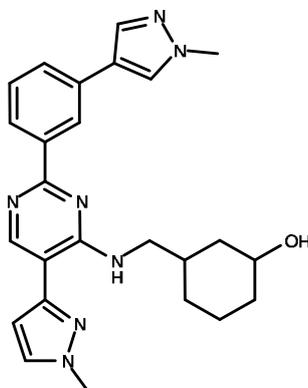
119



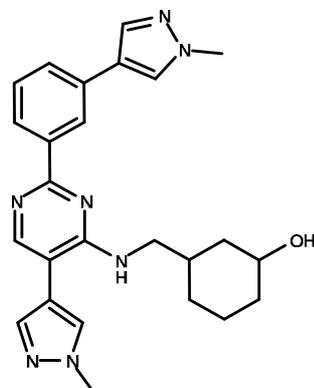
120



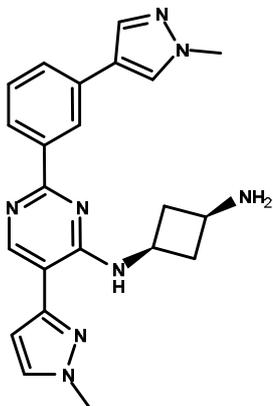
121



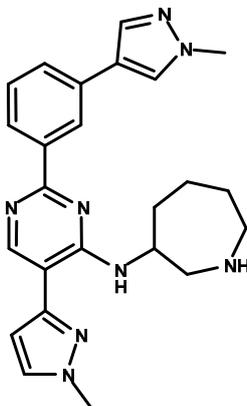
122



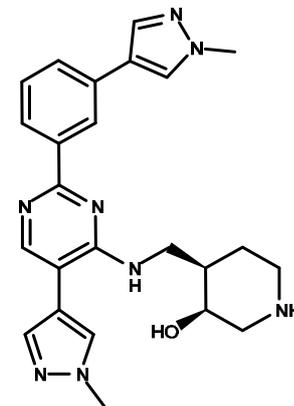
123



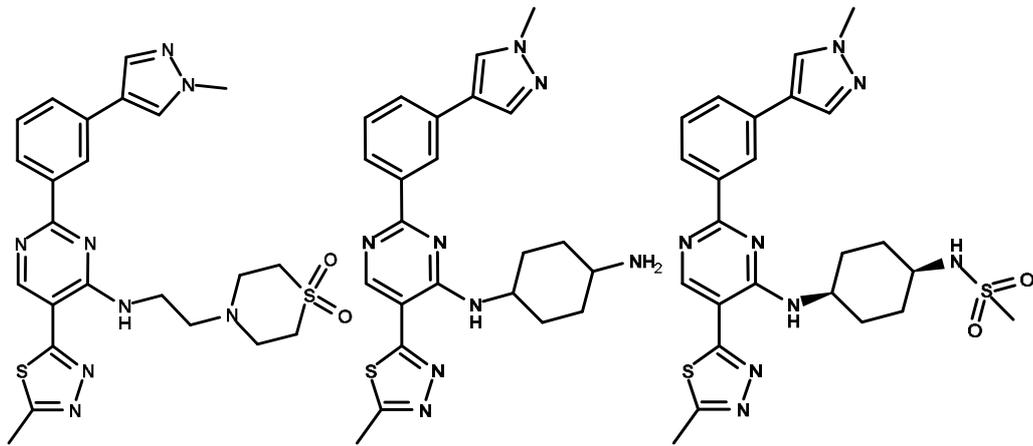
124



125



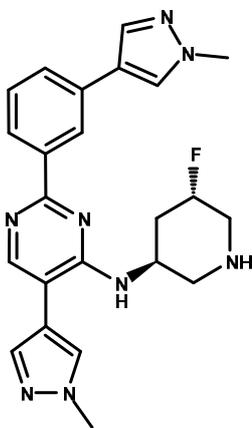
126



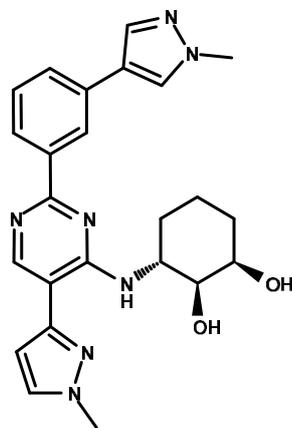
127

128

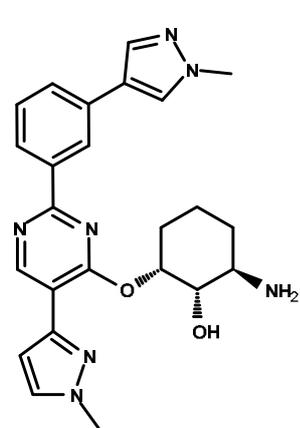
129



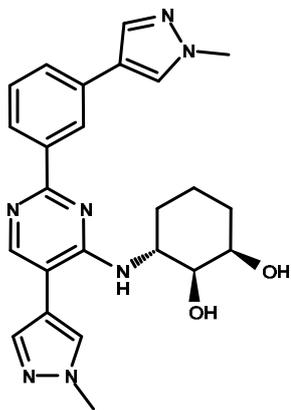
130



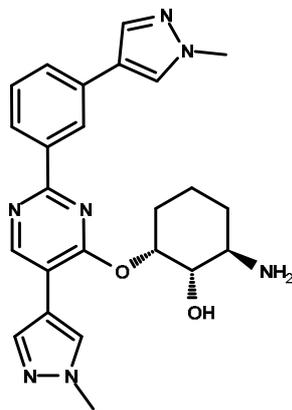
131



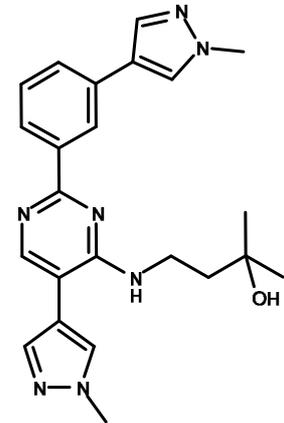
132



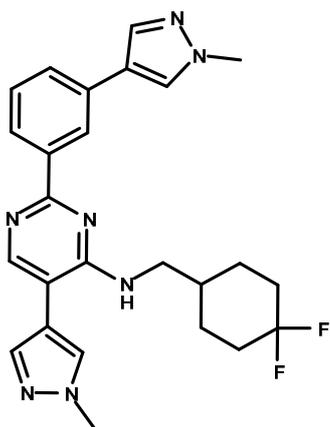
133



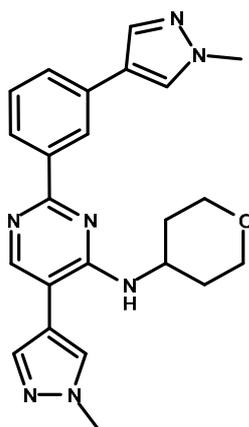
134



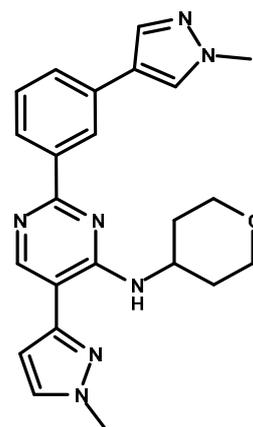
135



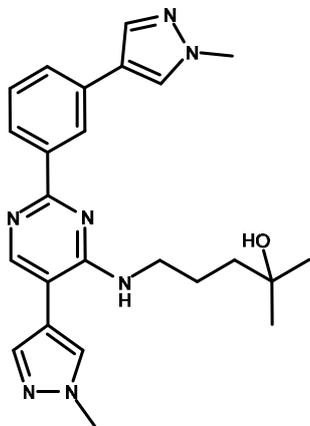
136



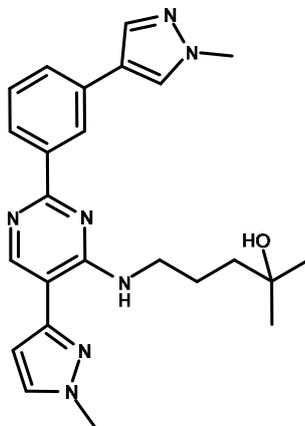
137



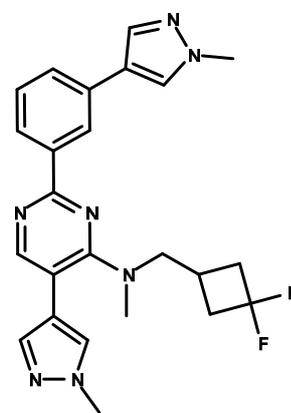
138



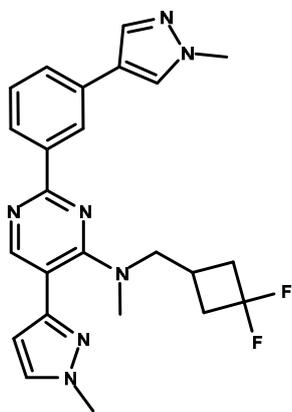
139



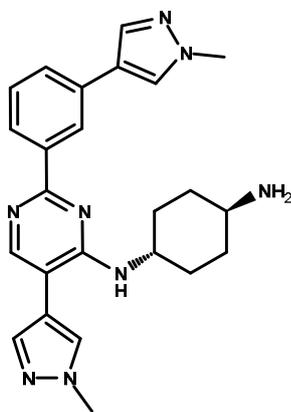
140



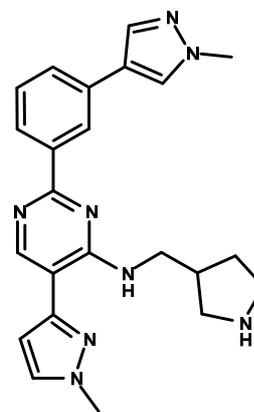
141



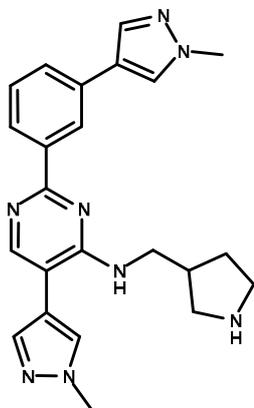
142



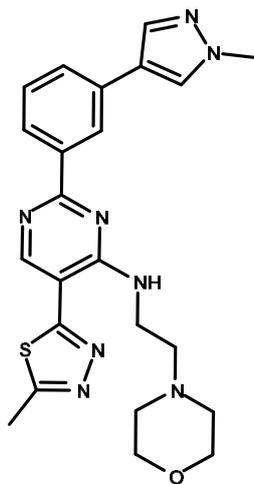
143



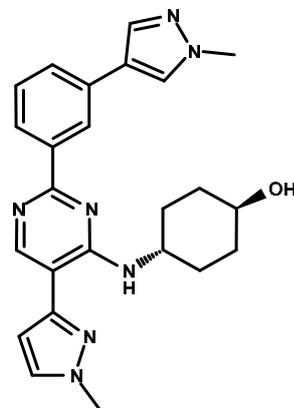
144



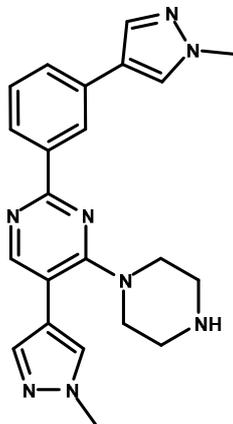
145



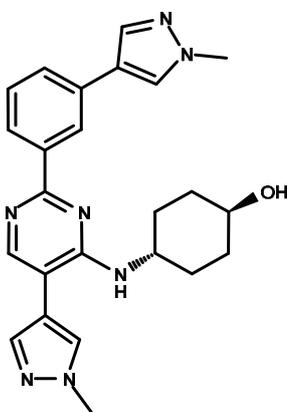
146



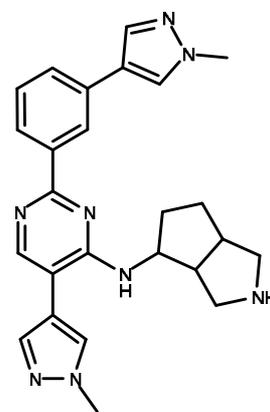
147



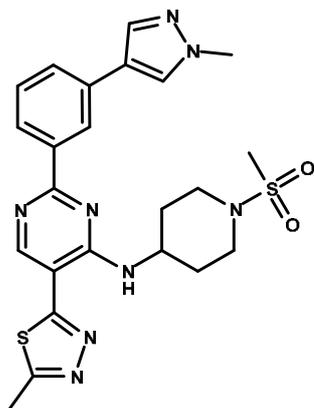
148



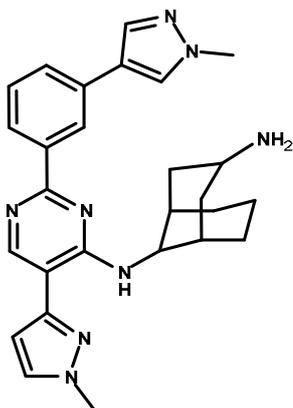
149



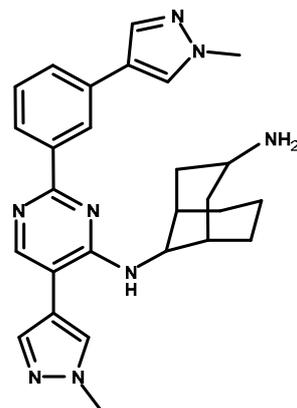
150



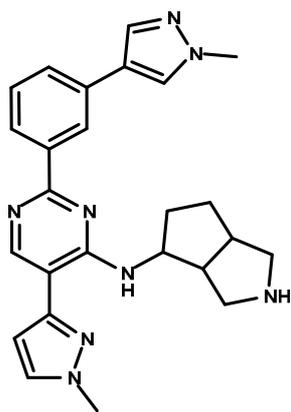
151



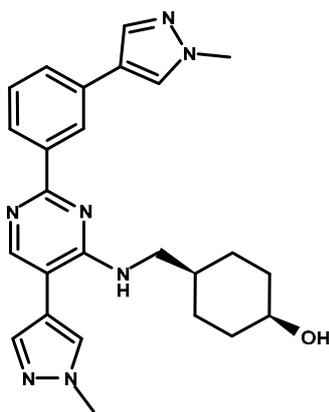
152



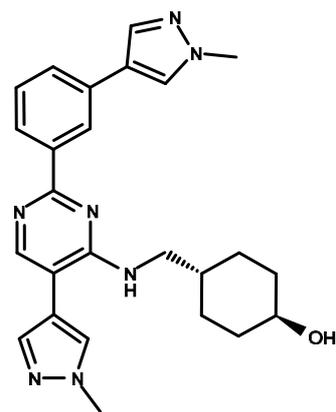
153



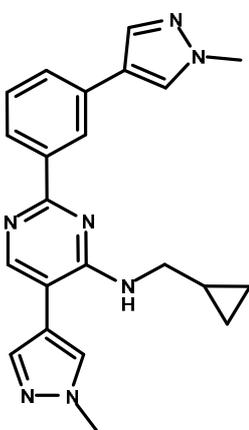
154



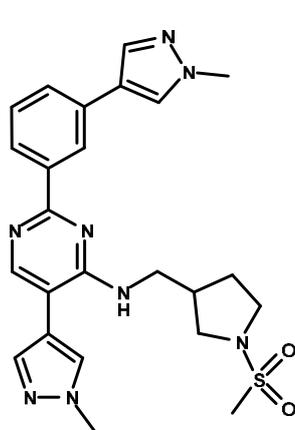
155



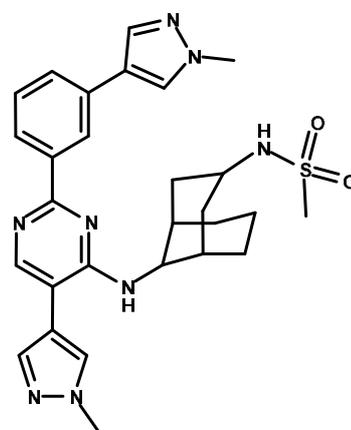
156



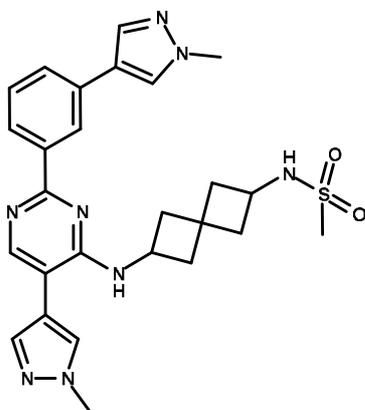
157



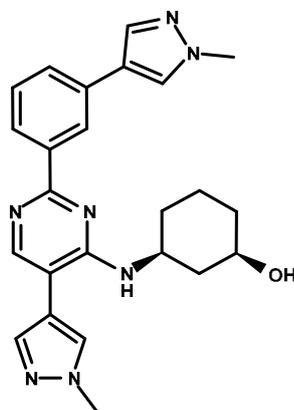
158



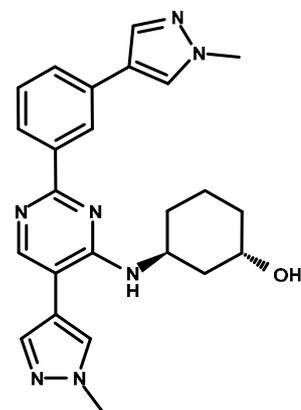
159



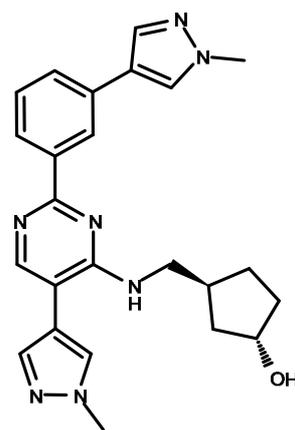
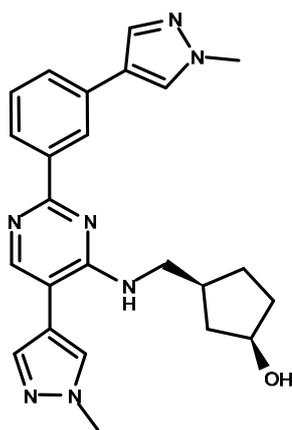
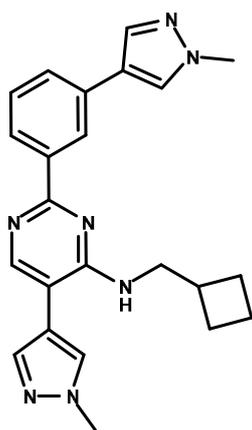
160



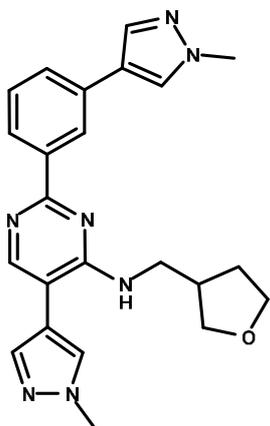
161



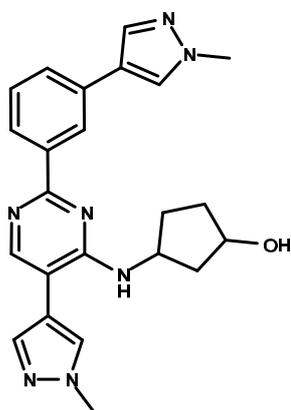
162



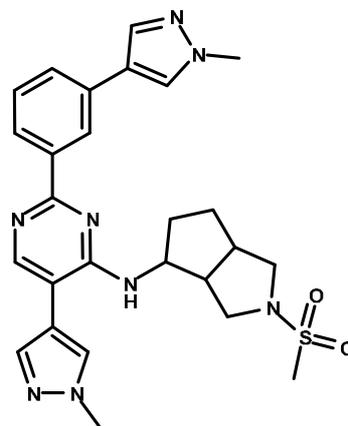
163



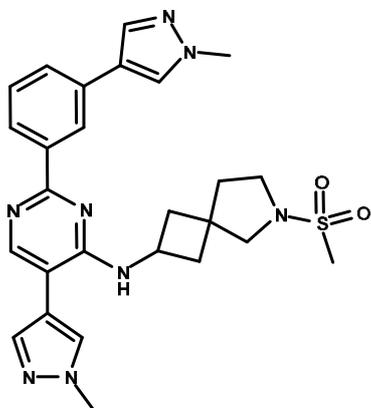
164



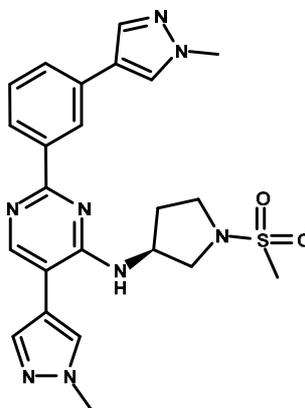
165



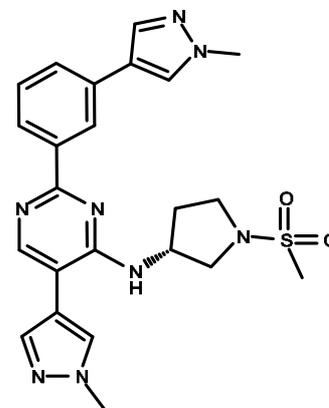
166



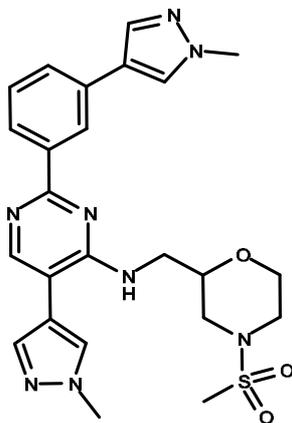
167



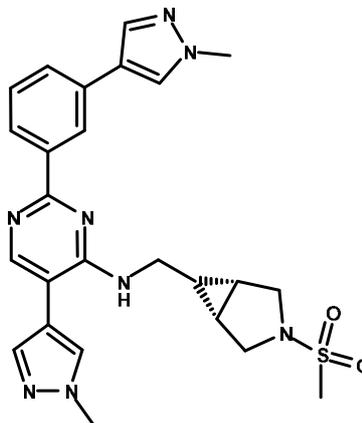
168



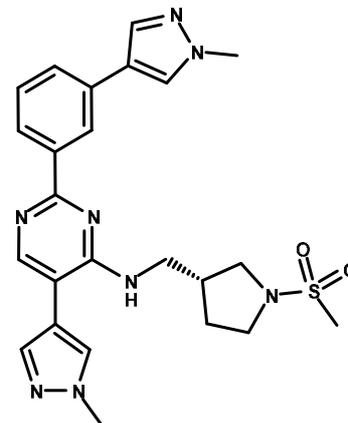
169



170



171



172

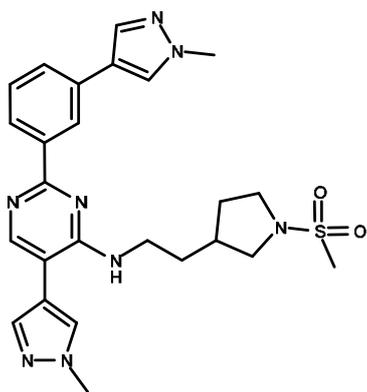


173

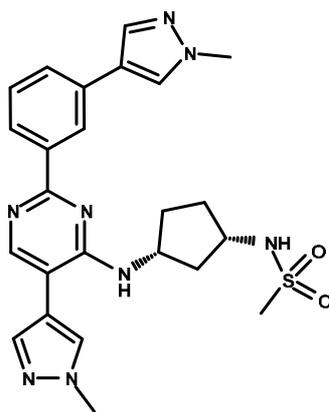


174

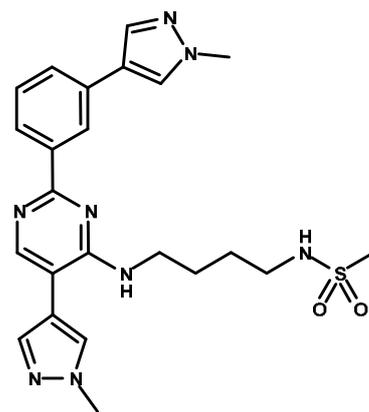




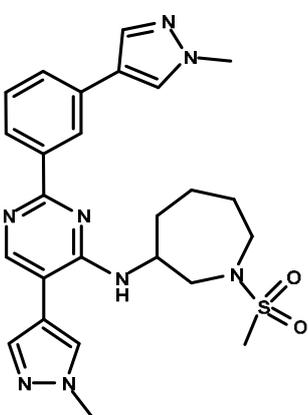
175



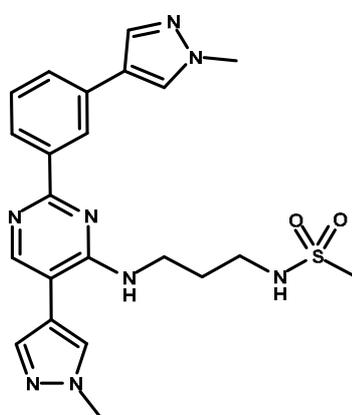
176



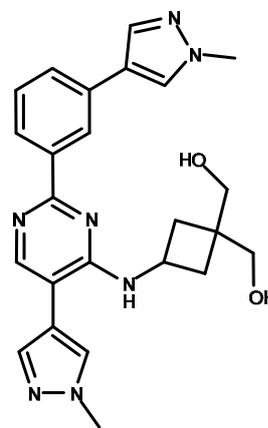
177



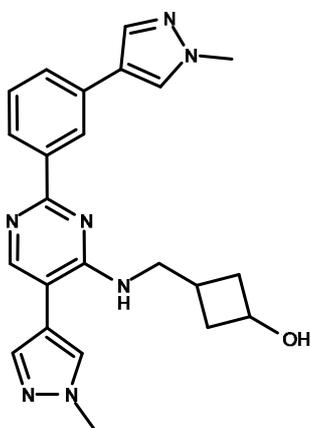
178



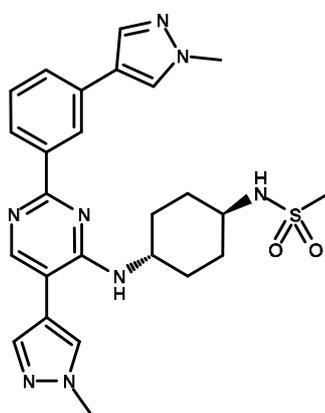
179



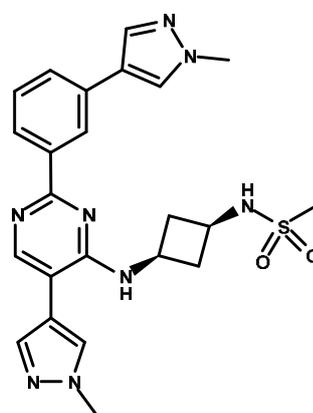
180



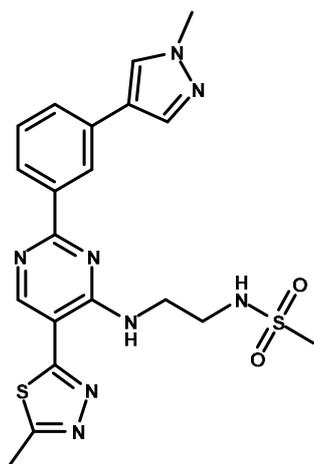
181



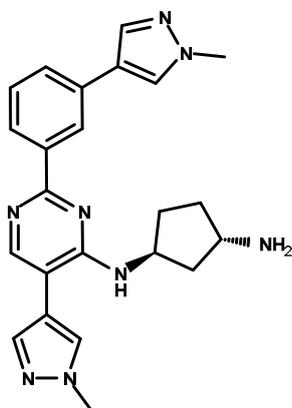
182



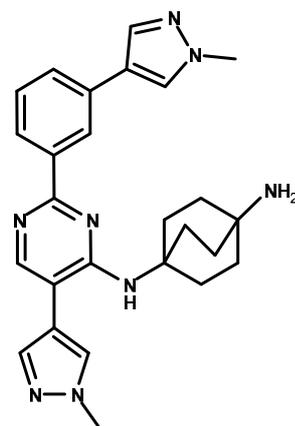
183



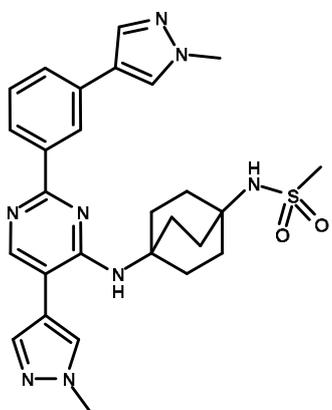
184



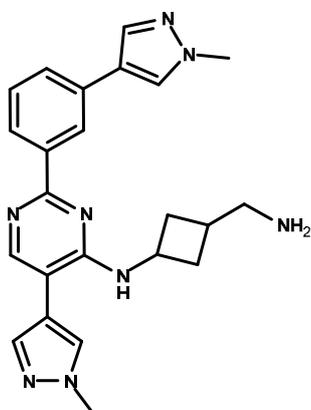
185



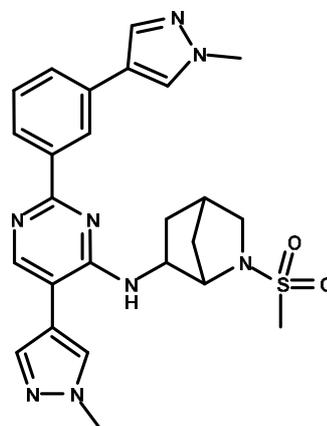
186



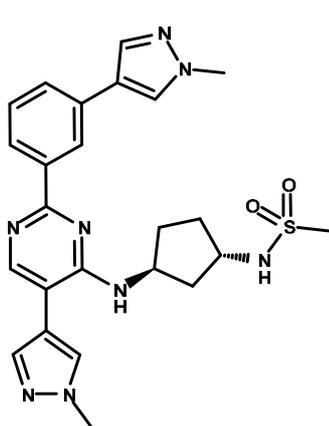
187



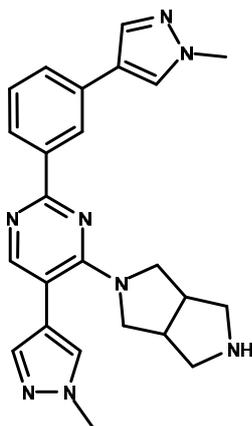
188



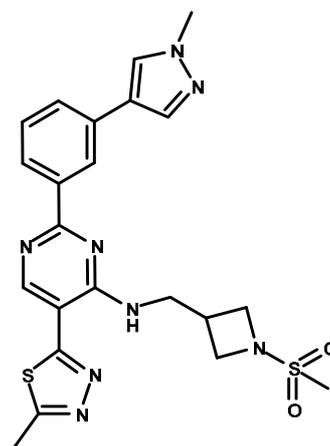
189



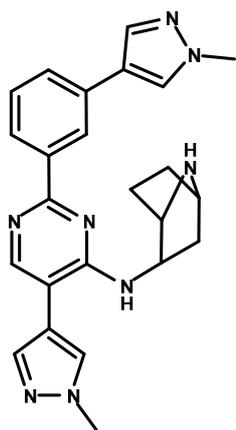
190



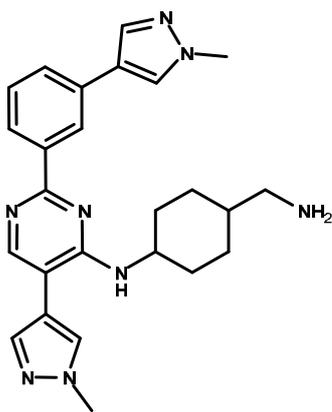
191



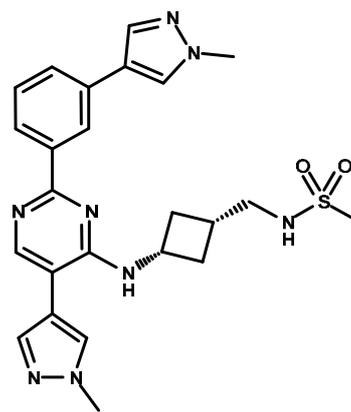
192



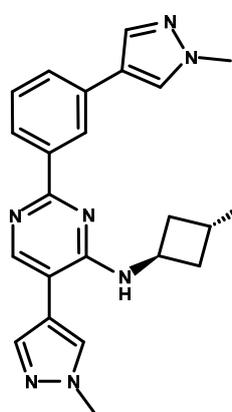
193



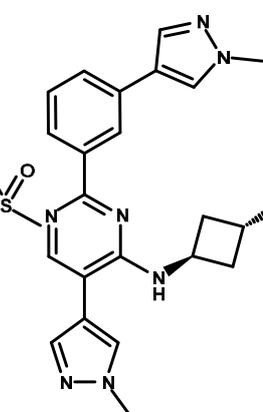
194



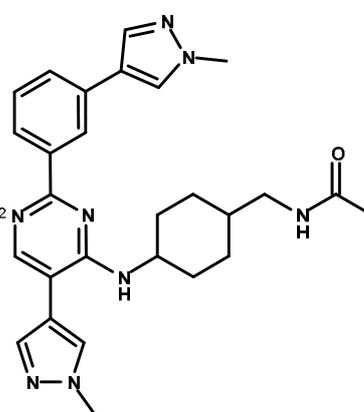
195



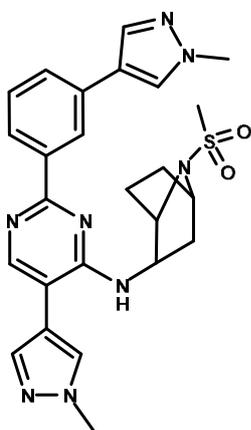
196



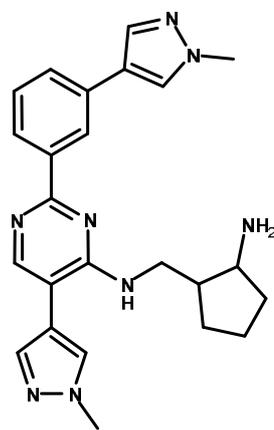
197



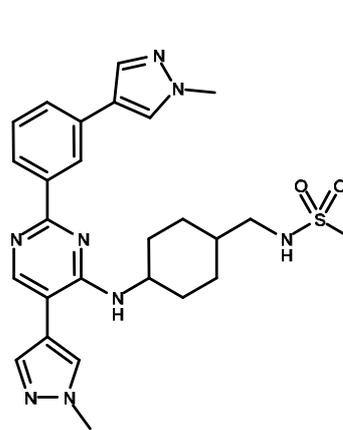
198



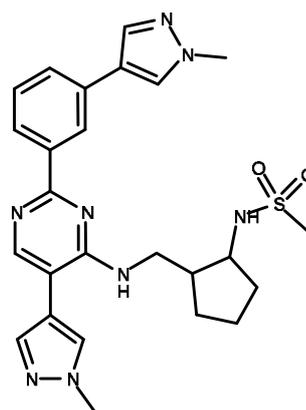
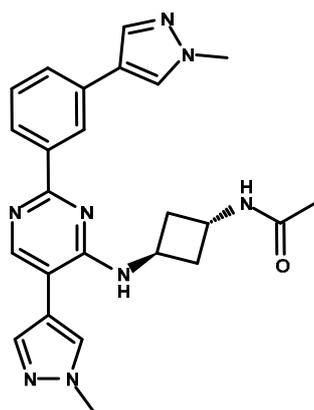
199



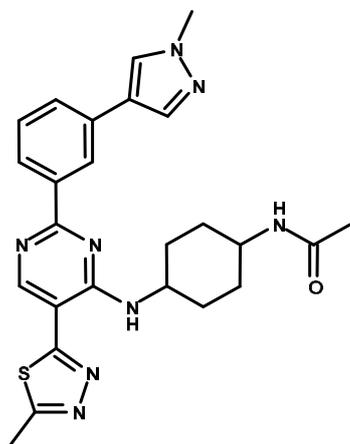
200



201

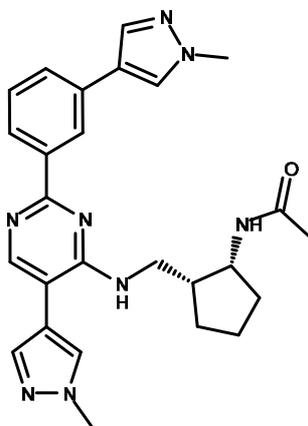


202

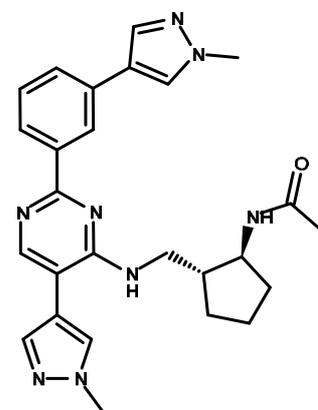


205

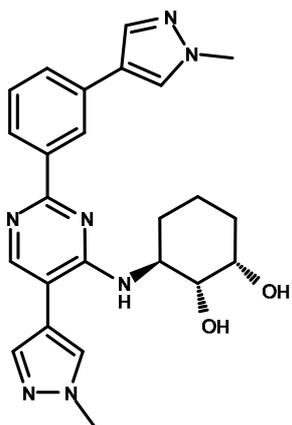
203



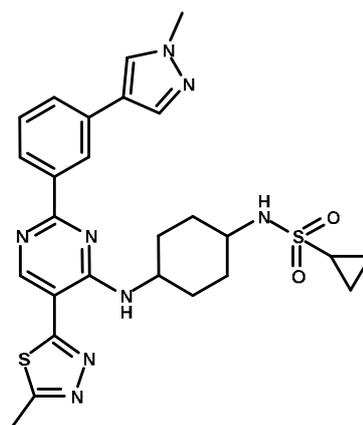
206



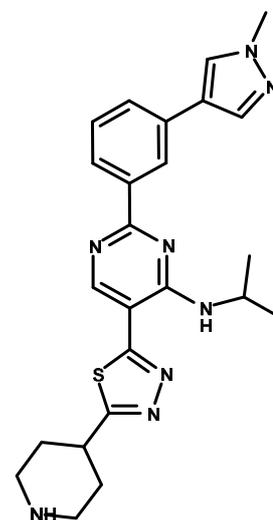
207



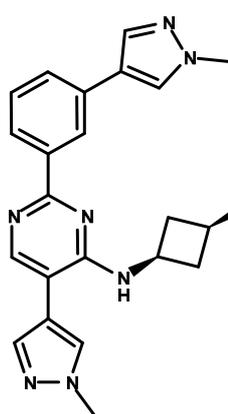
208



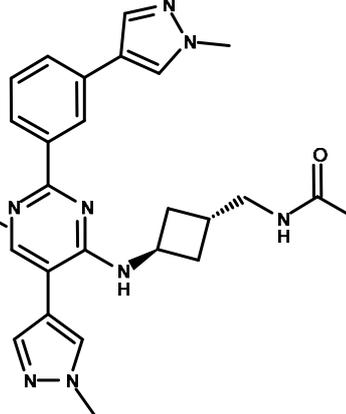
209



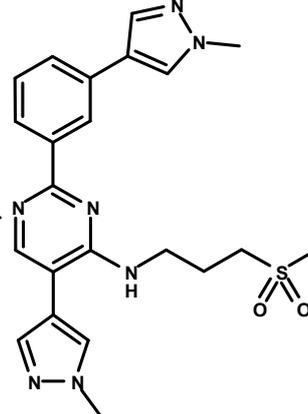
210



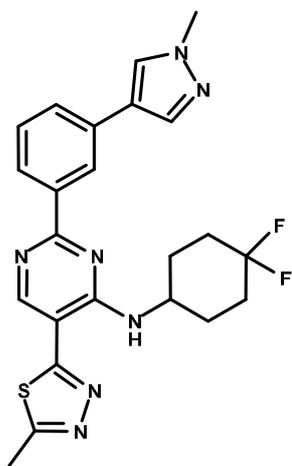
211



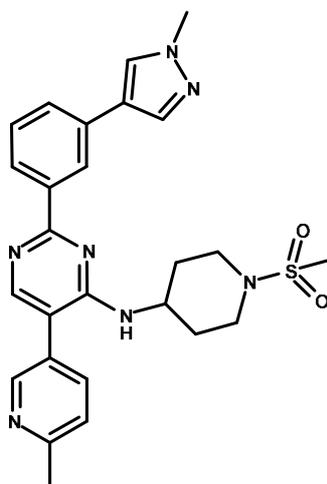
212



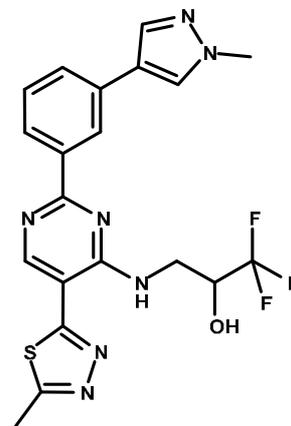
213



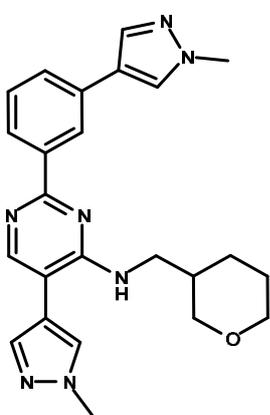
214



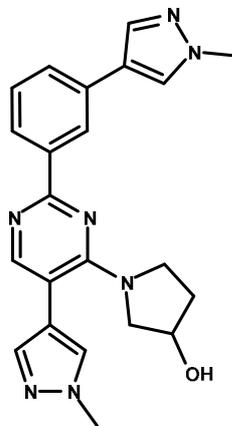
215



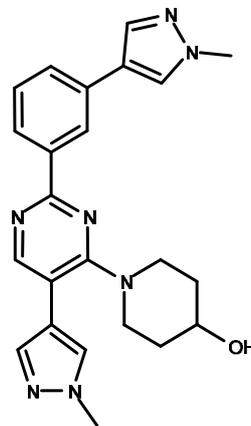
216



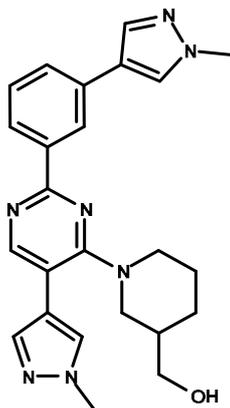
217



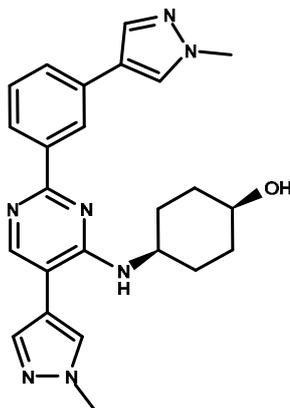
218



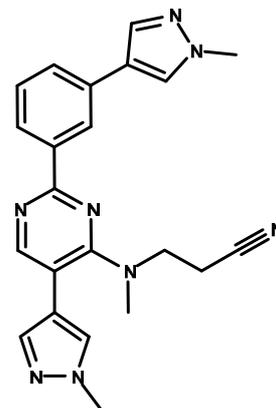
219



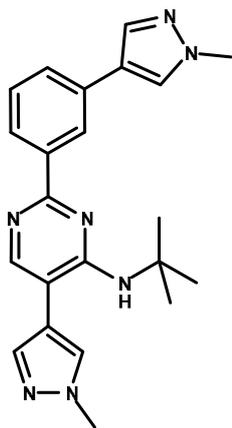
220



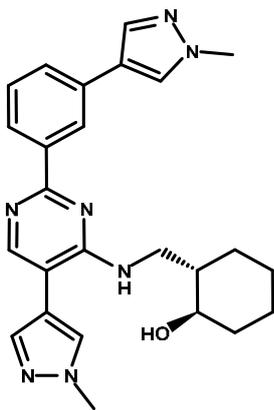
221



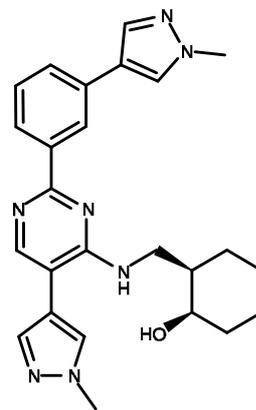
222



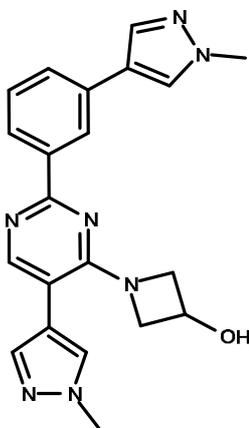
223



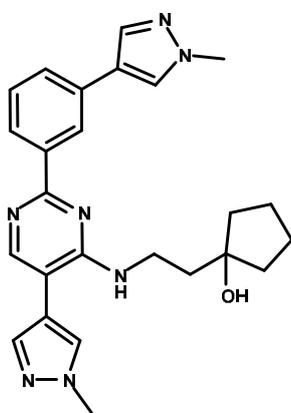
224



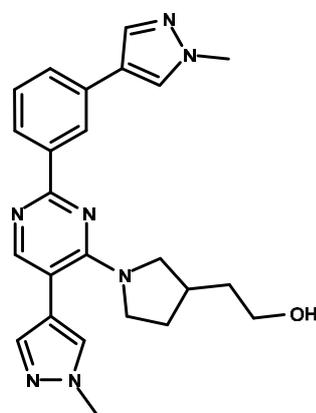
225



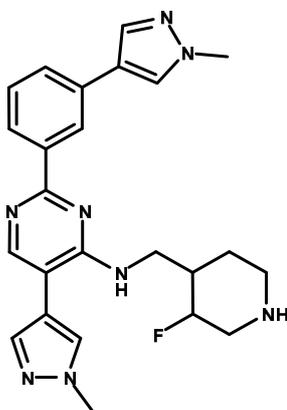
226



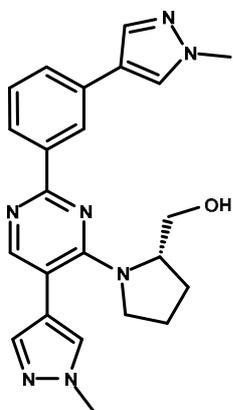
227



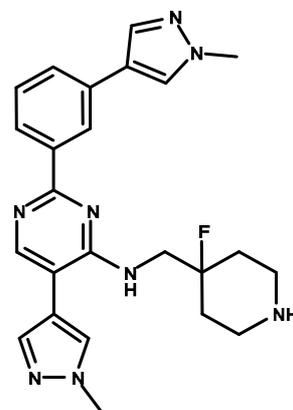
228



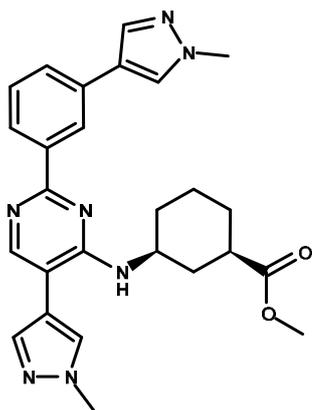
229



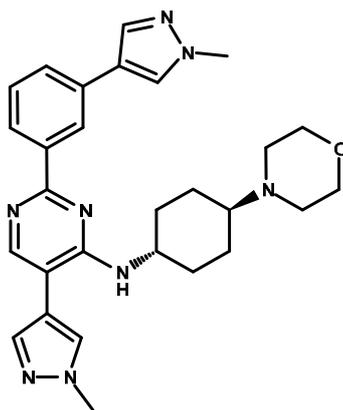
230



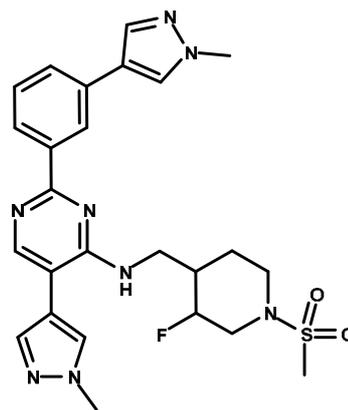
231



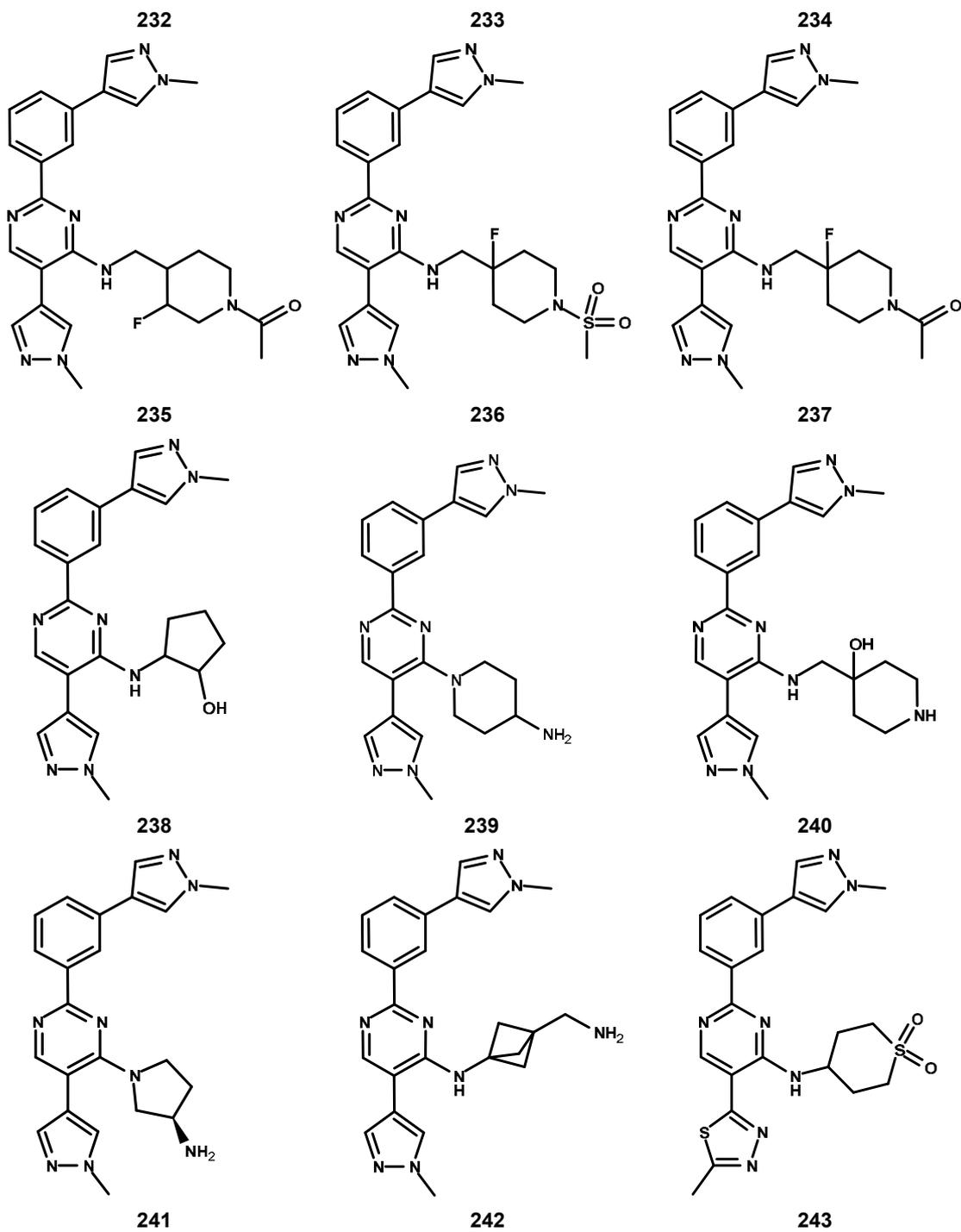
229

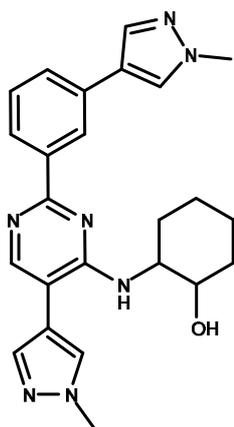


230

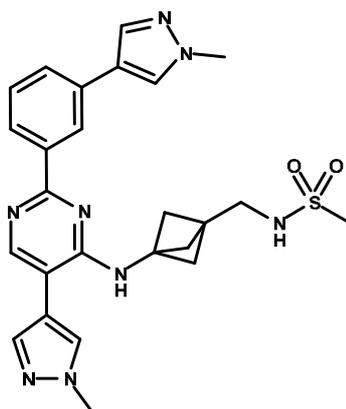


231

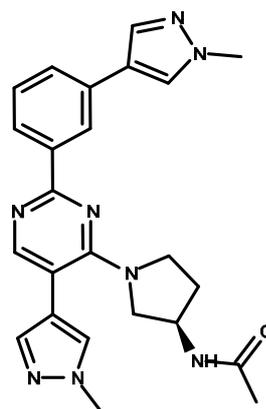




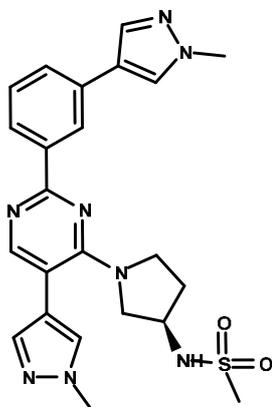
244



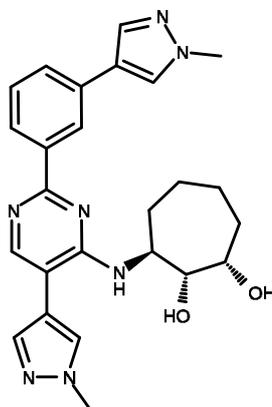
245



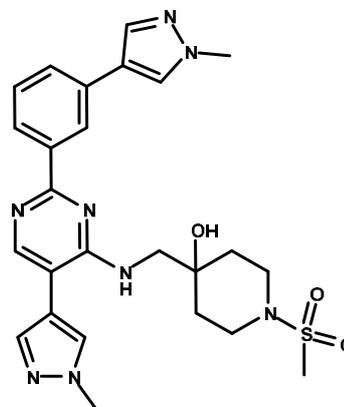
246



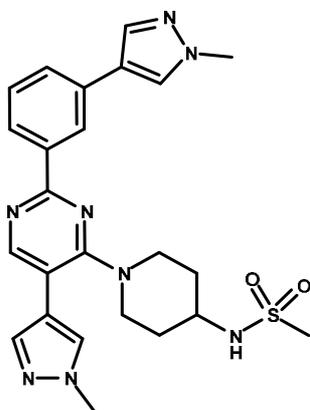
247



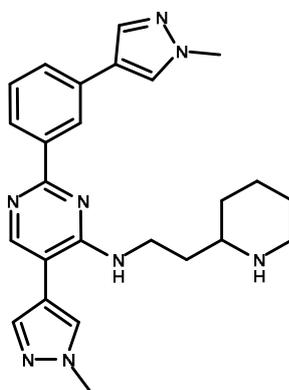
248



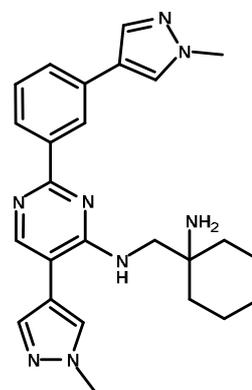
249



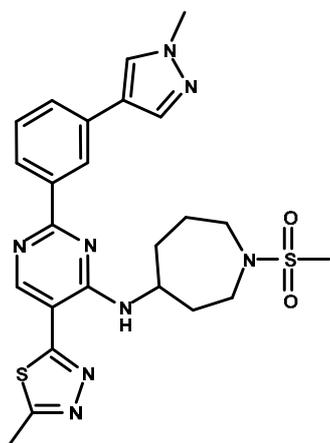
250



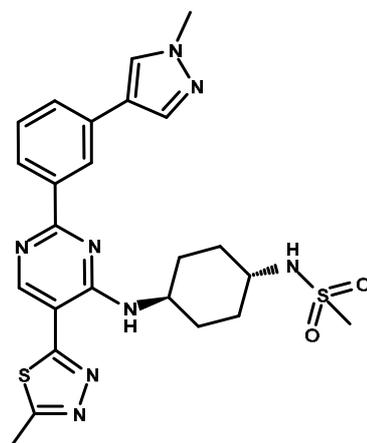
251



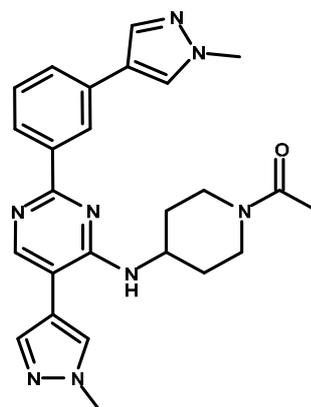
252



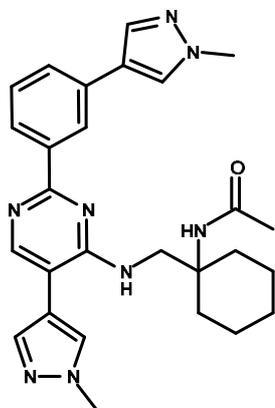
253



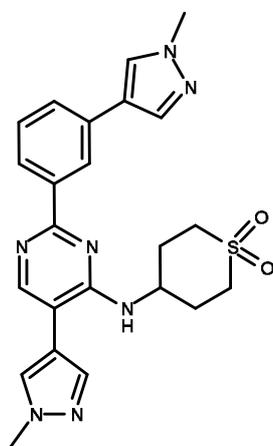
254



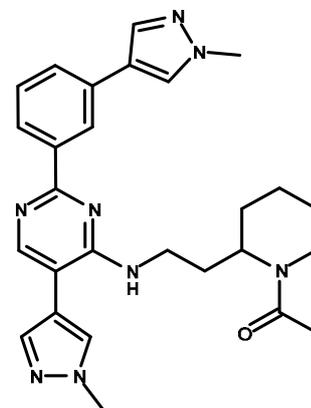
255



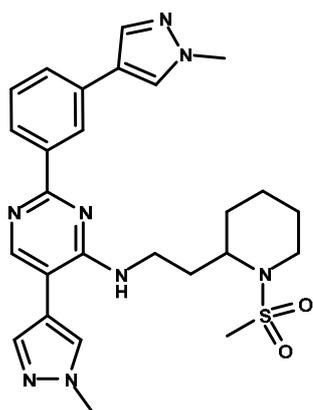
256



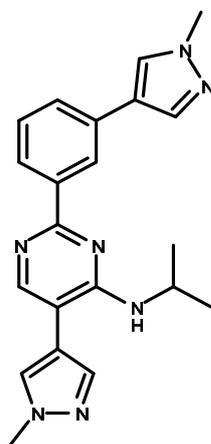
257



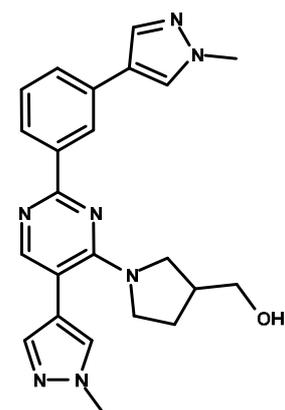
258



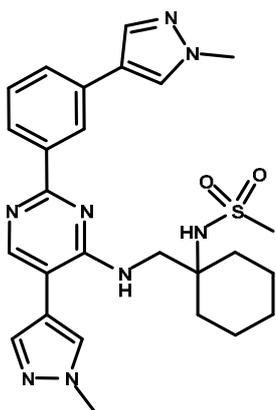
259



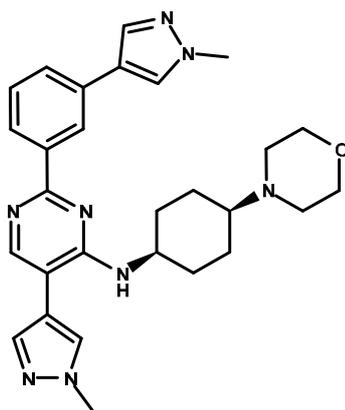
260



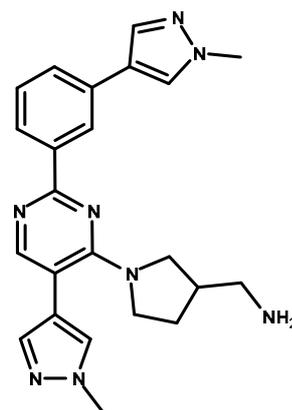
261



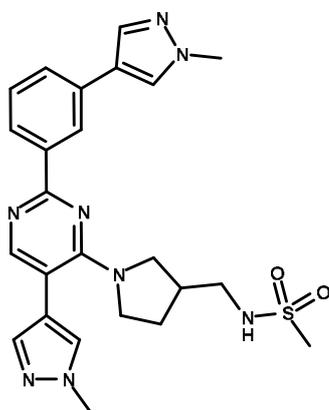
262



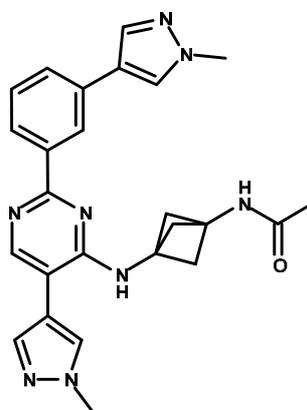
263



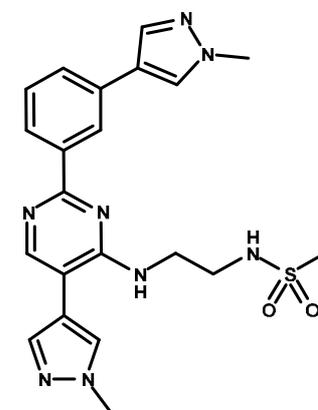
264



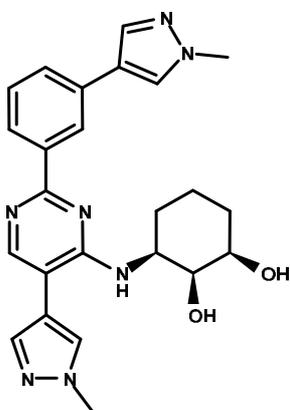
265



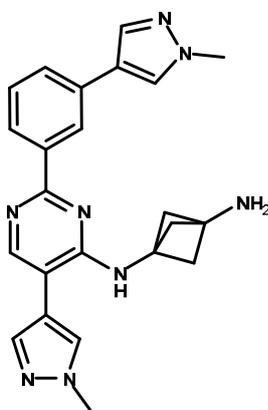
266



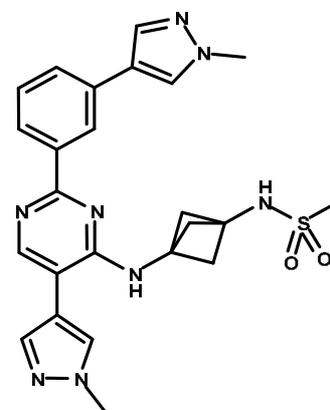
267



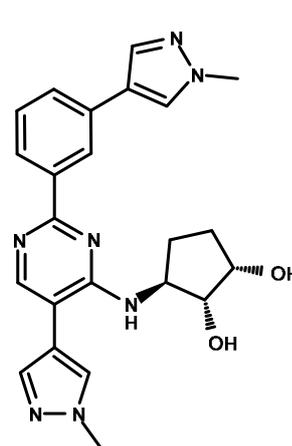
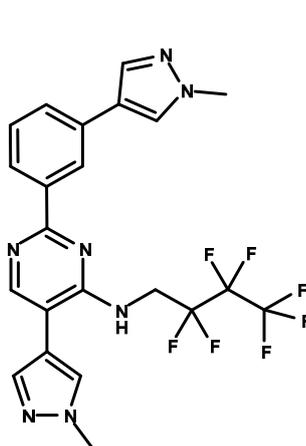
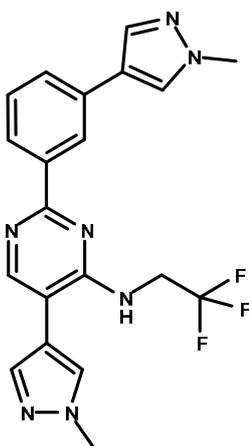
268

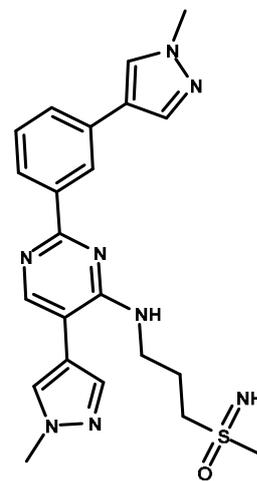
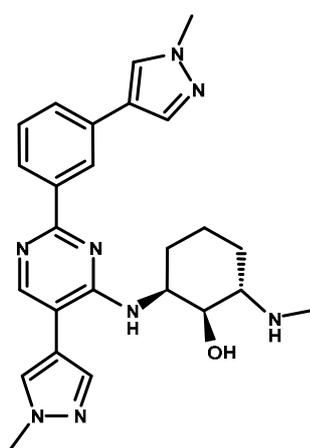
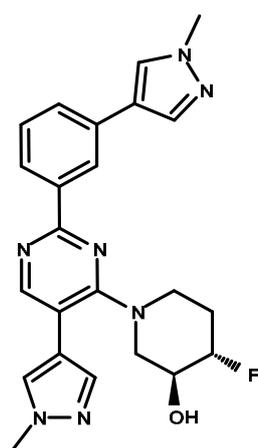
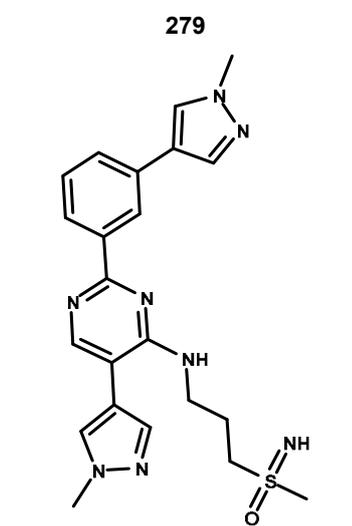
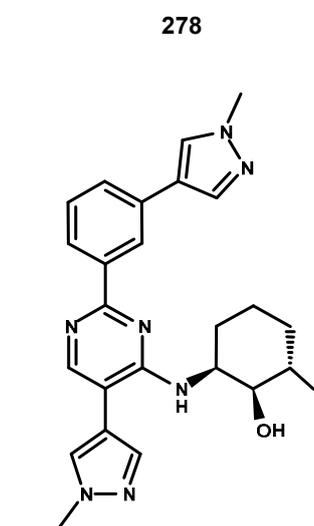
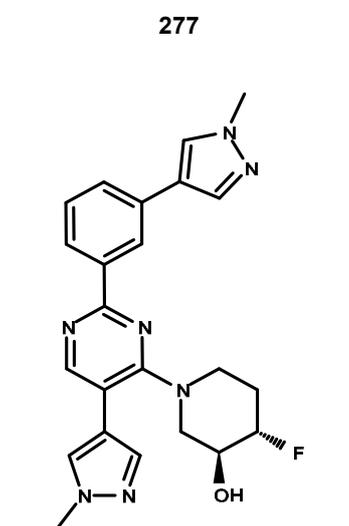
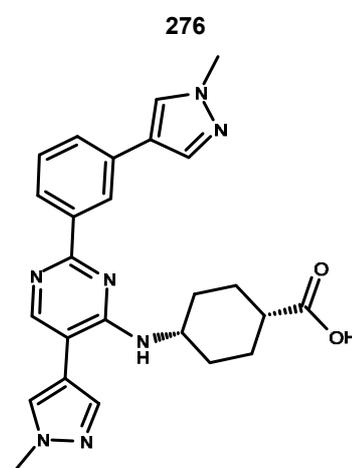
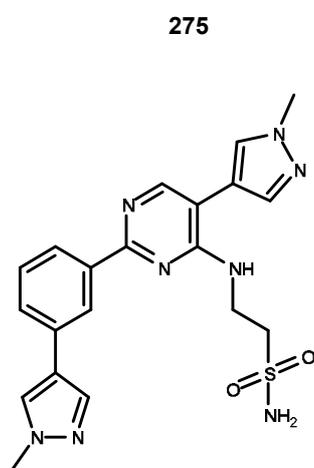
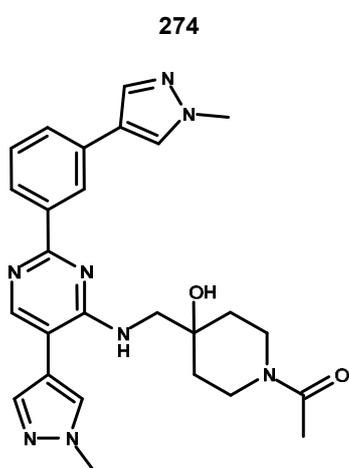
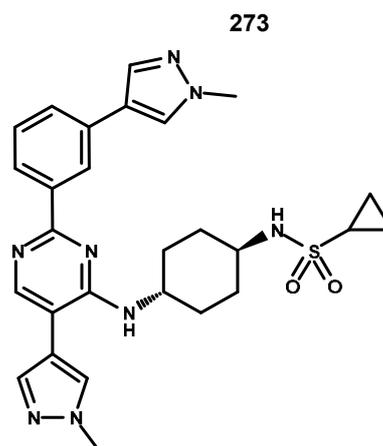
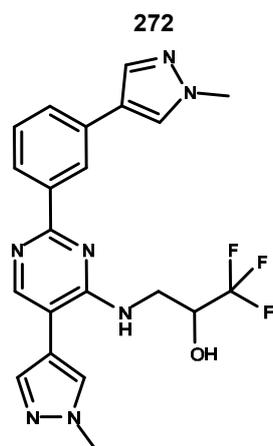
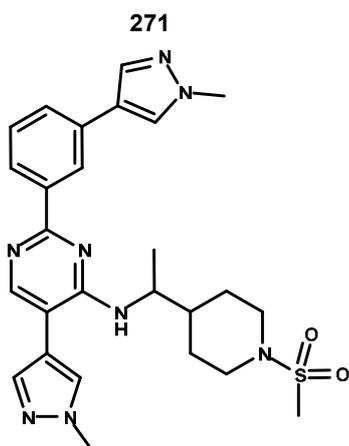


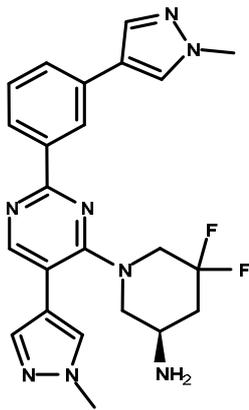
269



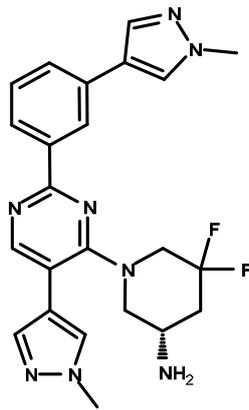
270



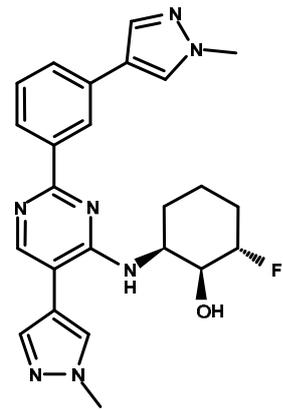




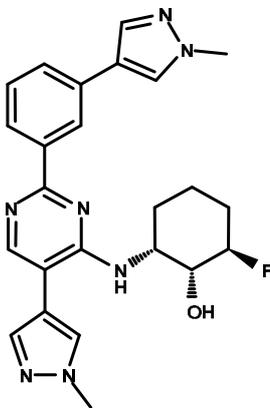
283



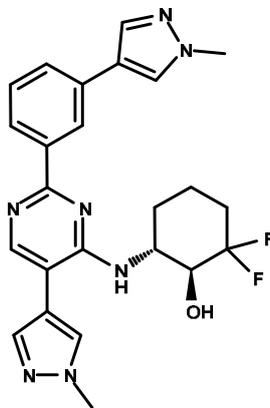
284



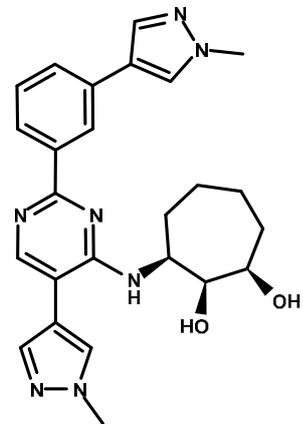
285



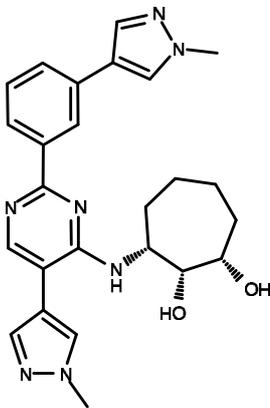
286



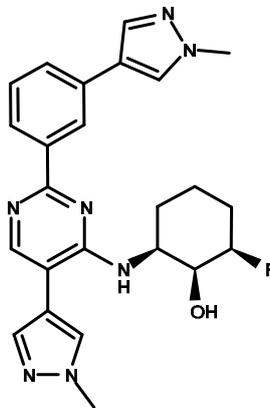
287



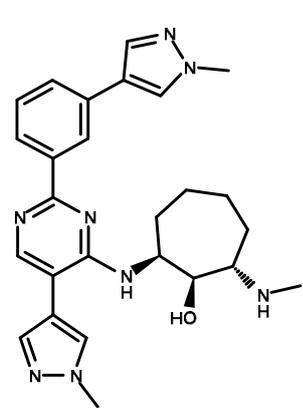
288



289



290



291

5

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre aquellos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

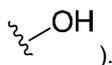
10

Varias representaciones estructurales pueden mostrar un heteroátomo sin un grupo, radical, carga o contraión unidos. Los expertos en la materia son conscientes de que dichas representaciones pretenden indicar que el heteroátomo está unido al hidrógeno (p. ej.,

15



se entiende que es



En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se sintetizaron según los esquemas que se proporcionan en los ejemplos que aparece a continuación.

5

#### 4. Usos, formulación y administración

##### **Composiciones farmacéuticamente aceptables**

Según otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es aquella que resulta eficaz para inhibir de forma medible la actividad IRAK, o una forma mutada de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es aquella que resulta eficaz para inhibir de forma medible la actividad IRAK, o una forma mutada de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, una composición de esta invención se formula para la administración a un paciente que necesita dicha composición.

15

El término «paciente» o «sujeto», según se usa en este documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un ser humano.

20

El término «transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable» se refiere a un transportador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto en el que está formulado. Los transportadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se utilizan en las composiciones de esta invención incluyen, pero sin limitaciones, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, como albúmina sérica humana, sustancias tampón como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, fosfato disódico hidrogenado, fosfato de potasio hidrogenado, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina.

25

30

Un «derivado farmacéuticamente aceptable» significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado no tóxico de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o resto inhibitoriamente activo del mismo.

35

Las composiciones de la presente invención se administran por vía oral, parenteral, mediante inhalación con un pulverizador, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un reservorio implantado. El término «parenteral» según se usa en este documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesión e intracraneal o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención incluyen suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se formulan según técnicas conocidas en la materia usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se emplean se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean como solvente o medio de suspensión aceites fijados estériles.

40

45

Con este objetivo, cualquier aceite fijado insípido incluye mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles para la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleaginosas también contienen un diluyente o dispersante alcohol de cadena larga, como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que normalmente se utilizan en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables incluidas emulsiones y suspensiones. También pueden utilizarse a los fines de formulación otros tensioactivos utilizados con frecuencia, como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de biodisponibilidad que normalmente se utilizan en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas o de otro tipo farmacéuticamente aceptables.

55

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran por vía oral en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral. Son ejemplos de formas farmacéuticas orales cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, entre los vehículos utilizados normalmente se incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, son diluyentes útiles la lactosa y el almidón

60

de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se añaden opcionalmente determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

5 Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente adecuado no irritante que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por tanto, se funda en el recto para que el fármaco se libere. Entre estos materiales se incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

10 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando el objetivo de tratamiento son zonas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, como enfermedades oculares, cutáneas o del aparato digestivo inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas zonas u órganos.

15 La aplicación tópica para el aparato digestivo inferior puede realizarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se utilizan parches transdérmicos de aplicación tópica.

20 Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables se formulan en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Son ejemplos de vehículos para la administración tópica de los compuestos de este aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, polioxietileno, compuesto polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga  
25 los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Entre los vehículos adecuados se incluyen, pero sin limitaciones, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

30 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran opcionalmente mediante aerosol nasal o inhalación. Estas composiciones se preparan según técnicas de formulación farmacéutica bien conocidas en la técnica y se preparan como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

35 Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Estas formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

40 La cantidad de compuestos de la presente invención que se combina opcionalmente con los materiales vehículo para producir una composición en una forma farmacéutica única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de modo que pueda administrarse a un paciente que recibe estas composiciones una dosis de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del compuesto.

45 También debe entenderse que una dosificación y pauta de tratamiento específicas para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores, como la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico responsable del tratamiento, así como la gravedad de la enfermedad en concreto  
50 que se esté tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto en particular en la composición.

#### **Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables**

55 La presente memoria descriptiva adicionalmente se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno relacionado con IRAK, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y fórmulas relacionadas.

60 La presente memoria descriptiva preferiblemente se refiere a un método en el que el trastorno asociado con IRAK es un trastorno o afección autoinmune asociado con una respuesta inmunitaria hiperactiva o cáncer. La presente invención además se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece una anomalía inmunorreguladora, que comprende la administración a dicho sujeto de un compuesto de fórmula (I), y formas relacionadas en una cantidad que es eficaz para tratar dicha anomalía inmunorreguladora.

65 La presente memoria descriptiva se refiere preferiblemente a un método en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica seleccionada entre el grupo compuesto por: enfermedades

alérgicas, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma.

5 La presente memoria descriptiva se refiere además a un método en el que la anomalía inmunorreguladora es un rechazo de trasplante de médula ósea o de órgano, o una enfermedad de injerto contra huésped.

La presente memoria descriptiva además se refiere a un método en el que la anomalía inmunorreguladora se selecciona entre el grupo compuesto por: trasplante de órganos o tejidos, enfermedades de injerto contra huésped causadas por trasplante, síndromes autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, miastenia gravis, diabetes de tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes posinfecciosas como fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis primaveral, uveítis asociada a la enfermedad de Behçet, queratitis, queratitis herpética, queratocono, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversible, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades intestinales isquémicas, enfermedades inflamatorias intestinales, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas a quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migrañas, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia eritrocitaria pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia pernicioso, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica crónica, arterioesclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, escleroderma, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de la encía, periodontio, hueso alveolar y sustancia ósea dentaria, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil previniendo la depilación o proporcionando germinación de pelo y/o favoreciendo la generación y el crecimiento del pelo, distrofia muscular, piodermia y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión de órganos por isquemia-reperusión que se produce tras su conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármaco o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxicosis causada por el oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, catarata, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización del vítreo, quemadura de la córnea por álcali, dermatitis, eritema multiforme, dermatitis ampollosa por IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de histamina o leucotrieno-C4, enfermedad de Behçet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxina, hepatitis vírica, shock, anorexia, hepatitis B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática crónica reagudizada, aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo e infección bacteriana crónica.

50 En determinadas realizaciones, las enfermedades asociadas con IRAK se seleccionan entre artritis reumatoide, artritis psoriásica, artrosis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, espondilitis anquilosante, osteoporosis, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, psoriasis, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Cronh y colitis ulcerosa), hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica, síndromes periódicos asociados con criopirina, síndrome de Schnitzler, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still del adulto, gota, pseudogota, síndrome SAPHO, enfermedad de Castleman, septicemia, ictus, aterosclerosis, enfermedad celíaca, DIRA (deficiencia del antagonista del receptor de IL-1), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y cáncer.

60 En determinadas realizaciones, el cáncer se selecciona entre carcinoma, linfoma, blastoma (incluidos meduloblastoma y retinoblastoma), sarcoma (incluidos liposarcoma y sarcoma sinovial), tumores neuroendocrinos (incluidos tumores carcinoides, gastrinomas y cáncer de células de los islotes, mesotelioma, schwannoma (incluido neuroma acústico), meningioma, adenocarcinoma, melanoma y leucemia o neoplasias malignas linfoides. Ejemplos más en particular de estos cánceres son carcinoma de células escamosas (p. ej., carcinoma espinocelular), cáncer de pulmón incluido el cáncer de pulmón microcítico (CPM), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), adenocarcinoma de pulmón y carcinoma epidermoide de pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gastrointestinal incluido cáncer gástrico o de estómago, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello uterino,

- 5 cáncer de ovario, cáncer hepático, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama (incluido cáncer de mama metastásico), cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de las glándulas salivares, carcinoma de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, cáncer de testículo, cáncer de esófago, tumores del conducto biliar, así como cáncer de cabeza y cuello.
- 10 En determinadas realizaciones, el cáncer es cáncer de cerebro, pulmón, colon, epidermoide, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, hígado, ovario, próstata, colorrectal, uterino, rectal, esófago, testicular, ginecológico, de tiroides, melanoma, neoplasias malignas hematológicas como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, glioma, sarcoma de Kaposi o cualquier otro tipo de tumores sólidos o líquidos. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de colon.
- 15 En diversas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas muestran una IC50 para la unión a IRAK de menos de aproximadamente 5  $\mu\text{M}$ , preferiblemente menos de aproximadamente 1  $\mu\text{M}$  e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 0,100  $\mu\text{M}$ .
- 20 El método de la presente memoria descriptiva puede realizarse *in vitro* o *in vivo*. La susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse especialmente mediante pruebas *in vitro*, ya sea en el curso de una investigación o en la aplicación clínica. Normalmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente como para permitir que los principios activos inhiban la actividad IRAK, generalmente entre aproximadamente una hora y una semana. El tratamiento *in vitro* se puede realizar usando células en cultivo procedentes de una muestra de biopsia o de una línea celular.
- 25 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son interesantes para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.
- 30 Para la identificación de una vía de transducción de señales y para la detección de interacciones entre diversas vías de transducción de señales, varios científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos idóneos, por ejemplo modelos de cultivo celular y modelos de animales transgénicos. Para la determinación de ciertas etapas de la cascada de transducción de señales pueden utilizarse compuestos que interaccionan para modular la señal. Los compuestos según la invención también pueden ser útiles como reactivos para el análisis de vías de transducción de señales dependientes de IRAK en modelos animales y/o de cultivo celular, o en las enfermedades mencionadas en esta solicitud.
- 35 Asimismo, las consecuentes explicaciones de la presente memoria descriptiva referentes al uso de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados para la producción de un medicamento para el control y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico se consideran válidas y aplicables sin restricciones al uso del compuesto para la inhibición de la actividad IRAK si es conveniente.
- 40 La invención también se refiere al uso de los compuestos según la fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos para el control y/o tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades que están causadas, mediadas y/o se propagan por la actividad IRAK. Adicionalmente, la presente memoria descriptiva se refiere al uso de los compuestos según la fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el control y/o tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades que están causadas, mediadas y/o se propagan por la actividad IRAK. En determinadas realizaciones, la presente memoria descriptiva proporciona el uso de un compuesto según la fórmula I o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno mediado por IRAK.
- 45 Pueden además emplearse compuestos de fórmula (I) y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos como compuestos intermedios para la preparación de principios activos de medicamentos adicionales. El medicamento se prepara preferiblemente de forma no química, por ejemplo, combinando el principio activo con al menos un vehículo o excipiente sólido, fluido y/o semifluido y, opcionalmente, junto con uno o más principios activos adicionales en una forma farmacéutica apropiada.
- 50 Los compuestos de fórmula (I) según la invención se pueden administrar antes o después de la aparición de una enfermedad, actuando una o varias veces como terapia. Los compuestos y medicamentos de la invención mencionados anteriormente se usan especialmente para el tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia en cierto grado uno o más síntomas de un trastorno, o recupera la normalidad parcial o completamente de uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causantes de una enfermedad o patología. El control se considera una clase de tratamiento siempre que los compuestos se administren en distintos
- 55
- 60
- 65

intervalos, por ejemplo, para reforzar la respuesta y erradicar completamente los patógenos y/o síntomas de la enfermedad. Se puede aplicar el compuesto idéntico o compuestos diferentes. Los métodos de la presente memoria descriptiva también se pueden usar para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o incluso prevenir el inicio de enfermedades asociadas con la actividad IRAK por anticipado o para tratar los síntomas iniciales y continuos.

5 En el significado de la presente memoria descriptiva, el tratamiento profiláctico es aconsejable si el sujeto tiene alguna condición previa para las afecciones fisiológicas o patológicas mencionadas anteriormente, como una predisposición familiar, un defecto genético o una enfermedad previamente contraída.

10 La presente memoria descriptiva además se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención, y/o derivados, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones. En determinadas realizaciones, la presente memoria descriptiva se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo.

15 Un «medicamento» según el significado de la presente memoria descriptiva es cualquier principio en el campo de la medicina, que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o preparaciones de los mismos (p. ej., una composición farmacéutica o formulación farmacéutica) que se pueden usar en la profilaxis, terapia, seguimiento o tratamiento posoperatorio de pacientes que sufren enfermedades, las cuales están asociadas con la actividad IRAK, de tal forma que se pueda establecer, al menos temporalmente, una modificación patogénica de su afección general o de la afección de regiones en particular.

20 En diversas realizaciones, el principio activo puede administrarse solo o en combinación con otros tratamientos. Se puede lograr un efecto sinérgico mediante el uso de más de un compuesto en la composición farmacéutica, es decir, el compuesto de fórmula (I) se combina con al menos otro fármaco como principio activo, que es otro compuesto de fórmula (I) o un compuesto con un esqueleto estructural diferente. Los principios activos se pueden usar simultánea o secuencialmente.

25 En este documento se incluyen métodos de tratamiento en los que al menos se administra una entidad química proporcionada en este documento en combinación con un antiinflamatorio. Entre los antiinflamatorios se incluyen, pero sin limitaciones, los AINE, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa inespecíficos y específicos de COX-2, compuestos de oro, corticoesteroides, metotrexato, antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunodepresores y metotrexato.

30 Entre los ejemplos de AINE se incluyen, pero sin limitaciones, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco, fenoprofeno cálcico, ketoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxicloroquina. Los ejemplos de AINE también incluyen inhibidores específicos de COX-2 como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y/o etoricoxib.

35 En algunas realizaciones, el antiinflamatorio es un salicilato. Entre los salicilatos se incluyen, pero sin limitaciones, ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato sódico y salicilatos de colina y magnesio.

40 El antiinflamatorio también puede ser un corticoesteroide. Por ejemplo, el corticoesteroide puede ser cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona o prednisona.

En realizaciones adicionales el antiinflamatorio es un compuesto de oro como triomalato sódico de oro o auranofina.

45 La presente memoria descriptiva también incluye realizaciones en las que el antiinflamatorio es un inhibidor metabólico como un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, como metotrexato, o un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, como leflunomida.

Otras realizaciones de la presente memoria descriptiva se relacionan con combinaciones en las que al menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal (como eculizumab o pexelizumab), un agonista de TNF, como entanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.

55 Aún otras realizaciones de la presente memoria descriptiva se refieren a combinaciones en las que al menos un principio activo es un compuesto inmunodepresor como un compuesto inmunodepresor elegido entre metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimús, azatioprina y micofenolato de mofetilo.

60 Los compuestos descritos de fórmula I se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluidos agentes antineoplásicos. Como se usa aquí, el término «agente antineoplásico» se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer para los fines de tratamiento del cáncer.

65 El tratamiento antineoplásico definido anteriormente se puede aplicar como monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de fórmula I descritos en este documento, cirugía convencional o radioterapia o tratamiento

farmacológico. Dicho tratamiento farmacológico, por ejemplo, una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de lo siguientes agentes antitumorales:

- 5 Agentes alquilantes: como altretamina, bendamustina, busulfán, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfán, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, mecloretamina, carboquona; apazicuona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromán, trofosfamida, uramustina, TH-302<sup>4</sup>, VAL-083<sup>4</sup>;
- 10 Compuestos de platino: como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;
- 15 Agentes que alteran el ADN: como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostalicina, pixantrona, larmustina<sup>1,3</sup>;
- Inhibidores de la topoisomerasas: como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxina;
- Modificadores de microtúbulos: como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina; fosbretabulina, tesetaxel;
- Antimetabolitos: como asparaginasa<sup>3</sup>, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, enocitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur; doxifludina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur<sup>2,3</sup>, trimetrexato;
- 20 Antibióticos antineoplásicos: como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptoizocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorubicina, plicamicina; aclarubicina, peplomicina, pirarubicina;
- Hormonas/antagonistas: como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clortrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, flucortolona;
- 25 fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tirotrópina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol; acolbifeno, danazol, deslorelina, epitioestanol, orteronel, enzalutamida<sup>1,3</sup>;
- Inhibidores de la aromatasas: como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona; formestano;
- 30 Moléculas pequeñas inhibitoras de quinasas: como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib; afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perfosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasetib, alaninato de brivanib, cediranib, apatinib<sup>4</sup>, S-malato de cabozantinib<sup>1,3</sup>, ibrutinib<sup>1,3</sup>, icotinib<sup>4</sup>, buparlisib<sup>2</sup>, cipatinib<sup>4</sup>, cobimetinib<sup>1,3</sup>, idelalisib<sup>1,3</sup>, fedratinib<sup>1</sup>, XL-647<sup>4</sup>;
- 35 Fotosensibilizadores: como metoxsaleno<sup>3</sup>; porfímero de sodio, talaporfina, temoporfina;
- Anticuerpos: como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab; trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab<sup>2,3</sup>; catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab<sup>1,2,3</sup>, onartuzumab<sup>1,3</sup>, racotumomab<sup>1</sup>, tabalumab<sup>1,3</sup>, EMD-525797<sup>4</sup>, nivolumab<sup>1,3</sup>;
- 40 Citoquinas: como aldesleuquina, interferón alfa<sup>2</sup>, interferón alfa2a<sup>3</sup>, interferón alfa2b<sup>2,3</sup>; celmoleuquina, tasonermina, teceleuquina, oprelvequina<sup>1,3</sup>, interferón beta-1a recombinante<sup>4</sup>;
- 45 Fármacos conjugados: como denileuquina diftotox, ibritumomab tiuxetán, iobenguano I123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept; cintredequina besudotox, edotreotida, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecneio (99mTc) arcitumomab<sup>1,3</sup>, vintafolida<sup>1,3</sup>;
- 50 Vacunas: como sipuleucel<sup>3</sup>, vitespen<sup>3</sup>, emepepimut-S<sup>3</sup>, oncoVAX<sup>4</sup>, rindopepimut<sup>3</sup>, troVax<sup>4</sup>, MGN-1601<sup>4</sup>, MGN-1703<sup>4</sup> y
- Varios: alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolímús, ácido ibandrónico, imiquimod, lenalidomida, lentinano, metirosina, mifamurtida, ácido pamidrónico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel<sup>3</sup>, sizofirano, tamibaroteno, temsirolímús, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledrónico, vorinostat; celecoxib, cilengitida, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxilo, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peritinoína, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolímús, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valsopodar, gencicina<sup>4</sup>, picibanil<sup>4</sup>, reolisina<sup>4</sup>, clorhidrato de retaspimicina<sup>1,3</sup>, trebananib<sup>2,3</sup>, virulizina<sup>4</sup>, carfilzomib<sup>1,3</sup>, endostatina<sup>4</sup>, immucothel<sup>4</sup>, belinostat<sup>3</sup>, MGN-1703<sup>4</sup>.
- (<sup>1</sup> DCI prop. (denominación común internacional propuesta); <sup>2</sup> DCI rec. (denominación común internacional recomendada); <sup>3</sup> USAN (nombre adoptado en Estados Unidos); <sup>4</sup> no DCI).

60 En otro aspecto, la presente memoria descriptiva proporciona un kit compuesto por envases independientes de una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente, una cantidad eficaz de un principio activo adicional. El kit comprende contenedores adecuados, como cajas, botellas individuales

65 bolsas o ampollas. El kit puede comprender, por ejemplo, ampollas independientes, cada una con una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sales, derivados, solvatos y estereoisómeros de los mismos

farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y una cantidad eficaz de un principio activo adicional en forma disuelta o liofilizada.

Según se usa en este documento, los términos «tratamiento», «tratar» y «tratando» se refieren a revertir, aliviar, retrasar su aparición o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas del mismo, como se describe en este documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se administra tras el desarrollo de uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se administra en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se administra a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (p. ej., a tenor de antecedentes de síntomas y/o a tenor de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también se continúa tras la resolución de los síntomas, por ejemplo para prevenir o retrasar su reaparición.

Los compuestos y composiciones, según el método de la presente invención, se administran usando cualquier cantidad y vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de un trastorno mencionado anteriormente. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el fármaco en particular utilizado, su vía de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma de unidades de dosis para una fácil administración y uniformidad de dosis. La expresión «forma de unidad de dosis» según se usa en este documento se refiere a una unidad físicamente discreta de un fármaco apropiado para el paciente que se va a tratar. No obstante, se entenderá que el médico responsable del tratamiento decidirá sobre el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidencia con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a humanos y a otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (mediante polvos, pomadas o gotas), bucal, como un spray bucal o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté tratando. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se administran por vía oral o parenteral a niveles de dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

En determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y fórmulas relacionadas y del otro principio activo depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y el peso del animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y la determina finalmente el médico o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto generalmente está en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y en particular, típicamente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis individual al día o normalmente en una serie de dosis divididas (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz de compuesto *per se*.

En determinadas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Esta unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en especial, preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada del principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria, o parte de la dosis, como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso, que generalmente es conocido en la técnica farmacéutica.

Entre las formas farmacéuticas líquidas para administración oral se incluyen, pero sin limitaciones, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas opcionalmente contienen diluyentes inertes normalmente utilizados en la técnica, como por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurilo, 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 como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

5 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, se formulan según la técnica conocida utilizando agentes de dispersión o agentes humectantes adecuados. La preparación inyectable estéril también es una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse figuran agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónico y según la farmacopea estadounidense (U.S.P.). Además, convencionalmente se emplean como solvente o medio  
10 de suspensión aceites fijados estériles. Con este objetivo, puede emplearse cualquier aceite fijado insípido, como mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos como ácido oleico en la preparación de inyectables.

15 Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

20 Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se consigue mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende por tanto de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, el retraso en la absorción de una forma del compuesto administrada por vía parenteral se consigue disolviendo o resuspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de liberación lenta inyectables se hacen formando matrices microcapsulares del compuesto en polímeros biodegradables como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación entre compuesto y polímero y de la naturaleza del polímero  
25 empleado en particular, puede controlarse la velocidad de liberación del compuesto. Entre los ejemplos de otros polímeros biodegradables se incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de liberación lenta inyectables también se preparan embebiendo el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del organismo.

30 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes como manteca de cacao, polietilenglicol o cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

35 Entre las formas farmacéuticas sólidas para administración oral se incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptables como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma de acacia, c) humectantes como  
40 glicerol, d) agentes desintegrantes como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato sódico, e) solución de agentes retardantes como parafina, f) aceleradores de absorción como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes como kaolina y arcilla bentonita e i) lubricantes como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso  
45 de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también comprende opcionalmente agentes tamponadores.

50 Las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras usando excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envoltorios como recubrimientos entéricos u otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente contienen agentes opacificantes y también pueden formar parte de una composición que libere solo el o los principios activos, o preferiblemente, en una parte determinada del tubo digestivo, opcionalmente, de forma retardada. Entre los ejemplos de composiciones de  
55 inclusión que pueden usarse pueden incluirse sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras usando excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

60 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envoltorios como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada u otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también comprenden, como en la práctica normal, sustancias  
65 adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para comprimidos y otros excipientes para comprimidos como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y

píldoras, las formas farmacéuticas también comprende opcionalmente agentes tamponadores. Opcionalmente contienen agentes opacificantes y también pueden formar parte de una composición que libere solo el o los principios activos, o preferiblemente, en una parte determinada del tubo digestivo, opcionalmente, de forma retardada. Entre los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse pueden incluirse sustancias poliméricas y ceras.

Entre las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención se incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, sprays, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. También se contemplan dentro del alcance de esta invención formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y colirios. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar la administración controlada de un compuesto al organismo. Dichas formas farmacéuticas puede prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana que controle la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Según una realización, la presente memoria descriptiva se refiere a un método de inhibición de la actividad IRAK en una muestra biológica que comprende los pasos de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

Según otra realización, la presente memoria descriptiva se refiere a un método de inhibición de la actividad IRAK, o una forma mutada de la misma, en una muestra biológica de forma positiva, que comprende el paso de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

Los compuestos de la invención son útiles *in vitro* como herramientas exclusivas para entender la función biológica de IRAK, incluida la evaluación de los numerosos factores que se cree influyen, y están influenciados, por la producción de IRAK, así como su interacción. Los presentes compuestos también son útiles en el desarrollo de otros compuestos que interactúan con IRAK ya que los presentes compuestos proporcionan información importante sobre la relación estructura-actividad que facilita este desarrollo. Los compuestos de la presente invención que se unen a IRAK pueden usarse como reactivos para detectar IRAK en células vivas, células fijadas, en líquidos biológicos, en homogeneizados de tejido, en materiales biológicos naturales purificados, etc. Por ejemplo, marcando estos compuestos, pueden identificarse las células que expresan IRAK. Además, en función de su capacidad para unirse a IRAK, los compuestos de la presente invención pueden usarse en la tinción *in situ*, FACS (clasificación de células activadas por fluorescencia), electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato sódico (SDS-PAGE), ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas), etc., en la purificación de enzimas o en la purificación de células que expresan IRAK dentro de células permeabilizadas. Los compuestos de la invención también pueden utilizarse como reactivos de investigación comerciales para diversos usos en investigación médica y diagnóstico. Estos usos pueden incluir, pero sin limitaciones: uso como patrón de calibración para cuantificar las actividades de candidatos a inhibidores de IRAK en diversos ensayos funcionales; uso como reactivos de bloqueo en el cribado aleatorio de compuestos, es decir, para buscar nuevas familias de ligandos de IRAK, los compuestos pueden usarse para bloquear la recuperación de los compuestos de IRAK actualmente reivindicados; uso en la cocristalización con la enzima IRAK, es decir, los compuestos de la presente invención permitirán la formación de cristales del compuesto unidos a IRAK, lo que permite la determinación de la estructura enzima/compuesto mediante cristalografía de rayos X; otras aplicaciones en investigación y diagnóstico, donde IRAK está preferiblemente activada o dicha activación se calibra convenientemente frente a una cantidad conocida de un inhibidor de IRAK, etc.; uso en ensayos como sondas para determinar la expresión de IRAK en células; y desarrollo de ensayos para detectar compuestos que se unen al mismo sitio que los ligandos de unión a IRAK.

Los compuestos de la invención pueden aplicarse por sí mismos y/o en combinación con medidas físicas para el diagnóstico de la eficacia del tratamiento. Las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para tratar afecciones mediadas por IRAK es una nueva estrategia prometedora para un amplio espectro de terapias que causan una mejora directa e inmediata del estado de salud, ya sea en seres humanos o en animales. Las nuevas entidades químicas biodisponibles por vía oral y activas de la invención mejoran la conveniencia para los pacientes y el cumplimiento terapéutico para los médicos.

Los compuestos de fórmula (I), sus sales, isómeros, tautómeros, formas enantioméricas, diastereómeros, racematos, derivados, profármacos y/o metabolitos se caracterizan por una alta especificidad y estabilidad, bajo coste de fabricación y manejo conveniente. Estas características constituyen la base de una acción reproducible, en la que se incluye la falta de reactividad cruzada, y de una interacción fiable y segura con la estructura diana.

El término «muestra biológica», según se usa en este documento, incluye, sin limitaciones, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido a partir de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas y otros líquidos corporales o extractos de los mismos.

La modulación de la actividad IRAK, o una forma mutada de la misma, en una muestra biológica es útil para diversos fines que son conocidos por un experto en la materia. Entre los ejemplos de dichos fines se incluyen, pero sin limitaciones, transfusión de sangre, trasplante de órganos, conservación de muestras biológicas y ensayos biológicos.

5

## EJEMPLOS

Como se muestra en los ejemplos a continuación, en determinados ejemplos de realizaciones, los compuestos se preparan según los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales describen la síntesis de determinados compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales y otros métodos conocidos por un experto en la materia, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en este documento.

10

Los símbolos y convenciones utilizadas en las siguientes descripciones de procesos, esquemas y ejemplos coinciden con los utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, en el *Journal of the American Chemical Society* o en el *Journal of Biological Chemistry*.

15

Siempre que no se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados).

20

Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente siempre que no se indique otra cosa. Todos los compuestos de la presente invención se sintetizaron mediante procesos desarrollados por los inventores.

25

Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se realizaron mediante un equipo Bruker Avance III 400 o Bruker DPX -300MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en parte por millos (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento se expresan en unidades de hercios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuartilete), m (multiplete), q (quintuplete) o a (ancho).

30

Los espectros de masa se obtuvieron en espectrómetros de masa de Agilent serie 1200, de Agilent Technologies, utilizando ionización química a presión atmosférica (APCI) o ionización por electropulverización (ESI). Columna: XBridge C8, 3,5 μm, 4,6 × 50 mm; solvente A: agua con TFA al 0,1 %; solvente B: ACN con TFA al 0,1 %; caudal: 2 ml/min; gradiente: 0 min: 5 % de B, 8 min: 100 % de B, 8,1 min: 100 % de B, 8,5 min: 5 % de B, 10 min: 5 % de B o CL/EM Waters ZMD (ESI).

35

Los datos de HPLC se obtuvieron usando un equipo de HPLC de Agilent serie 1100 de Agilent Technologies usando una columna (XBridge C8, 3,5 μm, 4,6 × 50 mm) y dos fases móviles (fase móvil A: agua + TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN + TFA al 0,1 %). El caudal fue de 2 ml/min. El método de gradiente fue: 0 min: 5 % de B; 8 min: 100 % de B; 8,1 min: 100 % de B; 8,5 min: 5 % de B; 5 % de B 10 min, siempre que no se indique otra cosa.

40

Las reacciones de microondas se llevaron a cabo en un sintetizador iniciador de microondas de Biotage o en un reactor de microondas de modo único de Emrys™ Optimiser utilizando protocolos convencionales conocidos en la técnica.

45

Los números de compuesto utilizados en los siguientes ejemplos se corresponden con los números indicados anteriormente.

Las siguientes abreviaturas se refieren a las abreviaturas usadas a continuación:

50

55

Ac (acetilo), BINAP (2,2'-bis(disfenilfosfino)-1,1'-binaftaleno), dba (dibencilidenacetona), Bu (butilo), tBu (*terc*-butilo), DCE (dicloroetano), DCM (diclorometano), δ (desplazamiento químico), DIEA (di-isopropil etilamina), DMA (dimetil acetamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMF (N,N-dimetilformamida), Dppf (1,1'-bis (difenil fosfina ferroceno)), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), eq. (equivalente), g (gramo), cHex (ciclohexano), HATU (fosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo)metileno]-N-metilmetanaminohexafluoro), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), h (hora), LDA (diisopropilamina de litio), LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio), MHz (megahercio), MeOH (metanol), min (minuto), ml (mililitro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), EM (espectrometría de masas), MO (microondas), RMN (resonancia magnética nuclear), T/N (toda la noche), PBS (solución salina tamponada con fosfato), TA (temperatura ambiente), TEA (trietilamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina).

60

65

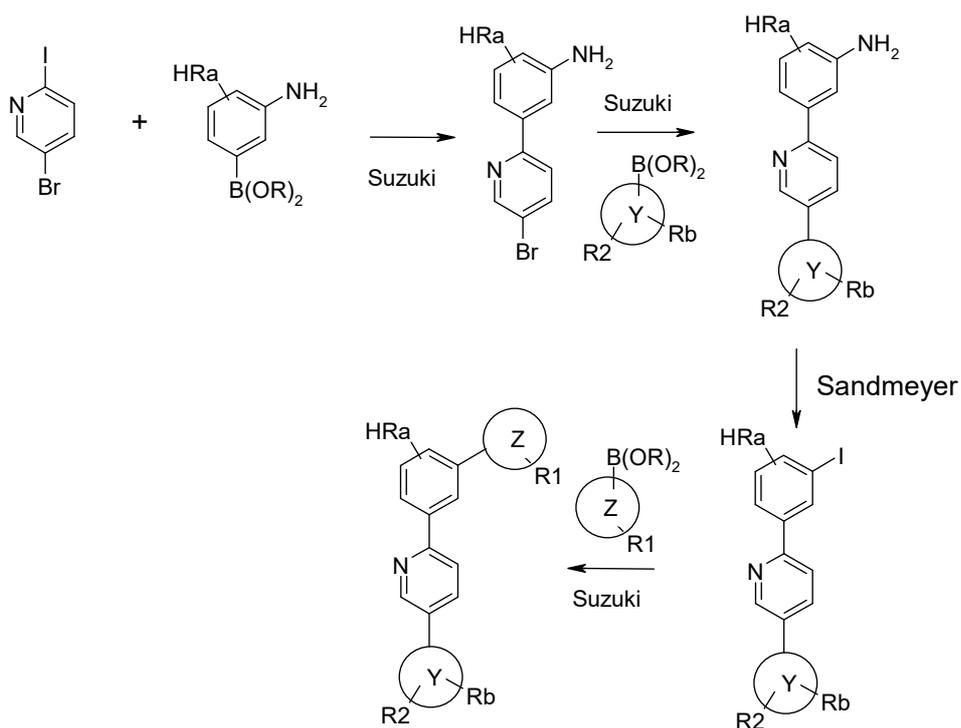
En general, los compuestos según la fórmula (I) y fórmulas relacionadas de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si estos materiales de partida no están disponibles en el mercado, pueden prepararse mediante técnicas de síntesis convencionales. En general, la ruta de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) y fórmulas relacionadas dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula, siendo apreciados estos factores por los expertos en la materia. Los siguientes métodos y procedimientos generales descritos a continuación en este documento en los ejemplos se pueden emplear para preparar compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas. Las condiciones de reacción mostradas en los esquemas siguientes, como las temperaturas, solventes o correactivos, se proporcionan solo como ejemplos y no

son restrictivos. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales siempre que no se establezca lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes utilizados en particular, aunque estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización. Para obtener información sobre todos los métodos de protección y desprotección, consulte Philip J. Kocienski, en «Protecting Groups», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en «Protective Groups in Organic Synthesis», Wiley Interscience, 3.<sup>a</sup> Edición 1999.

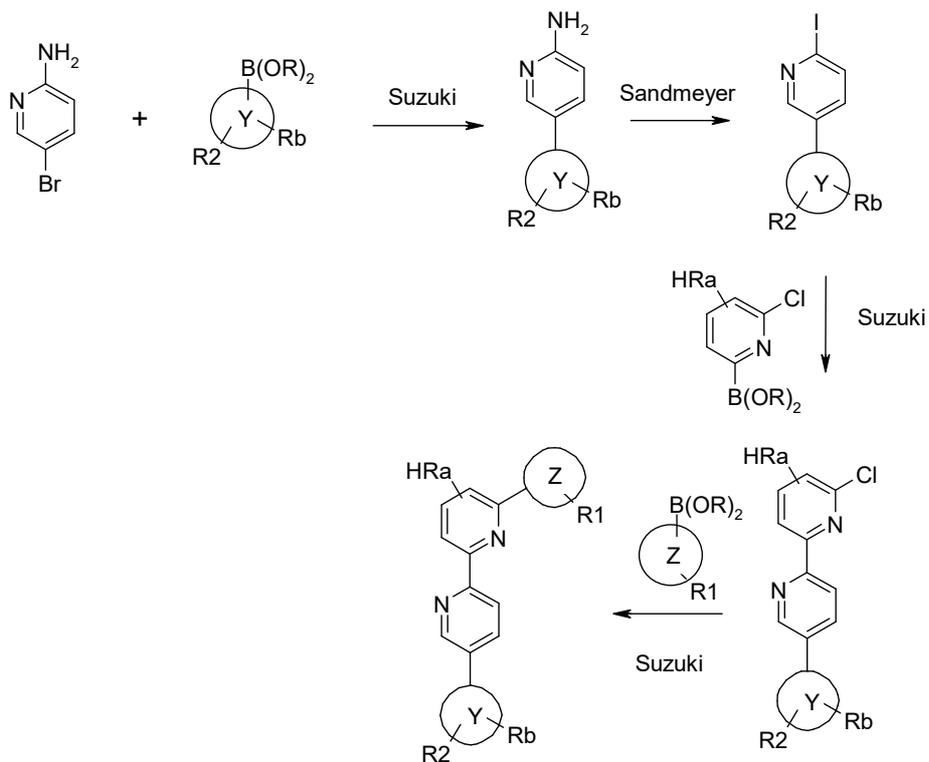
5

10

Esquema 1: Ejemplo de ruta de síntesis para fenil-piridinas

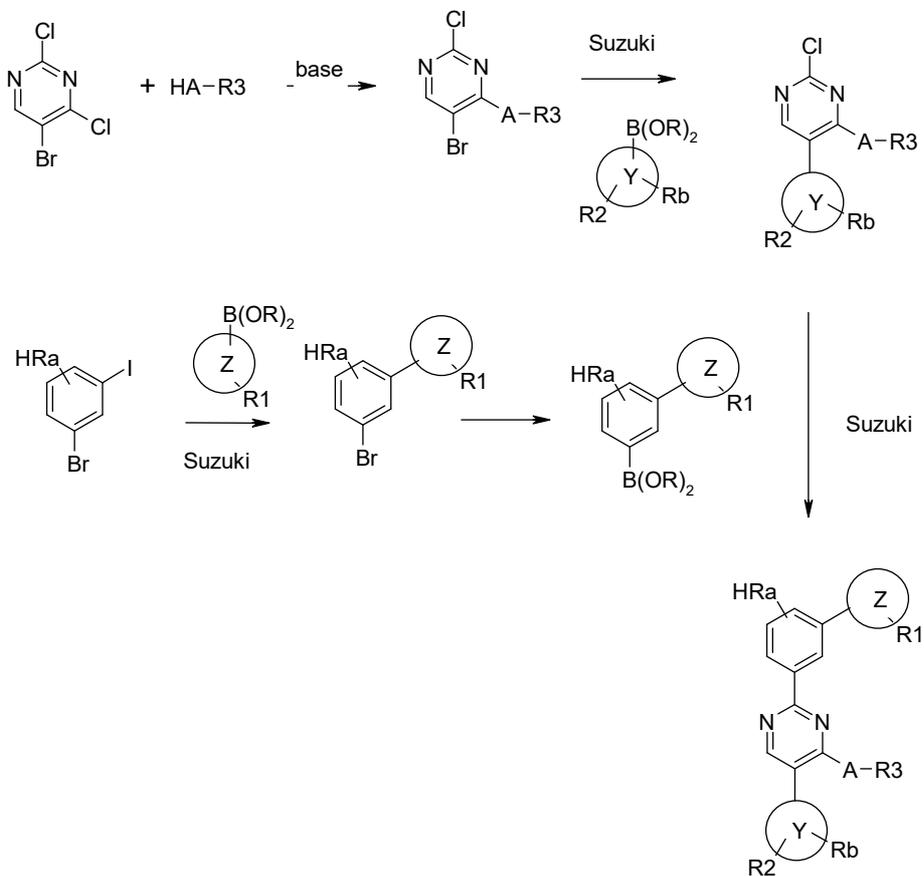


Esquema 2: Ejemplo de ruta de síntesis para piridinil-piridinas

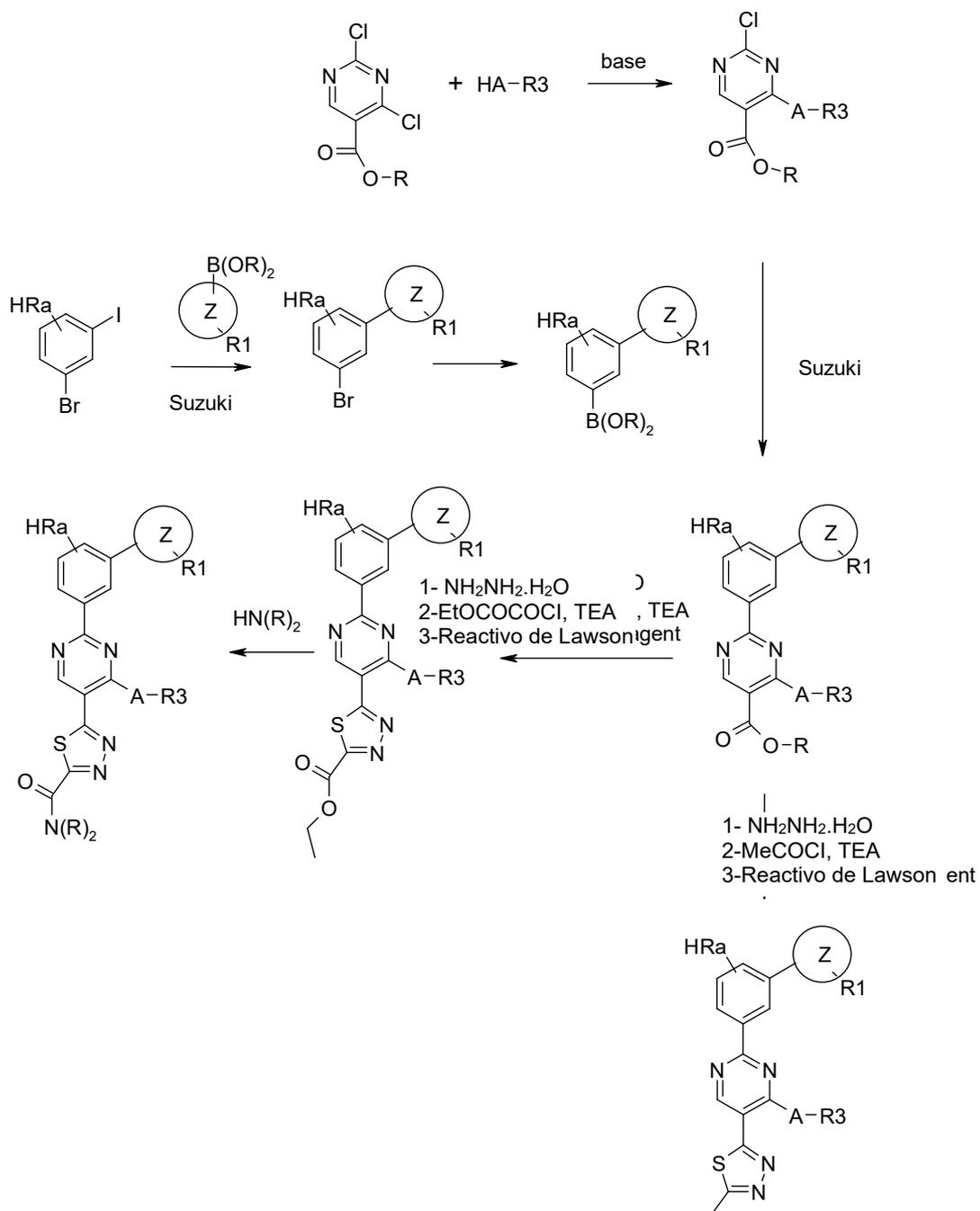


5

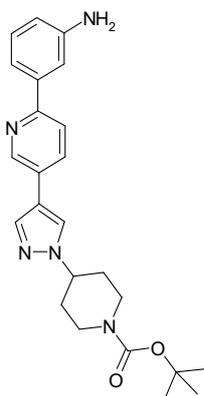
Esquema 3: Ejemplo de ruta de síntesis para pirazolil-pirimidinas donde A es O o NR



Esquema 4: Ejemplo de ruta de síntesis para tiadiazolil-pirimidinas donde A es O o NR

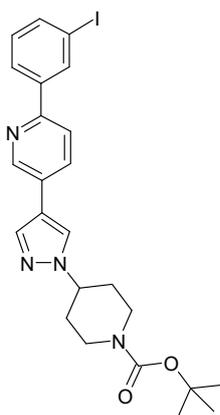


- 5 **Compuesto intermedio 1: 4-{4-[6-(3-aminofenil)piridin-3-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**



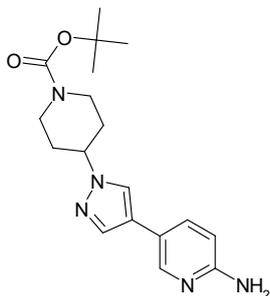
Una mezcla de 5-bromo-2-yodopiridina (500 mg; 1,76 mmol; 1,00 eq.), ácido 3-aminofenilborónico (241 mg; 1,76 mmol; 1,00 eq.), carbonato de potasio (974 mg; 7,04 mmol; 4,00 eq.) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (102 mg; 0,09 mmol; 0,05 eq.) en dioxano (7,50 ml) y agua (3,75 ml) se calentó en un vial sellado a 100 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se extrajo de nuevo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener 3-(5-bromopiridin-2-il)anilina (438 mg, 100 %). A continuación se resuspendieron 3-(5-bromopiridin-2-il)anilina (435 mg; 1,75 mmol; 1,00 eq.), éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (659 mg; 1,75 mmol; 1,00 eq.), carbonato de potasio (965 mg; 6,98 mmol; 4,00 eq.) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (101 mg; 0,09 mmol; 0,05 eq.) en dioxano (6,5 ml) y agua (3,4 ml) en un vial sellado. La mezcla de reacción se calentó en el MO a 120 °C durante 30 minutos, a continuación se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:DCM, gradiente del 50 al 100 %) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color beis (390 mg; 37 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,87 (dd, J= 2,0 Hz, 0,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,79 (dd, J= 8,4 Hz, 0,6 Hz, 1H), 7,34 (t, J= 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dt, J= 7,8 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,11 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,07-3,99 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

**Compuesto intermedio 2: 4-[4-[6-(3-yodofenil)piridin-3-il]-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



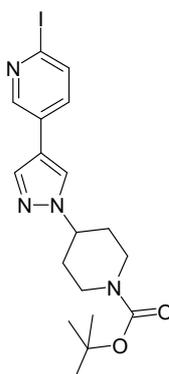
Se añadió nitrito de isopentilo (estabilizado, 375 µl; 2,79 mmol; 3,00 eq.) a una solución de 4-4-[6-(3-aminofenil)piridin-3-il]-1H-pirazol-1-ilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (390 mg; 0,93 mmol; 1,00 eq.), yoduro de cobre(I) (212 mg; 1,12 mmol; 1,20 eq.) y diyodometano (377 µl; 4,65 mmol; 5,00 eq.) en THF seco (15,6 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:heptano, gradiente del 20 al 100 % de EtOAc) permitió obtener el compuesto del título (215 mg; 43,6 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,94 (dd, J= 2,0 Hz, 0,7 Hz, 1H), 8,47-8,45 (m, 2H), 8,13-7,95 (m, 4H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,29 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,04-2,03 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). CL/EM: 531,5 (M+1).

**Compuesto intermedio 3: éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(6-amino-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico**



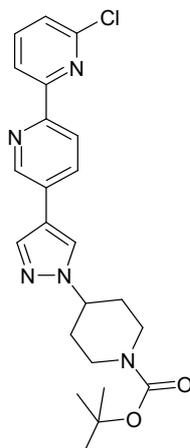
5 Una mezcla de 5-yodo-piridin-2-ilamina (1,10 g; 5,00 mmol; 1,0 eq.), éster *tert*-butílico de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (2,07 g; 5,50 mmol; 1,10 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (289 mg; 0,25 mmol; 0,05 eq.) y carbonato de potasio (2,07 g; 15,00 mmol; 3,00 eq.) en dioxano (38 ml) se calentó en un vial sellado a 100 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El sólido obtenido se resuspendió en EtOAc, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis (1 g, 70 %). HPLC: (254 nm) 95 %; tR (min) 2,60; CL/EM: 344,3 (M+1).

15 **Compuesto intermedio 4: éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(6-yodo-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico**



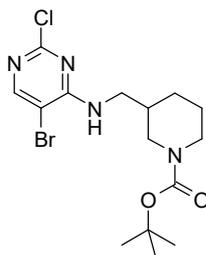
20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 2 a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(6-amino-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (1,21 g; 3,52 mmol; 1,00 eq.) como una goma de color marrón (390 mg; 0,86 mmol). HPLC: (254 nm) 68 %; tR (min) 4,44. CL/EM: 455,4 (M+1).

25 **Compuesto intermedio 5: éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(6'-cloro-[2,2']bipiridinil-5-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico**



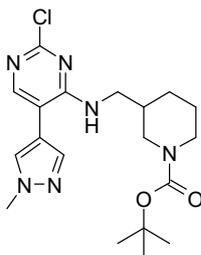
- 5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el paso 1 del ejemplo 1 a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(6-yodo-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (150 mg; 0,33 mmol; 1,00 eq.) y 2-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (87 mg; 0,36 mmol; 1,10 eq.) como una goma de color marrón (180 mg, cuantitativo). CL/EM: 440,4 (M+1).

- 10 **Compuesto intermedio 6: éster *tert*-butílico del ácido 3-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico**



- 15 Se añadió 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (2,12 g; 9,33 mmol; 2,00 eq.) a una suspensión de NaH (134 mg; 5,6 mmol; 1,20 eq.) en THF (16 ml) mantenida a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min antes de la adición de éster *tert*-butílico del ácido 3-aminometil-piperidin-1-carboxílico (1,0 g; 4,67 mmol; 1,00 eq.). A continuación, se agitó a 0 °C durante toda la noche, se diluyó con metanol, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró. La  
 20 purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:hexano, gradiente del 0 a 100 %, después MeOH:DCM, gradiente del 0 a 20 %) permitió obtener el compuesto del título en la segunda fracción de elución como un polvo de color blanco (587 mg; 31 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,22 (s, 1H), 4,84 (sa, 1H), 4,37 - 4,12 (m, 2H), 3,25 - 3,09 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,99 - 2,86 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,32 (m, 1H). CL/EM: 405,0 (M+1).

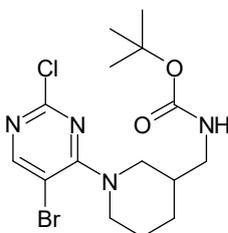
- 25 **Compuesto intermedio 7: éster *tert*-butílico del ácido 3-[[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piperidin-1-carboxílico**



- 30 Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 3-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (252 mg; 0,62 mmol; 1,00 eq.), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (194 mg; 0,93 mmol; 1,50 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (264 mg; 1,24 mmol; 2,00 eq.) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (23 mg; 0,03 mmol; 0,05 eq.) en agua (0,2 ml) y 2-

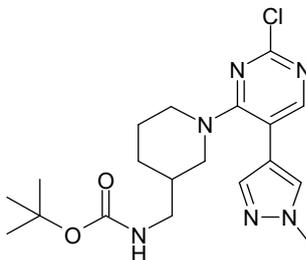
metiltetrahidrofurano (5,6 ml) se desgaseó con Ar y se calentó en un tubo sellado hasta 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos, gradiente del 0 al 100 %) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco (97 mg, 38 %). CL/EM: 407,7 (M+1).

5 **Compuesto intermedio 8: éster *terc*-butílico del ácido [1-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-piperidin-3-ilmetil]-carbámico**



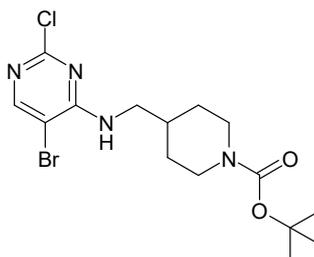
10 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 6 a partir de 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (3,3 ml; 23,33 mmol; 2,00 eq.) y éster *terc*-butílico del ácido piperidin-3-ilmetil-carbámico (2,5 g; 11,7 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color amarillo (4 g; 80 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,24 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,27 (t, *J* = 13,7 Hz, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,10 – 3,02 (m, 1H), 3,02 – 2,85 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,74 – 1,61 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,42 – 1,23 (m, 1H). CL/EM: 405,1 (M+1).

15 **Compuesto intermedio 9: éster *terc*-butílico del ácido {1-[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-piperidin-3-ilmetil}-carbámico**



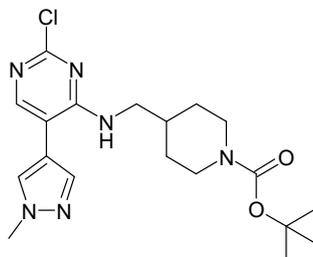
20 Se desgaseó una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [1-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-piperidin-3-ilmetil]-carbámico (750 mg; 1,85 mmol; 1,00 eq.), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (462 mg; 2,22 mmol; 1,20 eq.), fosfato de potasio (785 mg; 3,70 mmol; 2,00 eq.) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (135 mg; 0,18 mmol; 0,10 eq.) en agua (0,60 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (5,6 ml) con Ar y se calentó en un tubo sellado hasta 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos, gradiente del 0 al 100 %) proporcionó el compuesto del título como una espuma de color amarillo (640 mg, 85 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,94 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,85 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 – 3,73 (m, 1H), 3,73 – 3,58 (m, 1H), 3,04 (dt, *J* = 12,8, 5,8 Hz, 1H), 2,87 (m, 3H), 1,86 – 1,68 (m, 2H), 1,68 – 1,54 (m, 1H), 1,43 (sa, 11H); CL/EM: 407,2 (M+1).

35 **Compuesto intermedio 10: éster *terc*-butílico del ácido 4-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico**



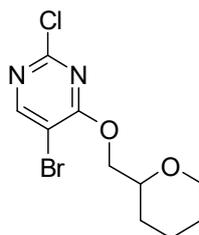
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 6 a partir de 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (1,33 ml; 9,33 mmol; 2,00 eq.) y éster *tert*-butílico del ácido 4-aminometil-piperidin-1-carboxílico (1 g; 4,67 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color blanco (1,6 g; 83 %). CL/EM: 405 (M+1).

5 **Compuesto intermedio 11: éster *tert*-butílico del ácido 4-[[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piperidin-1-carboxílico**



10 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 9 a partir de éster *tert*-butílico del ácido 3-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (300 mg; 0,74 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (preparado como se describe en el documento WO 2014008992; 231 mg; 1,11 mmol; 1,50 eq.) como (125 mg, 42 %). MC/EM: 407,2 (M+1).

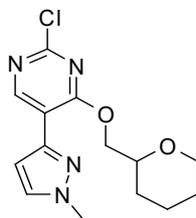
15 **Compuesto intermedio 12: 5-bromo-2-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-pirimidina**



20 Se añadió 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (4,16 ml; 29,3 mmol; 2,00 eq.) a una suspensión de NaH (702 mg; 17,6 mmol; 1,20 eq.) en THF (37 ml) mantenida a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min antes de la adición de (tetrahidro-piran-2-il)-metanol (1,7 ml; 14,6 mmol; 1,00 eq.). A continuación, se agitó a 0 °C durante toda la noche, se diluyó con metanol, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:hexano, 0 al 50 %) obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,61 g; 34 %). CL/EM: 307,0 (M+H).

25 **Compuesto intermedio 13: 5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-pirimidina**

30



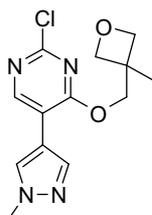
35 Una solución de 5-bromo-2-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-pirimidina (400 mg; 1,30 mmol; 1,00 eq.), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (406 mg; 1,95 mmol; 1,50 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (552 mg; 2,60 mmol; 2,00 eq.) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>\*DCM (95 mg; 0,13 mmol; 0,10 eq.) en agua (0,30 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (3,00 ml; 29,95 mmol; 23,03 eq.) se desgaseó mediante burbujeo con Ar(g) durante 15 min, a continuación se calentó a 100 °C durante 30 min. Después, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:hexano, gradiente del 0 al 100 % a continuación con MeOH/DCM, gradiente del 10 al 20 %) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (272 mg; 64,4 %). CL/EM: 309,9 (M+1).

40

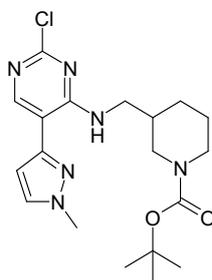
**Compuesto intermedio 14: 5-bromo-2-cloro-4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-pirimidina**

5

Se añadió (3-metil-oxetan-3-il)-metanol (2 g; 19,6 mmol; 1,00 eq.) gota a gota durante 15 min a una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite, 0,98 g; 24,48 mmol; 1,25 eq.) y 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (8,92 g; 39,2 mmol; 2,00 eq.) en THF (50 ml) mantenida a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:hexano, gradiente del 0 al 100 %, después gradiente de MeOH: DCM del 10 al 20 %) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (375 mg; 6,5 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,47 (s, 1H), 4,63 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,47 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,46 (s, 3H).

**Compuesto intermedio 15:**

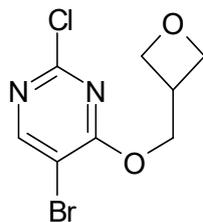
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 13 a partir de 5-bromo-2-cloro-4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-pirimidina (375 mg; 1,28 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (399 mg; 1,92 mmol; 1,50 eq.) como un sólido de color marrón claro (165,1 mg, 44 %). CL/EM: 407,72 (M+1).

**Compuesto intermedio 16: éster *terc*-butílico del ácido 3-[[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piperidin-1-carboxílico**

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 9 a partir de éster *terc*-butílico del ácido 3-[[5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (400 mg; 0,99 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (308 mg; 1,48 mmol; 1,50 eq.) como un sólido de color marrón (680 mg, cuantitativo). CL/EM: 407,2 (M+1).

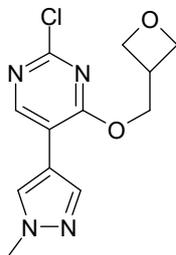
35

**Compuesto intermedio 17: 5-bromo-2-cloro-4-(oxetan-3-ilmetoxi)-pirimidina**



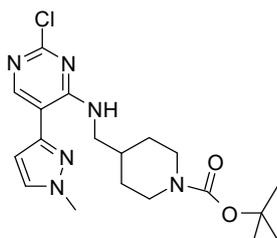
5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 14 a partir de 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (1,62 ml; 11,35 mmol; 2,00 eq.) y oxetan-3-il-metanol (500 mg; 5,68 mmol; 1,00 eq.) como un aceite de color amarillo (500 mg; 31,5 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,42 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,84 (ddd, J = 7,7, 6,3, 1,1 Hz, 2H), 4,67 (dd, J = 6,7, 1,1 Hz, 2H), 4,62-4,42 (m, 2H), 3,48 (q, J = 5,8 Hz, 1H).

10 **Compuesto intermedio 18: 2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(oxetan-3-ilmetoxi)-pirimidina**



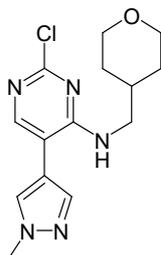
15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 9 a partir de 5-bromo-2-cloro-4-(oxetan-3-ilmetoxi)-pirimidina (500 mg; 1,79 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (558 mg; 2,68 mmol; 1,50 eq.) como un sólido de color blanco (109 mg, 22 %). CL/EM: 281,1 (M+1).

20 **Compuesto intermedio 19: éster *terc*-butílico del ácido 4-[[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piperidin-1-carboxílico**



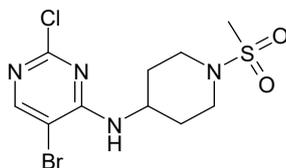
25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 9 a partir de éster *terc*-butílico del ácido 4-[[5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (800 mg; 1,97 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (615 mg; 2,96 mmol; 1,50 eq.) como un sólido de color marrón (541 mg, 67 %). CL/EM: 407,2 (M+1).

30 **Compuesto intermedio 20: [2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina**



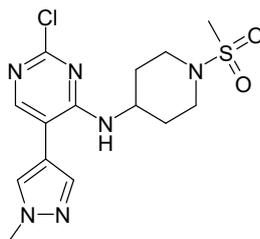
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 7 a partir de (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-amina (335 mg; 1,09 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (341 mg; 1,64 mmol; 1,50 eq.) como un aceite de color marrón (206 mg, 49 %). CL/EM: 308,2 (M+1).

**Compuesto intermedio 21: (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-amina**



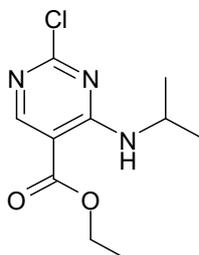
Una solución de 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (1,72 ml; 13,46 mmol; 1,20 eq.), 1-metansulfonyl-piperidin-4-ilamina (2,0 g; 11,22 mmol; 1,00 eq.) y DIPEA (3,0 ml; 17,22 mmol; 1,54 eq.) en THF (34,00 ml) se agitó a TA durante 90 min bajo atmósfera de nitrógeno. El solvente se eliminó a presión reducida y el material sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:hexano, gradiente del 60 al 100 %) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (318 mg; 8 %). CL/EM: 369,0 (M+1).

**Compuesto intermedio 22: [2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-amina**



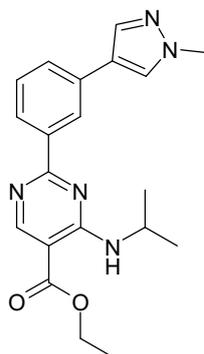
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 7 a partir de (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-amina (2165 mg; 5,86 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1828 mg; 8,78 mmol; 1,50 eq.) como un sólido de color beis (870 mg, 32 %). CL/EM: 371,1 (M+1).

**Compuesto intermedio 23: éster etílico del ácido 2-cloro-4-isopropilamino-pirimidin-5-carboxílico**



Una solución de éster etílico del ácido 2,4-dicloro-pirimidin-5-carboxílico (8,00 g; 34,4 mmol; 1,00 eq.), etil-diisopropil-amina (12,10 ml; 68,77 mmol; 2,00 eq.) e isopropilamina (2,09 g; 35,1 mmol; 1,02 eq.) en DCM (80 ml) se agitó durante 3 h a TA. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice permitió obtener el compuesto del título como un líquido incoloro (7,6 g; 30,28 mmol; 88,1 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,32-4,27 (m, 2H), 4,25-4,22 (m, 1H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 6H); HPLC: (254 nm) 96 %; tR 4,69 min; CL/EM: 244 (M+1).

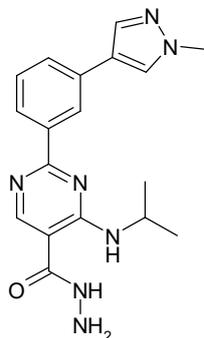
**Compuesto intermedio 24: éster etílico del ácido 4-isopropilamino-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-carboxílico**



5 Se añadió Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a una solución desgasada de éster etílico del ácido 2-cloro-4-isopropilamino-pirimidin-5-carboxílico (7,0 g; 28,0 mmol; 1,00 eq.), carbonato de potasio (7,98 g; 56,00 mmol; 2,00 eq.) y 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (11 g; 30,80 mmol; 1,10 eq.) en dioxano-1,4 (140 ml) y agua (35 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 100 °C. A continuación se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron.

10 La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:PE, 50:50) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (3,5 g; 29 %). HPLC: (254 nm) 90 %; tR 3,88 min; CL/EM: 366,3 (M+1).

15 **Compuesto intermedio 25: hidrazida del ácido 4-isopropilamino-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-carboxílico**



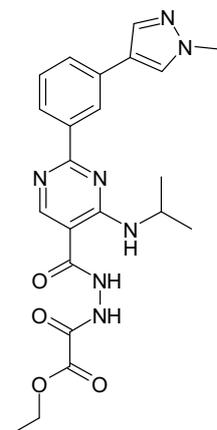
20 Se añadió hidrazina monohidrato (0,17 ml; 3,47 mmol; 5,00 eq.) a una solución en agitación de éster etílico del ácido 4-isopropilamino-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-carboxílico (300 mg; 0,69 mmol; 1,00 eq.) en etanol (6,00 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 90 °C durante toda la noche. A continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida (mitad del volumen). El precipitado se filtró y se lavó con etanol frío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (180 mg; 73 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 9,94 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,60 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,52 (sa, 2H), 4,47-4,39 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,52 Hz, 6H). HPLC: (254 nm) 94 %; tR 2,9 min; CL/EM: 352,3 (M+1).

25

30 **Compuesto intermedio 26: éster etílico del ácido 5-[4-isopropilamino-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-il]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico**

Etapa 1: éster etílico del ácido (N'-[4-isopropilamino-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-carbonil]-hidrazino)-oxo-acético

35



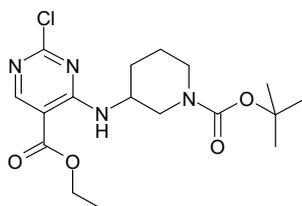
5 Se añadió éster etílico del ácido cloro-oxo-acético (0,32 ml; 2,82 mmol; 1,05 eq.) gota a gota a una solución de hidrazida del ácido 4-isopropilamino-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-carboxílico (0,95 g; 2,68 mmol, 1,0 eq.) y TEA (1,05 ml; 8,05 mmol; 3,00 eq.) en DCM (28,50 ml) mantenida a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción se atemperara hasta TA y se agitó durante 30 min. La reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, a continuación se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM:MeOH) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (1 g, 70 %). HPLC: (254 nm) 92 %; tR 3,36 min; CL/EM: 452,2 (M+1).

15 Etapa 2: éster etílico del ácido 5-[4-isopropilamino-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-il]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico

15

20 Una solución de ácido (N'-{4-isopropilamino-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-carbonil}-hidrazino)-oxo-acético (0,78 g; 1,62 mmol; 1,00 eq.) y 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxi-fenil)-[1,3,2,4]ditiadifosfetano (1,49 g; 3,57 mmol; 2,20 eq.) en THF (39 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10 %. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM:MeOH) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (1 g, 82 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,99 (s, 1H), 8,85 (d, J = 7,24 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31-8,21 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,40 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,08 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,49-4,44 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,80-3,60 (m, 1H), 1,39-1,35 (m, 9H). HPLC: (254 nm) 99 %; tR 4,33 min; CL/EM: 450,2 (M+H).

30 **Compuesto intermedio 27: éster etílico del ácido 4-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-3-ilamino)-2-cloro-pirimidin-5-carboxílico**

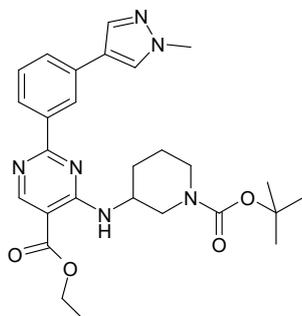


5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 23 a partir de éster etílico del ácido 2,4-dicloro-pirimidin-5-carboxílico (5,0 g; 21,49 mmol; 1,00 eq.) y éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-piperidin-1-carboxílico (4,43 g; 21,92 mmol; 1,02 eq.) como una goma de color amarillo (8,50 g; 17,14 mmol; 79,7 %). HPLC: (254 nm) 72 %; tR 5,27 min; CL/EM: 385 (M+1).

10 **Compuesto intermedio 28: éster *terc*-butílico del ácido 3-{5-hidrazinocarbonil-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-piperidin-1-carboxílico**

Etapas 1: éster etílico del ácido 4-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-3-ilamino)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-carboxílico

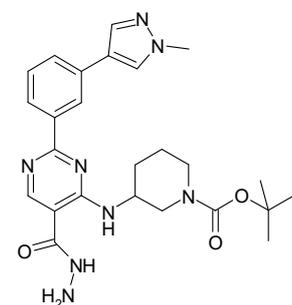
15



20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 24 a partir de éster etílico del ácido 4-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-3-ilamino)-2-cloro-pirimidin-5-carboxílico (8,0 g; 16,01 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (6,29 g; 17,61 mmol; 1,10 eq.) como una goma (5,0 g; 59 %). HPLC: (254 nm) 93 %; tR 4,51 min; CL/EM: 507,2 (M+1).

Etapas 2: éster *terc*-butílico del ácido 3-{5-hidrazinocarbonil-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-piperidin-1-carboxílico

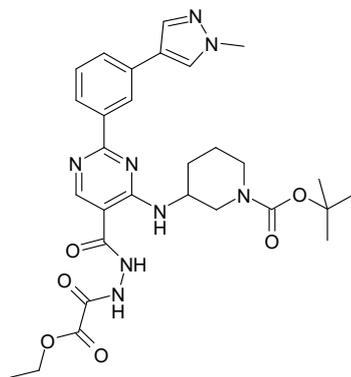
25



30 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el compuesto intermedio 25 a partir de éster etílico del ácido 4-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-3-ilamino)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-carboxílico (3,0 g; 5,68 mmol; 1,00 eq.) como un sólido blanquecino (2 g; 69 %). HPLC: (254 nm) 89 %; tR 3,53 min; CL/EM: 493,2 (M+H).

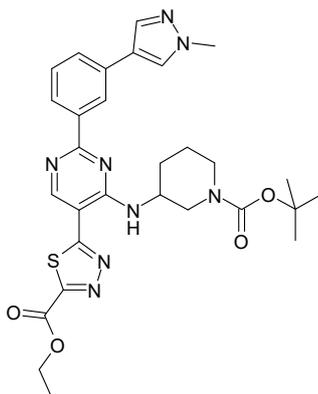
35 **Compuesto intermedio 29: éster *terc*-butílico del ácido 3-{5-(5-etoxicarbonil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-piperidin-1-carboxílico**

Etapas 1: éster *terc*-butílico del ácido 3-{5-(N'-etoxioxalil-hidrazinocarbonil)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-piperidin-1-carboxílico



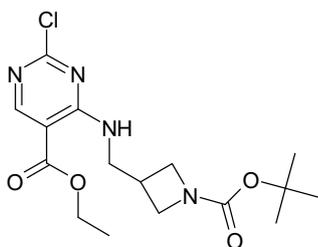
5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 26 a partir de éster *tert*-butílico del ácido 3-{5-hidrazinocarbonil-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-piperidin-1-carboxílico (500 mg; 0,98 mmol; 1,00 eq.) en DCM (10 ml) y éster etílico del ácido cloro-oxo-acético (0,1,2 ml; 1,03 mmol; 1,05 eq.) como un sólido de color amarillo (420 mg; 66 %). HPLC: (254 nm) 89 %; tR 3,94 min; CL/EM: 593,3 (M+H).

10 Etapa 2: éster *tert*-butílico del ácido 3-{5-(5-etoxicarbonil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-piperidin-1-carboxílico



15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 26 a partir de éster *tert*-butílico del ácido 3-{5-(N'-etoxioxalil-hidrazinocarbonil)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-piperidin-1-carboxílico (300 mg; 0,47 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color amarillo (150 mg; 52 %). HPLC: (254 nm) 88 %; tR 5,05 min; CL/EM: 591,2 (M+H).

20 **Compuesto intermedio 30: éster etílico del ácido 4-[(1-*tert*-butoxicarbonil-azetidín-3-ilmetil)-amino]-2-cloro-pirimidin-5-carboxílico**

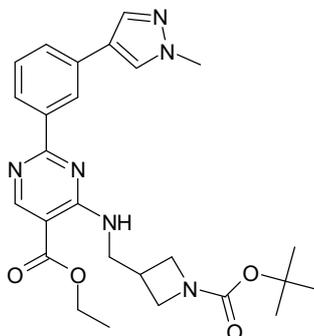


25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 23 a partir de éster etílico del ácido 2,4-dicloro-pirimidin-5-carboxílico (2,50 g; 10,74 mmol; 1,00 eq.) y éster *tert*-butílico del ácido 3-aminometil-azetidín-1-carboxílico (2,06 g; 10,96 mmol; 1,02 eq.) como una goma incolora (2,0 g; 54 %). HPLC: (254 nm) 98 %; tR 6,35 min; CL/EM: 369,0 (M+H).

30

**Compuesto intermedio 31: éster *terc*-butílico del ácido 3-({5-hidrazinocarbonil-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-metil)-azetidín-1-carboxílico**

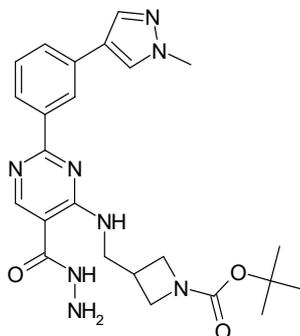
5 Etapa 1: éster etílico del ácido 4-[(1-*terc*-butoxicarbonil-azetidín-3-ilmetil)-amino]-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidín-5-carboxílico



10 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 24 a partir de éster etílico del ácido 4-[(1-*terc*-butoxicarbonil-azetidín-3-ilmetil)-amino]-2-cloro-pirimidín-5-carboxílico (2,20 g; 5,81 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (2,28 g; 6,40 mmol; 1,10 eq.) como un sólido de color blanco (2,0 g; 54 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,86 (s, 1H), 8,51-8,47 (m, 1H), 8,21-8,19 (m, 2H), 7,89 (d, J = 0,44 Hz, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,76 Hz, 1H), 4,36-4,30 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,74-3,80 (m, 2H), 3,20-3,00 (m, 1H), 1,35-1,31 (m, 12H). HPLC (XBridge C8 (50 × 4,6 mm, 3,5 μm): (254 nm) 96 %; t<sub>R</sub> 4,0 min; CL/EM: 493,2 (M+H).

15 Etapa 2: éster *terc*-butílico del ácido 3-({5-hidrazinocarbonil-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidín-4-ilamino}-metil)-azetidín-1-carboxílico

20

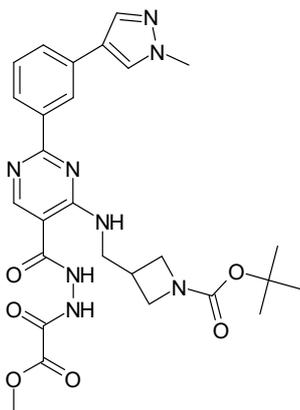


25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 25 a partir de éster etílico del ácido fenil]-pirimidín-5-carboxílico (1,10 g; 2,14 mmol; 1,00 eq.) como un sólido blanquecino (900 mg; 82 %). HPLC (254 nm) 90 %; t<sub>R</sub> 3,43 min; CL/EM: 479,2 (M+H).

**Compuesto intermedio 32: éster metílico del ácido 5-{4-[(1-*terc*-butoxicarbonil-azetidín-3-ilmetil)-amino]-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidín-5-il}-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico**

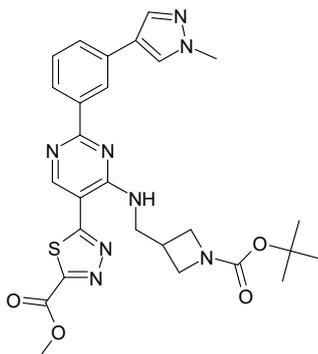
30

Etapa 1: éster *terc*-butílico del ácido 3-({5-(N'-metoxioxalil-hidrazinocarbonil)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidín-4-ilamino}-metil)-azetidín-1-carboxílico



5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 26 a partir de éster *tert*-butílico del ácido 3-((5-hidrazinocarbonil-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino)-metil)-azetidín-1-carboxílico (400 mg; 0,78 mmol; 1,00 eq.) y éster metílico del ácido cloro-oxo-acético (0,08 ml; 0,82 mmol; 1,05 eq.) como un sólido de color amarillo (300 mg; 66 %) HPLC: (254 nm) 94 %; tR 3,55 min; CL/EM: 565,3 (M+H).

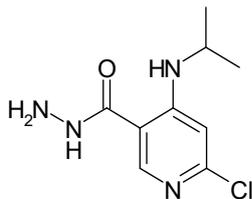
10 Etapa 2: éster metílico del ácido 5-{4-[(1-*tert*-butoxicarbonil)-azetidín-3-ilmetil]-amino}-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidín-5-il}-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico



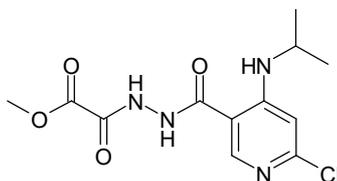
15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 26 a partir de éster *tert*-butílico del ácido 3-((5-(*N*'-metoxioxalil-hidrazinocarbonil)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidín-4-ilamino)-metil)-azetidín-1-carboxílico (300 mg; 0,51 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color amarillo (150 mg; 52 %). HPLC: (254 nm) 92 %; tR 4,44 min; CL/EM: 563,3 (M+H).

20 **Compuesto intermedio 33: [5-(6-cloro-4-isopropilamino-piridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-((R)-3-hidroxi-pirrolidín-1-il)-metanona**

25 Etapa 1: hidrazida del ácido 6-cloro-4-isopropilamino-nicotínico

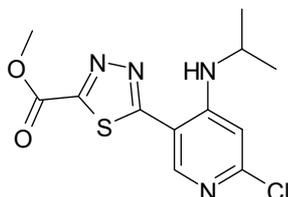


30 Una solución de hidrato de hidrazina monohidrato (8,07 ml; 164 mmol) y éster etílico del ácido 6-cloro-4-isopropilamino-nicotínico (7,0 g; 27,4 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a reflujo a 80 °C durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material sin procesar se trituró con éter dietílico para obtener el producto deseado como un sólido de color blanco (6 g; 79 %). CL/EM: 229,00 (M+1).

Etapa 2: éster metílico del ácido [N'-(6-cloro-4-isopropilamino-piridin-3-carbonil)-hidrazino]-oxo-acético

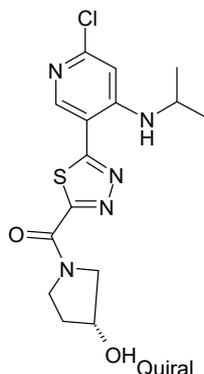
5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 26 a partir de hidrazida del ácido 6-cloro-4-isopropilamino-nicotínico (5,5 g; 21,6 mmol) como un sólido de color blanco (4 g, 50 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,44 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,48-0,00 (m, 1H), 1,16-1,09 (m, 6H).

10 Etapa 3: éster metílico del ácido 5-(6-cloro-4-isopropilamino-piridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico



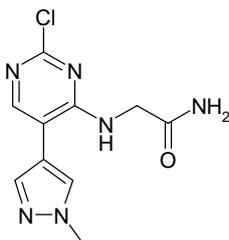
15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 26 a partir de éster metílico del ácido [N'-(6-cloro-4-isopropilamino-piridin-3-carbonil)-hidrazino]-oxo-acético (4,0 g; 10,8 mmol) como un sólido blanquecino (3 g, 67 %). CL/EM: 313,0 (M+1).

20 Etapa 4: [5-(6-cloro-4-isopropilamino-piridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona



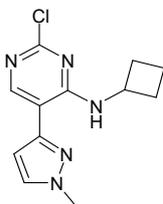
25 Una solución de éster metílico del ácido 5-(6-cloro-4-isopropilamino-piridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (2,5 g; 7,2 mmol) y (R)-pirrolidin-3-ol (3,84 g; 43,16 mmol) en metanol (25 ml) se calentó en el microondas a 80 °C durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el material sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE, EtOAc) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (1 g; 41 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,76(d, 1H), 8,55(s, 1H), 6,95(s, 1H), 5,08(d, 1H), 4,39(d, 1H), 4,19-3,93(m, 3H), 3,68-3,53(m, 2H), 1,99(m, 2H), 1,27(d, 6H).

**Compuesto intermedio 33: 2-[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamino]-acetamida**



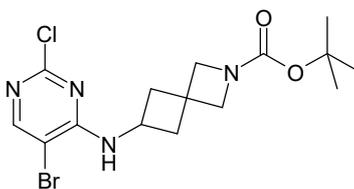
5 Una mezcla de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-acetamida (Aurora Building Blocks; 200 mg; 0,75 mmol; 1,00 eq.), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-pirazol (166 mg; 0,79 mmol; 1,05 eq.), Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (4,35 mg; 0,002 mmol; 0,01 eq.) y carbonato de potasio (125 mg; 0,90 mmol; 1,20 eq.) en dioxano (6 ml) y agua (0,6 ml) se agitó en un vial sellado a 90 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en KPNH (gradiente de EtOAc:MeOH de 0:100 a 30:70) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (183 mg; 87 %). CL/EM: 267,1 (M+H).

**Compuesto intermedio 34: [2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-4-il]-ciclobutil-amina**



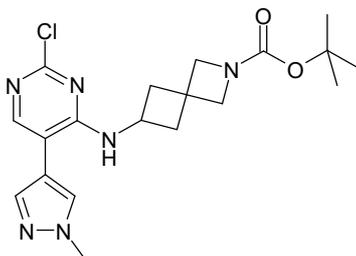
15 Una mezcla de (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-ciclobutil-amina (Aurora Building Blocks; 200 mg; 0,76 mmol; 1,00 eq.), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxolan-2-il)-1H-pirazol (166 mg; 0,80 mmol; 1,05 eq.), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,81 mg; 0,002 mmol; 0,01 eq.) y carbonato de potasio (126 mg; 0,91 mmol; 1,20 eq.) en dioxano (6 ml) y agua (0,60 ml) se agitó a 90 °C durante toda la noche en un vial sellado. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:hexano, gradiente del 10 al 50 %) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (63 mg; 30 %). CL/EM: 264,6 (M+H)

25 **Compuesto intermedio 35: éster *terc*-butílico del ácido 6-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-2-aza-espiro[3,3]heptano-2-carboxílico**



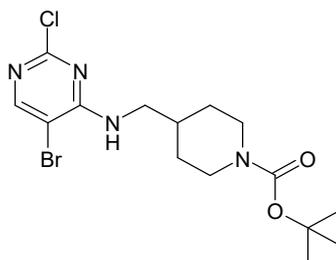
30 Una mezcla de 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (650 mg; 2,85 mmol; 1,00 eq.), éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-2-aza-espiro[3,3]heptano-2-carboxílico (7,27 mg; 3,42 mmol; 1,20 eq.), etil-diisopropil-amina (1,49 ml; 8,56 mmol; 3,00 eq.) en NMP (5,0 ml) se agitó a 50 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:hexano; gradiente del 0 al 40 %) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,2 g; 100 %). CL/EM: 403 (M+H) 403.

**Compuesto intermedio 36: éster *terc*-butílico del ácido 6-[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamino]-2-aza-espiro[3,3]heptano-2-carboxílico**



5 Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 6-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-2-aza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (200 mg; 0,50 mmol; 1,00 eq.), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (155 mg; 0,74 mmol; 1,50 eq.), dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,83 mg; 0,002 mmol; 0,01 eq.) y carbonato de potasio (82 mg; 0,59 mmol; 1,20 eq.) en dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 100 °C durante toda la noche en un vial sellado. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos, gradiente del 20 al 100 %, a continuación MeOH: EtOAc, gradiente del 0 al 20 %) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (201 mg, 95 %). CL/EM: 405,2 (M+H).

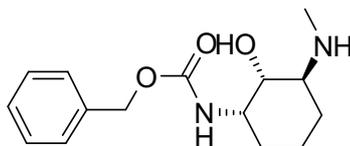
15 **Compuesto intermedio 37: éster *tert*-butílico del ácido 4-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico**



20 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (3,39 g; 15,80 mmol; 1,20 eq.) y 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidin (3,00 g; 13,17 mmol; 1,00 eq.) en THF (30 ml) y DIPEA (6,9 ml). La mezcla se agitó bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a 50 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y EtOAc (75 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite incoloro. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos, gradiente del 10 al 30 %) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco (4,0 g, 75 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 3,92 (d, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,79 – 2,59 (sa, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,60 (dd, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,02 (cd, 2H). CL/EM: 349 ((M-tBu) + H).

30 **Compuesto intermedio 38: N-[(1S,2S,3S)-3-amino-2-hidroxiciclohexil]-N-metilcarbamato de *tert*-butilo (estereoquímica relativa, racémico)**

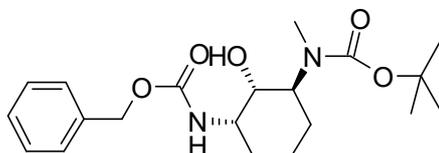
Etapas 1: N-[(1S,2R,3S)-2-hidroxi-3-(metilamino)ciclohexil]carbamato de bencilo (estereoquímica relativa, racémico)



35 Una solución de N-[(1S,2S,6R)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-il]carbamato de bencilo (estereoquímica relativa, racémico, preparado como se describen en Org.Lett., 2003, págs. 4955-4957, 730 mg; 2,66 mmol; 1,00 eq.) y metilamina (850 mg; 26,82 mmol; 10,1 eq.) en metanol (10 ml) se agitó en un tubo sellado durante 16 h a 45 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol/DCM, 1:10) para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (800 mg; 97 %).

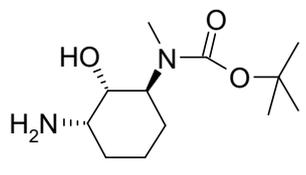
40

Etapa 2: N-[(1S,2S,3S)-3-[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino]-2-hidroxiciclohexil]carbamato de bencilo (estereoquímica relativa, racémico)



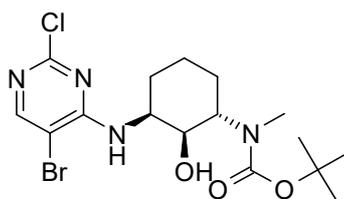
5 Una solución de N-[(1S,2R,3S)-2-hidroxi-3-(metilamino)ciclohexil]carbamato de bencilo (racémico, 800 mg; 2,59 mmol; 1,00 eq.), TEA (535 mg; 5,18 mmol, 2,00 eq.), Boc2O (864 mg; 3,88 mmol, 1,50 eq.) en DCM (40 ml) se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol/DCM, 1:15) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (1 g, 92 %).

Etapa 3: N-[(1S,2S,3S)-3-amino-2-hidroxiciclohexil]-N-metilcarbamato de terc-butilo (estereoquímica relativa, racémico)



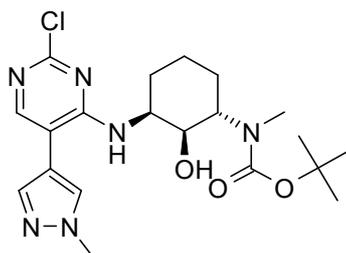
20 Se añadió Pd/C (253 mg; 0,24 mmol; 0,10 eq.) a una solución de N-[(1S,2S,3S)-3-[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino]-2-hidroxiciclohexil]carbamato de bencilo (1 g; 2,38 mmol; 1,00 eq.) en MeOH (4 ml) mantenida bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas utilizando una botella de hidrógeno. Los sólidos se recogieron por filtración y la mezcla resultante se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (630 mg, 98 %).

25 **Compuesto intermedio 39: N-[(1S,2S,3S)-3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclohexil]-N-metilcarbamato de terc-butilo (estereoquímica relativa, racémico).**



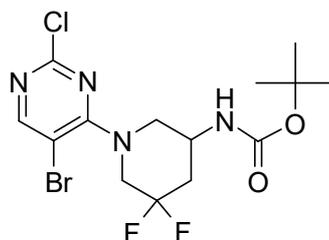
30 Una solución de N-[(1S,2S,3S)-3-amino-2-hidroxiciclohexil]-N-metilcarbamato de terc-butilo (630 mg; 2,32 mmol; 1,00 eq.), 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (652 mg; 2,80 mmol; 1,21 eq.) y DIEA (612 mg; 4,64 mmol; 2,00 eq.) en THF (10 ml) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/PE, 1:2) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (630 mg, 56 %). CL/EM (columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 × 50 mm, 2,2 μm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 1,0 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,2 min, mantenido 1,0 min; 254 nm): (pureza) 90 %; [M+H]<sup>+</sup> Calc. 435,1; encontrado 435,1.

40 **Compuesto intermedio 40: N-[(1S,2S,3S)-3-[[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclohexil]-N-metilcarbamato de terc-butilo (estereoquímica relativa, racémico).**



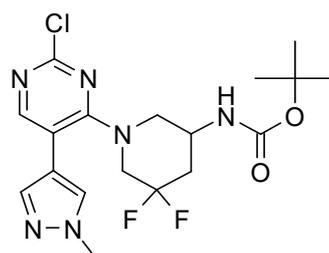
Una mezcla de N-[(1S,2S,3S)-3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclohexil]-N-metilcarbamato de *tert*-butilo (630 mg; 1,30 mmol; 1,00 eq.; 90 %), 1-metil-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (415 mg; 1,95 mmol, 1,50 eq.; 98 %), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (108 mg; 0,13 mmol; 0,10 eq.; 98 %) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (566 mg; 2,61 mmol; 2,01 eq.) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se desgaseó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 2 h en un tubo sellado. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/PE, 1:1) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (420 mg, 66 %).

**Compuesto intermedio 41: N-[1-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-5,5-difluoropiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo**



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 39 a partir N-(5,5-difluoropiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (500 mg; 2,01 mmol; 0,93 eq.) como un sólido de color blanco (460 mg; 37 %).

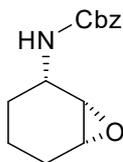
**Compuesto intermedio 42: N-[1-[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]-5,5-difluoropiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo**



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 40 a partir de N-[1-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-5,5-difluoropiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (460 mg; 0,81 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color blanco (220 mg, 57 %). CL/EM (columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 × 50 mm, 2,2 μm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 1,0 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,2 min, mantenido 1,0 min; 254 nm): (pureza) 90 %; [M+H]<sup>+</sup> Calc. 428,2; encontrado 428,2.

**Compuesto intermedio 43: (1S,2S,6S)-2-amino-6-fluorociclohexan-1-ol (estereoquímica relativa, racémico)**

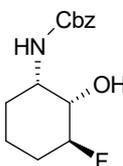
**Etapa 1: N-[(1S,2S,6R)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-il]carbamato de bencilo (estereoquímica relativa, racémico)**



5 Una solución de N-(ciclohex-2-en-1-il)carbamato de bencilo (400 mg; 1,56 mmol; 1,00 eq.; 90 %), bicarbonato de sodio (267 mg; 3,11 mmol; 2,00 eq.; 98 %), y m-CPBA (549 mg; 3,12 mmol; 2,00 eq.; 98 %) en DCM (25 ml) se agitó durante 3 h a 20 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 15 ml de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y se diluyó con 30 ml de agua. A continuación, se extrajo con DCM (3 × 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EA/PE, 1:5) para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón.

10

Etapa 2: N-[(1S,2S,3S)-3-fluoro-2-hidroxiciclohexil]carbamato de bencilo (estereoquímica relativa, racémico)

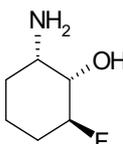


15

Se añadió gota a gota HF-piridina (0,5 ml; 3,88 mmol; 1,52 eq.; pureza del 70 %) a una solución de DCM (10 ml) mantenido bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de N-[7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-il]carbamato de bencilo (700 mg; 2,55 mmol; 1,00 eq.) en diclorometano (3 ml) gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. El valor del pH de la solución se ajustó a 7 con una solución de bicarbonato de sodio saturado (ac.). Tras la dilución con 20 ml de H<sub>2</sub>O, la mezcla resultante se extrajo con DMC (3 × 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EA/PE, 1:15 a 1:4) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (700 mg, 93 %).

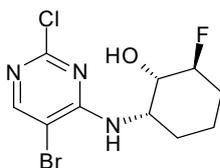
20

25 Etapa 3: (1S,2S,6S)-2-amino-6-fluorociclohexan-1-ol (estereoquímica relativa, racémico)



30 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo 38 a partir de N-[(1S,2S,3S)-3-fluoro-2-hidroxiciclohexil]carbamato de bencilo (racémico, configuración relativa, 700 mg; 2,36 mmol) como un sólido de color blanco (300 mg, 86 %).

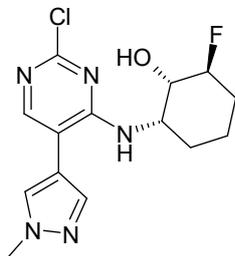
35 **Compuesto intermedio 44: (1S,2S,6S)-2-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]-6-fluorociclohexan-1-ol (estereoquímica relativa, racémico)**



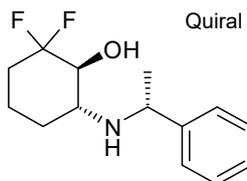
40 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 39 a partir (1S,2S,6S)-2-amino-6-fluorociclohexan-1-ol (compuesto intermedio 43; 300 mg; 2,03 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color amarillo (500 mg; 68 %). CL/EM (columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 × 50 mm, 2,2 μm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 1,0 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,2 min, mantenido 1,0 min; 254 nm): (pureza) 90 %; [M+H]<sup>+</sup> Calc. 324,0; encontrado 324,0.

**Compuesto intermedio 45: (1S,2S,6S)-2-[[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]amino]-6-fluorociclohexan-1-ol (estereoquímica relativa, racémico)**

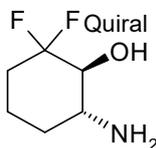
5



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 40 a partir (1S,2S,6S)-2-[[5-bromo-2-cloropirimidin-4-il]amino]-6-fluorociclohexan-1-ol (compuesto intermedio 44, racémico, 440 mg; 1,22 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color amarillo (360 mg; 82 %). CL/EM (columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 × 50 mm, 2,2 μm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 1,0 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,2 min, mantenido 1,0 min; 254 nm): [M+H]<sup>+</sup> Calc. 326,0; encontrado 326,0.

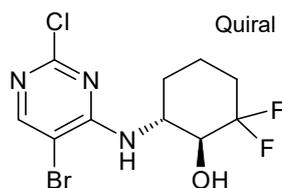
**Compuesto intermedio 46: (1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexan-1-ol**15 Etapa 1: 2,2-difluoro-6-[[1-(1R)-1-feniletil]amino]ciclohexan-1-ol

Una solución de (1R)-1-feniletan-1-amina (2,375 g; 18,62 mmol; 1,30 eq.; 95 %) en DCM (12 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con trimetilaluminio (11 ml; 1,20 eq., 2 M en tolueno) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 1 h antes de la adición de una solución de (1R,6R)-2,2-difluoro-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano (racémico, estereoquímica relativa, 2,260 g; 14,32 mmol; 1,00 eq.) en DCM (50 ml). La solución resultante se agitó durante 2 días a TA. A continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MTBE/éter de petróleo, 1:10) permitió obtener el compuesto del título (primer isómero eluido) como un sólido de color blanco (1,36 g, 33 %).

30 Etapa 2: (1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexan-1-ol

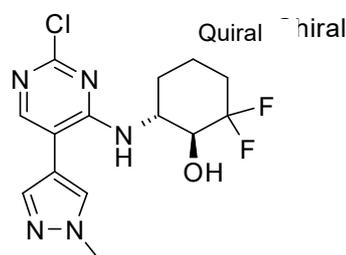
Una solución de (1S,6R)-2,2-difluoro-6-[[1-(1R)-1-feniletil]amino]ciclohexan-1-ol (1,360 g; 4,79 mmol; 1,00 eq.) en MeOH (30 ml) se desgaseó con nitrógeno antes de la adición de paladio en carbono (1,701 g; 9,59 mmol; 2,00 eq., 60 %). A continuación, la mezcla de reacción se colocó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm.) y se agitó T/N a TA. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (765 mg, 95 %). RMN <sup>1</sup>H (300MHz, metanol-d<sub>4</sub>,ppm) 3,40-3,30 (m,1H), 2,73 (m,1H), 2,05 (m,1H), 1,90-1,39 (m,4H), 1,34-1,17 (m,1H).

**Compuesto intermedio 47: (1S,6R)-6-[[5-bromo-2-cloropirimidin-4-il]amino]-2,2-difluorociclohexan-1-ol**



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 39 a partir de (1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexan-1-ol (200 mg; 1,19 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color amarillo (451 mg, 87 %).

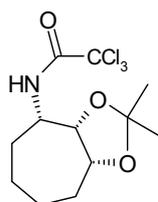
**Compuesto intermedio 48:** (1S,6R)-6-[(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino]-2,2-difluorociclohexan-1-ol



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 40 a partir de (1S,6R)-6-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]-2,2-difluorociclohexan-1-ol (451 mg; 1,04 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color amarillo (208 mg, 58 %).

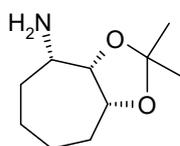
**Compuesto intermedio 49:** clorhidrato de (3aS,4S,8aR)-2,2-dimetil-octahidrociclohepta[d][1,3]dioxol-4-amina (racémico, estereoquímica relativa).

Etapa 1: 2,2,2-tricloro-N-[(1S,2S,3R)-2,3-dihidroxicicloheptil]acetamida (racémico, estereoquímica relativa)



Una solución de 2,2,2-tricloro-N-[(1S,2S,3R)-2,3-dihidroxicicloheptil]acetamida (racémico, estereoquímica relativa, preparado como se describe en JOC, 2002, págs. 7946-7956, 10 mg; 0,03 mmol; 1,00 eq.), 2,2-dimetoxipropano (7 mg; 0,06 mmol; 2,06 eq.) y TsOH (0,5 mg; 0,09 eq.) en acetona (1 ml) se agitó a TA durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el resto se disolvió de nuevo en DCM. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró hasta obtener el compuesto del título que se utilizó directamente en el siguiente paso.

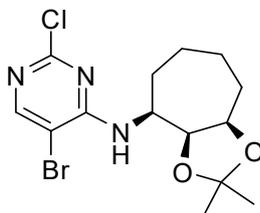
Etapa 2: clorhidrato de (3aS,4S,8aR)-2,2-dimetil-octahidrociclohepta[d][1,3]dioxol-4-amina (racémico, estereoquímica relativa).



Se añadió gota a gota NaBH<sub>4</sub> (71 mg; 1,78 mmol; 5,04 eq.) a una solución de N-[(3aS,4S,8aR)-2,2-dimetil-octahidrociclohepta[d][1,3]dioxol-4-il]-2,2,2-tricloroacetamida (racémico, 130 mg; 0,35 mmol; 1,00 eq.) en etanol

(10 ml) mantenida a 0 °C. A continuación, la solución resultante se agitó durante 16 h a 40 °C. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución de cloruro de hidrógeno (1 M). Finalmente, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (140 mg).

5 **Compuesto intermedio 50: N-[(3aS,4S,8aR)-2,2-dimetil-octahidrociclohepta[d][1,3]dioxol-4-il]-5-bromo-2-cloropirimidin-4-amina (racémico, estereoquímica relativa)**

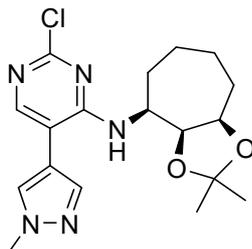


10 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 39 a partir de clorhidrato de (3aS,4S,8aR)-2,2-dimetil-octahidrociclohepta[d][1,3]dioxol-4-amina (racémico, 185 mg; 0,90 mmol; 0,79 eq.) como un sólido blanquecido (210 mg, 44 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-d) 8,11 (s, 1H), 6,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,22 - 1,90 (m, 2H), 1,73 (dd, J = 11,4, 5,8 Hz, 3H), 1,54 (s, 6H), 1,37 (s, 3H).

15

**Compuesto intermedio 51: N-[(3aS,4S,8aR)-2,2-dimetil-octahidrociclohepta[d][1,3]dioxol-4-il]-2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina (racémico, estereoquímica relativa)**

20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 40 a partir de N-[(3aS,4S,8aR)-2,2-dimetil-octahidrociclohepta[d][1,3]dioxol-4-il]-5-bromo-2-cloropirimidin-4-amina (racémico, 240 mg; 0,57 mmol; 1,00 eq.) como un aceite de color amarillo (185 mg, 77 %). CL/EM (columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 × 50 mm, 2,2 μm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 1,0 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,2 min, mantenido 1,0 min; 254 nm): (pureza) 87,3 %; [M+H]<sup>+</sup> Calc. 378,2; encontrado 378,2.



25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 40 a partir de N-[(3aS,4S,8aR)-2,2-dimetil-octahidrociclohepta[d][1,3]dioxol-4-il]-5-bromo-2-cloropirimidin-4-amina (racémico, 240 mg; 0,57 mmol; 1,00 eq.) como un aceite de color amarillo (185 mg, 77 %). CL/EM (columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 × 50 mm, 2,2 μm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 1,0 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,2 min, mantenido 1,0 min; 254 nm): (pureza) 87,3 %; [M+H]<sup>+</sup> Calc. 378,2; encontrado 378,2.

30 **Compuesto intermedio 52: acetato de (1S,2S,3S)-3-amino-2-(metoximetoxi)ciclohexilo (racémico, estereoquímica relativa)**

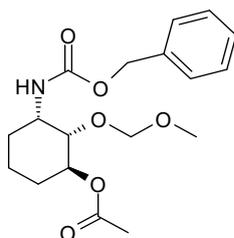
Etapa 1: acetato de (1S,2S,3S)-3-[[benciloxi]carbonil]amino-2-hidroxiciclohexilo (racémico, estereoquímica relativa)



40 Una mezcla de N-[(1S,2S,6R)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-il]carbamato de bencilo (obtenido como se describe en Org.Lett., 2003, págs. 4955-4957, 350 mg; 1,27 mmol; 1,00 eq.), NaOAc (214 mg; 2,56 mmol; 2,01 eq.) y ácido acético (5 ml) se agitó durante 30 min a 100 °C. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con 60 ml de agua. El pH se ajustó a 7 mediante la adición de una solución de bicarbonato sódico. Y la solución

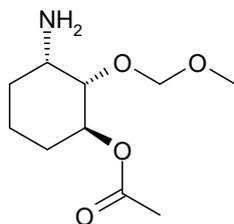
resultante se extrajo con DCM (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecido (300 mg, 69 %). CL/EM (columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 × 50 mm, 2,2 μm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 1,0 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,2 min, mantenido 1,0 min; 254 nm): [M+ Na]<sup>+</sup> Calc. 330,0; encontrado 330,0.

Etapa 2: acetato de (1S,2S,3S)-3-[[benciloxi]carbonil]amino]-2-(metoximetoxi)ciclohexilo (racémico, estereoquímica relativa)



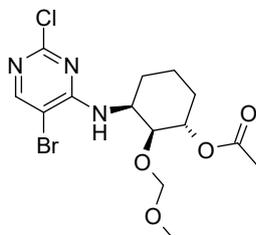
Una solución de acetato de (1S,2S,3S)-3-[[benciloxi]carbonil]amino]-2-hidroxyciclohexilo (250 mg; 0,73 mmol; 1,00 eq.), DIEA (194 mg; 1,47 mmol; 2,01 eq.) y cloro(metoxi)metano (91 mg; 1,11 mmol; 1,51 eq.) en DMF (15 ml) se agitó durante 3 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A continuación se extrajo con DCM (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/PE, 1:6) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (270 mg, 94 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> Calc. 352,1; encontrado 352,1.

Etapa 3: acetato de (1S,2S,3S)-3-amino-2-(metoximetoxi)ciclohexilo (racémico, estereoquímica relativa)

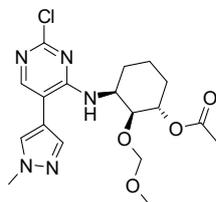


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 43 a partir de acetato de (1S,2S,3S)-3-[[benciloxi]carbonil]amino]-2-(metoximetoxi)ciclohexilo (250 mg; 0,64 mmol; 1,00 eq.) como un aceite incoloro (150 mg, 97 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> Calc. 218,2; encontrado 218,2.

**Compuesto intermedio 53: acetato de (1S,2S,3S)-3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]-2-(metoximetoxi)ciclohexilo (estereoquímica relativa, racémico)**



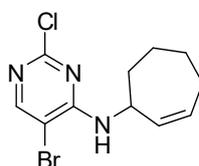
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 39 a partir de acetato de (1S,2S,3S)-3-amino-2-(metoximetoxi)ciclohexilo (compuesto intermedio 52, racémico, 370 mg; 1,53 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color amarillo (560 mg; 80 %). EM: *m/z* = 408,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto intermedio 54: acetato de (1S,2S,3S)-3-[[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]amino]-2-(metoximetoxi)ciclohexilo (estereoquímica relativa, racémico)**

5

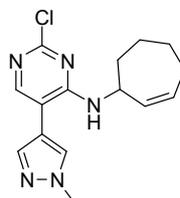
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 40 a partir de acetato de (1S,2S,3S)-3-[[5-bromo-2-cloropirimidin-4-il]amino]-2-(metoximetoxi)ciclohexilo (compuesto intermedio 53, racémico, 560 mg; 1,23 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color amarillo (330 mg, 59 %).

10

**Compuesto intermedio 55: 5-bromo-2-cloro-N-(ciclohept-2-en-1-il)pirimidin-4-amina**

15

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 39 a partir de ciclohept-2-en-1-amina (650 mg; 2,92 mmol; 1,02 eq.) como un aceite de color amarillo (460 mg, 48 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> Calc. 302,0; encontrado 302,0

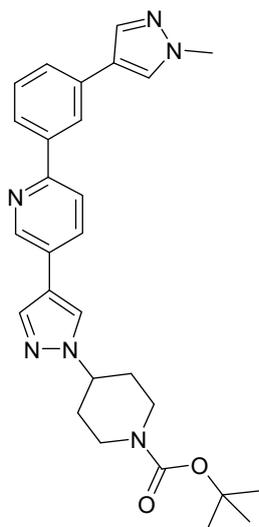
**Compuesto intermedio 56: 2-cloro-N-(ciclohept-2-en-1-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina**

25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 40 a partir de 5-bromo-2-cloro-N-(ciclohept-2-en-1-il)pirimidin-4-amina (compuesto intermedio 55; 450 mg; 1,34 mmol; 1,00 eq.) como un aceite de color amarillo (100 mg, 22 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> Calc. 304,1; encontrado 304,0

**Ejemplo 1: clorhidrato de 2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridina**

30

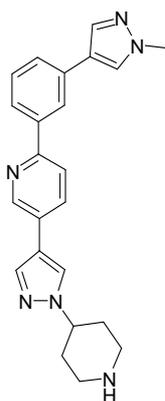
Etapa 1: 4-(4-{6-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 Una mezcla de 4-(4-(6-(3-yodofenil)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (215 mg; 0,41 mmol; 1,00 eq.), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (84 mg; 0,41 mmol; 1,00 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23 mg; 0,02 mmol; 0,05 eq.) y carbonato de potasio (168 mg; 1,22 mmol; 3,0 eq.) en dioxano (3,2 ml) y agua (1,61 ml) se calentó en un tubo sellado en un MO a 120 °C durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se extrajo de nuevo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:heptanos, gradiente del 50 al 100 %) para obtener el compuesto del título como una goma de color amarillo (110 mg; 56 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,94 (dd, J= 2,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26-8,05 (m, 2H), 8,07-8,05 (m, 3H), 7,96 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 7,93 (ddd, J= 7,9 Hz, 2,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,61 (ddd, J= 7,9 Hz, 2,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 4,46-4,35 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). CL/EM: 485,6 (M+1).

15

Etapa 2: clorhidrato de 2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridina

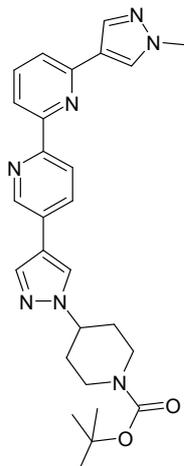


20 Una solución de 4-(4-(6-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]piridin-3-il-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg; 0,23 mmol; 1,00 eq.) y cloruro de hidrógeno (0,85 ml de una solución 4 N en dioxano; 3,40 mmol; 15 eq.) en DCM (1,1 ml) y MeOH (1,10 ml) se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el sólido resultante se lavó con DCM. La purificación mediante CL/EM autopreparativa permitió obtener el compuesto del título como un polvo de color amarillo (65 mg, 67 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,35-9,26 (m, 1H), 9,13-9,06 (m, 1H), 9,05 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,36 (t, J= 2,0 Hz, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,73 (dt, J= 7,8 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 4,61-4,51 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 2H), 2,29-2,14 (m, 4H); HPLC: (254 nm) 100 %; t<sub>R</sub> (min) 2,02. CL/EM: 385,5 (M+1).

30

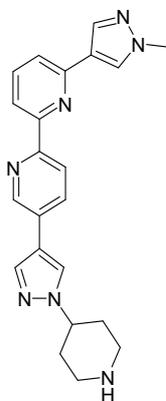
**Ejemplo 2: 6'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-[2,2']bipiridinilo**

Etapa 1: éster *terc*-butílico del ácido 4-{4-[6'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[2,2']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-piperidin-1-carboxílico



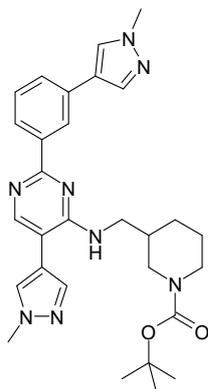
5 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(6'-cloro-[2,2']bipiridinil-5-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (130 mg; 0,30 mmol; 1,0 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 mg; 0,03 mmol; 0,10 eq.), PPh<sub>3</sub> (15,5 mg; 0,06 mmol; 0,20 eq.), fluoruro de cesio (134,7 mg; 0,89 mmol; 3,00 eq.) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (92 mg; 0,44 mmol; 1,50 eq.) en 1,2-dimetoxi-etano (2,2 ml) se calentó en un vial sellado a 100 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas se lavaron con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:heptanos, 80:20) permitió obtener el compuesto del título (104 mg; 72 %). CL/EM: 486,3 (M+1).

15 Etapa 2: 6'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-[2,2']bipiridinilo



20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-[6'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[2,2']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (100 mg; 0,21 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color beis (10 mg; 13 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,97 (d, J= 1,7 Hz, 1H), 8,52 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,46-8,43 (m, 2H), 8,32 (sa, 1H), 8,17-8,10 (m, 4H), 7,89 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J= 8,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 4,41-4,28 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,23-3,19 (m, 2H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,13-1,89 (m, 4H). HPLC: (254 nm) 98 %; t<sub>R</sub> (min) 1,61. CL/EM: 386,4 (M+1).

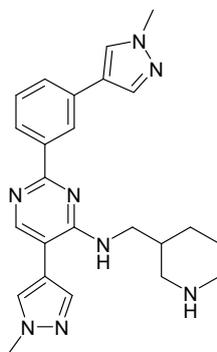
25 **Ejemplo 3: éster *terc*-butílico del ácido 3-([5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino]-metil)-piperidin-1-carboxílico**



5 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 3-([2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamino]-metil)-piperidin-1-carboxílico (94 mg; 0,23 mmol; 1,00 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (3,2 mg; 0,01 mmol; 0,02 eq.), carbonato de potasio (0,15 ml de una solución ac. 2 M), 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (preparado según se describe en el documento WO 2014008992; 79 mg; 0,28 mmol; 1,20 eq.) en dioxano desgaseado (1,1 ml) se calentó en un vial sellado en MO a 150 °C durante 20 min. A continuación se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos, gradiente del 0 al 100 %, a continuación MeOH:DCM, gradiente del 0 al 20 %) proporcionó el compuesto del título como una espuma de color amarillo (48 mg, 34 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,53 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 – 7,53 (m ap, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,94 – 2,80 (t, 1H), 2,72 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 1,95 – 1,76 (m ap, 3H), 1,71 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,64 – 1,50 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,23 (td, J = 13,9, 13,4, 8,0 Hz, 1H); HPLC: (254 nm) 95,8 %; t<sub>R</sub> (min) 3,629; CL/EM: 429,4 (M+1).

**Ejemplo 4: clorhidrato de {5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-piperidin-3-ilmetil-amina**

20

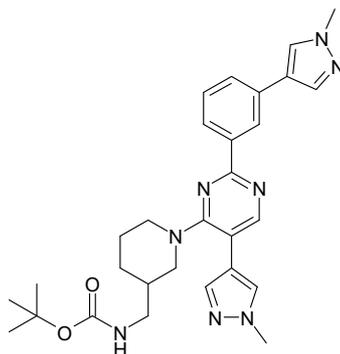


.HCl

25 Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-({5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (34 mg; 0,06 mmol; 1,0 eq.) y cloruro de hidrógeno (1,0 ml de una solución 2 M en Et<sub>2</sub>O; 0,2 mmol; 3,3 eq.) en metanol (3,00 ml) se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción de evaporó conjuntamente con 5 × 10 ml de Et<sub>2</sub>O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (26 mg, 81 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,28 (sa, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,21 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,07 – 2,83 (m, 2H), 2,19 (sa, 1H), 2,05 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,50 (m, 1H). HPLC: (254 nm) 100 %; t<sub>R</sub> (min) 2,29. CL/EM: 429,2 (M+1).

30

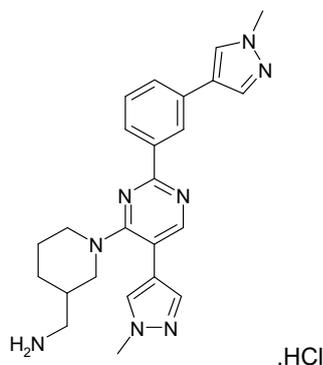
**Ejemplo 5: éster *terc*-butílico del ácido (1-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-piperidin-3-ilmetil)-carbámico**



5 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido{1-[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-piperidin-3-ilmetil}-  
 carbámico (285 mg; 0,70 mmol; 1,00 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (98 mg; 0,14 mmol; 0,20 eq.), 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-  
 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (preparado según se describe en el documento WO 2014008992; 238 mg,  
 0,84 mmol, 1,2 eq.) y carbonato de potasio (0,2 ml de una solución 2 M en agua) en dioxano desgaseado (3,3 ml) se  
 calentó en un vía sellado a 150 °C durante 80 min. A continuación, se filtró a través de un lecho de celite y se  
 10 concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice  
 (EtOAc:hexanos, gradiente de 0:100 %, a continuación gradiente MeOH:DCM del 0 al 20 %), seguido de una  
 segunda purificación mediante HPLC preparativa, permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color  
 blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,54 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (s,  
 1H), 7,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,56 (sa, 1H), 4,02 (s,  
 3H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,94 - 2,85 (t, 2H), 2,74 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,35  
 15 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,00 (t, J = 7,6 Hz, 1H). HPLC: (254 nm) 97,9 %; tR (min)  
 3,48; CL/EM: 529,3 (M+1).

**Ejemplo 6: clorhidrato de C-(1-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-metilamina**

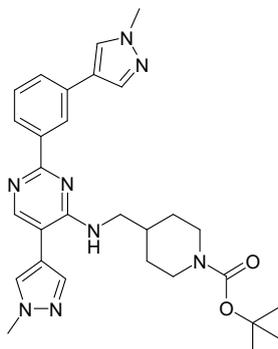
20



25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 4 a partir de éster *terc*-butílico  
 del ácido (1-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-piperidin-3-ilmetil)-carbámico  
 (78 mg; 0,15 mmol; 1,00 eq.) como un polvo de color amarillo (30 mg; 30 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,38  
 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (s,  
 1H), 7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,73 (sa, 1H), 4,25 (sa, 1 H), 4,15 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,23 ( m, 2H), 3,08 - 2,84 (m,  
 2H), 2,21 (m, 1H), 2,05 (sa, 1H), 1,84 (sa, 1H), 1,68 (sa, 1H), 1,51 (sa, 1H), 1,32 (m, 1H). HPLC: (254 nm) 94,6 %; tR  
 30 (min) 2,231; CL/EM: 429,3 (M+1). HPLC: (254 nm) 94,6 %; tR (min) 2,23; CL/EM: 429,3 (M+1).

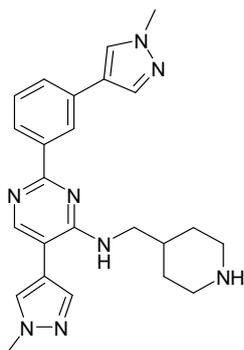
**Ejemplo 7: {5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-ilmetil-  
 amina**

35 Etapa 1: éster *terc*-butílico del ácido 4-({5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-  
 ilamino}-metil)-piperidin-1-carboxílico



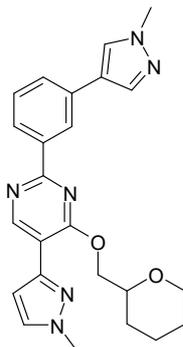
- 5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 3 a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-[[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piperidin-1-carboxílico (125 mg; 0,31 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (105 mg; 0,37 mmol; 1,20 eq.) como una espuma de color marrón (87 mg, 48 %). CL/EM: 529,4 (M+1).

10 Etapa 2: clorhidrato de {5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-ilmetil-amina



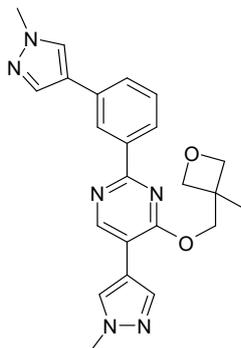
- 15 Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-({5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (84 mg; 0,16 mmol; 1,00 eq.) y cloruro de hidrógeno (3,0 ml de una solución 2 M en Et<sub>2</sub>O; 0,16 mmol; 1,00 eq.) en MeOH (3,00 ml) se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó conjuntamente con 5 × 10 ml de Et<sub>2</sub>O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (68 mg, cuantitativo). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,77 – 4,54 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,21 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,19 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,84 (m, 2H), 1,57 – 1,37 (m, 2H); HPLC: (254 nm) 98,3 %; t<sub>R</sub> (min) 2,21; CL/EM: 429,3 (M+1).
- 20

25 **Ejemplo 8: 5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-pirimidina**



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 3 a partir de 2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-pirimidina (209 mg; 0,68 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (preparado como se describe en el documento WO 2014008992; 231 mg; 0,81 mmol; 1,20 eq.) como un polvo de color beis (38 mg, 12 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,23 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,33 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,61 – 3,47 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 2H), 1,64 – 1,52 (m, 4H); UPLC: (254 nm) 93 %; tR (min) 3,9; CL/EM: 431,2 (M+1).

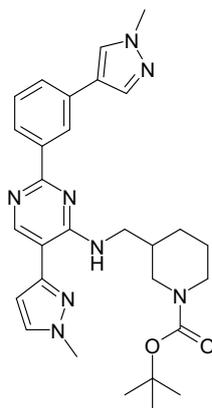
10 **Ejemplo 9: 4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidina**



15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 3 a partir de 2-cloro-4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina (151 mg; 0,51 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (preparado como se describe en el documento WO 2014008992; 175 mg; 0,62 mmol; 1,20 eq.) como un sólido de color blanco (165 mg, 44 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,87 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 1,51 (s, 3H); UPLC: (254 nm) 100 %; tR (min) 3,27; CL/EM: 417,2 (M+1).

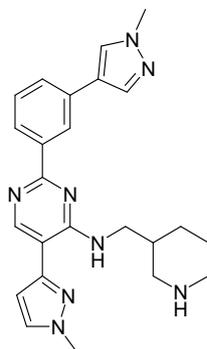
25 **Ejemplo 10: {5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-piperidin-3-ilmetilamina**

Etapa 1: éster *tert*-butílico del ácido 3-({5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-metil)-piperidin-1-carboxílico



30 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 3 a partir de éster *tert*-butílico del ácido 3-{{2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-4-ilamino}-metil}-piperidin-1-carboxílico (261 mg; 0,64 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (219 mg; 0,77 mmol; 1,20 eq.) como un sólido de color beis (19 mg, 55 %). CL/EM: 529,4 (M+1).

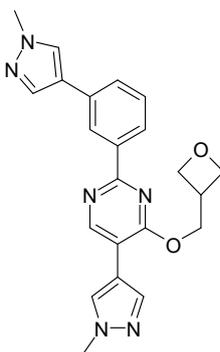
35 Etapa 2: clorhidrato de {5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-piperidin-3-ilmetilamina



5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 4 a partir de éster *terc*-butílico del ácido 3-((5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino)-metil)-piperidin-1-carboxílico (15 mg; 0,03 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color blanco (10 mg; 80 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,71 (s, 1H), 8,47 – 8,40 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 – 7,81 (m, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 – 6,99 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,61 – 3,48 (d, 2H), 2,96 (c, J = 13,5, 12,4 Hz, 2H), 2,42 (sa, 2H), 2,08 (dd, J = 25,8, 14,3 Hz, 2H), 1,84 (t, J = 13,1 Hz, 2H), 1,64 – 1,42 (m, 2H), 1,20 (s, 1H); HPLC: (254 nm) 100 %; tR (min) 2,462. CL/EM: calc: 429,2 (M+1).

10

**Ejemplo 11: 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-(oxetan-3-ilmetoxi)-pirimidina**



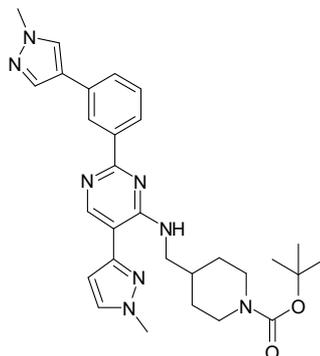
15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 3 a partir de 2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(oxetan-3-ilmetoxi)-pirimidina (55 mg; 0,20 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (67 mg; 0,24 mmol; 1,20 eq.) como un sólido de color blanco (13 mg, 16 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,83 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,06 – 4,96 (m, 2H), 4,88 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,75 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,99 (s, 6H), 3,59 (q, J = 5,5 Hz, 1H); UPLC (H<sub>2</sub>O TFA al 0,1 %- ACN TFA al 0,1 %; gradiente de 8 min TFA): (254 nm) 80 %; tR (min) 2,97; CL/EM: 403,2 (M+1).

20

25 **Ejemplo 12: {5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-ilmetilamina**

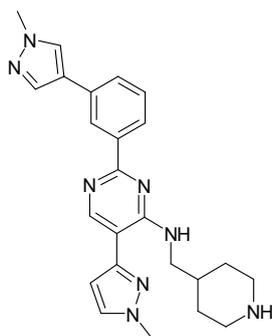
Etapa 1: éster *terc*-butílico del ácido 4-((5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino)-metil)-piperidin-1-carboxílico

30



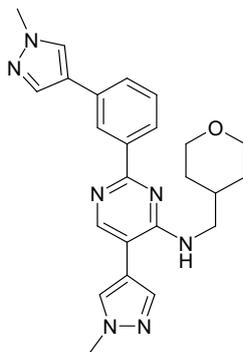
5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 3 a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-[[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piperidin-1-carboxílico (541 mg; 1,33 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (453 mg; 1,60 mmol; 1,20 eq.) como un sólido de color beis (53 mg, 7 %). CL/EM: 529,3 (M+1).

10 Etapa 2: {5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-ilmetil-amina



15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 4 a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-((5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino)-metil)-piperidin-1-carboxílico (52 mg; 0,10 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color beis (40 mg; 94 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,69 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,00 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 3,52 – 3,44 (m, 2H), 3,12 – 3,00 (m, 2H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,14 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 1,75 – 1,54 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 2H); UPLC: (254 nm) 100 %; t<sub>R</sub> (min) 1,9; CL/EM: 429,3 (M+1).

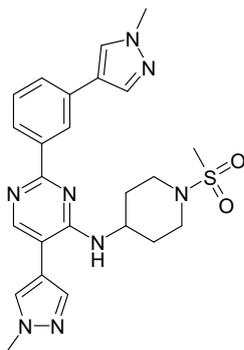
25 **Ejemplo 13: {5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina**



30 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 3 a partir de [2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina (206 mg; 0,67 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (228 mg; 0,80 mmol; 1,20 eq.) como un sólido de color beis

(93 mg, 32 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,54 – 8,49 (m, 1H), 8,25 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 – 7,59 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,39 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,12 (sa, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 2H), 1,46 (m, 2H); UPLC (H<sub>2</sub>O TFA al 0,1 %- ACN TFA al 0,1 %; gradiente de 8 min TFA): (254 nm) 100 %; t<sub>R</sub> (min) 2,39; CL/EM: 430,2 (M+1).

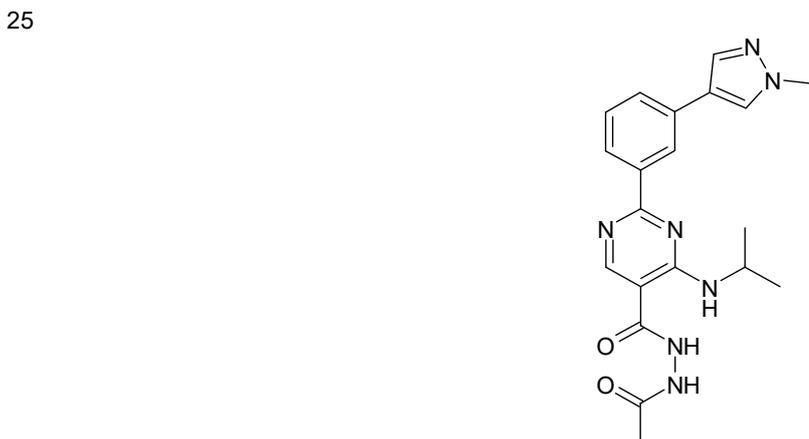
5 **Ejemplo 14: (1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il)-amina**



10 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 3 a partir de [2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-ilmetil)-amina (870 mg; 2,35 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (780 mg; 2,82 mmol; 1,20 eq.) como un sólido de color blanco (600 mg, 52 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,51 (sa, 1H), 8,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (d, J = 11,9, 2H), 3,06 – 2,91 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 1,67 (m, 2H); UPLC (H<sub>2</sub>O TFA al 0,1 %- ACN TFA al 0,1 %; Gradiente de 8 min TFA): (254 nm) 100%; t<sub>R</sub> (min) 2,17; CL/EM: 493,2 (M+1).

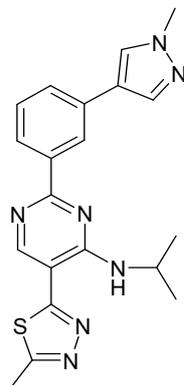
20 **Ejemplo 15: isopropil-[2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirimidin-4-il]-amina**

Etapas 1: N'-acetil-hidrazida del ácido 4-isopropilamino-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-carboxílico



30 Se añadió cloruro de acetilo (0,04 ml; 0,53 mmol; 1,05 eq.) gota a gota a una solución de hidrazida del ácido 4-isopropilamino-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-carboxílico (180 mg; 0,50 mmol; 1,00 eq.) y TEA (0,2 ml, 1,51 mmol; 3,00 eq.) en DCM (4,5 ml) mantenido a 0 °C. La mezcla de reacción de calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. A continuación se detuvo con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM:MeOH) permitió obtener el compuesto del título como una goma de color amarillo (160 mg; 74 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,44 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,50-8,49 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,52 Hz, 6H). HPLC (254 nm) 90 %; t<sub>R</sub> 2,88 min; CL/EM: 394,2 (M+H).

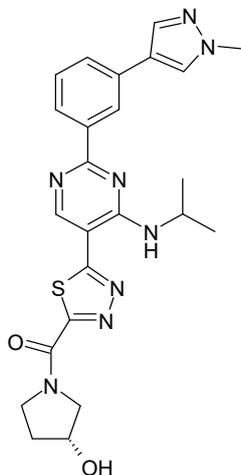
Etapas 2: isopropil-[2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirimidin-4-il]-amina



5 Una solución de 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxi-fenil)-[1,3,2,4]ditiadifosfetano (311 mg; 0,75 mmol; 2,00 eq.) y N'-  
 acetil-hidrazida del ácido 4-isopropilamino-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-carboxílico (160 mg;  
 0,37 mmol; 1,00 eq.) en THF (8,0 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, se diluyó con acetato de etilo y  
 se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10 %. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se  
 10 concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM/MeOH) permitió obtener el  
 compuesto del título como un sólido de color amarillo (80 mg, 52 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,85 (d, J =  
 7,2 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (t, J =  
 7,8 Hz, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,48 Hz, 6H). HPLC: (254 nm) 94 %; t<sub>R</sub> 3,58  
 min. CL/EM: 392,3 (M+H).

15 **Ejemplo 16: ((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-(5-[4-isopropilamino-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-il]-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-metanona**

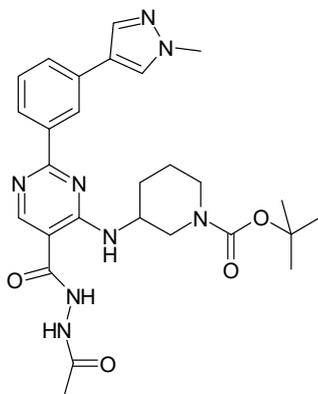
Quiral al



20 Se añadieron aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diaza biciclo(2.2.2)octano (78 mg; 0,30 mmol; 1,00 eq.) a 0 °C  
 seguido de (R)-pirrolidin-3-ol (32 mg; 0,36 mmol; 1,20 eq.) a una solución de éster etílico del ácido 5-[4-  
 isopropilamino-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-il]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (150 mg; 0,30 mmol;  
 1,00 eq) en THF (3,00 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 horas en un tubo sellado. A  
 25 continuación se enfrió hasta TA, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de HCl 1,5 N. La capa  
 orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía  
 ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color  
 amarillo (80 mg, 51 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,96 (s, 1H), 8,88 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,55 (t, J = 1,52 Hz,  
 1H), 8,23 (t, J = 7,04 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 0,56 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 5,10 (d,  
 J = 3,48 Hz, 1H), 4,66-4,61 (m, 1H), 4,38 (d, J = 24,84 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 8,92 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,72-3,51 (m,  
 2H), 2,05-1,86 (m, 2H), 1,40-1,22 (m, 6H). HPLC: (254 nm) 95 %; t<sub>R</sub> 3,53 min; CL/EM: 491,2 (M+H).

30 **Ejemplo 17: clorhidrato de [2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirimidin-4-il]-piperidin-3-il-amina**

Etapa 1: éster *terc*-butílico del ácido 3-{5-(N'-acetil-hidrazinocarbonil)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-piperidin-1-carboxílico



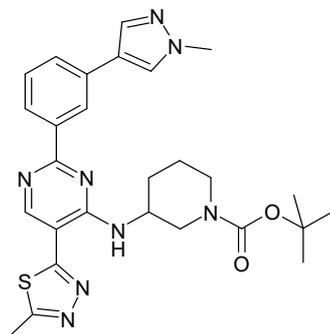
5

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 15 a partir de éster *terc*-butílico del ácido 3-{5-hidrazinocarbonil-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-piperidin-1-carboxílico (600 mg; 1,18 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color amarillo (500 mg; 70 %). HPLC (columna: XBridge C8, 3,5  $\mu$ m; 4,6  $\times$  50 mm): (254 nm) 81 %; t<sub>R</sub> 3,5 min; CL/EM: 535,2 (M+H).

10

Etapa 2: éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico

15

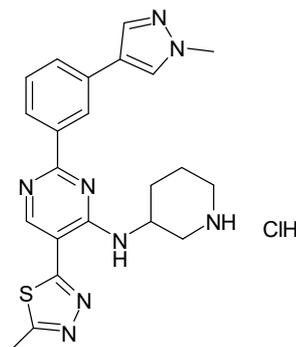


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto 15 a partir de éster *terc*-butílico del ácido 3-{5-(N'-acetil-hidrazinocarbonil)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-piperidin-1-carboxílico (500 mg; 0,83 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color amarillo (350 mg; 71,2 %). HPLC: (254 nm) 74 %; t<sub>R</sub> 4,21 min; CL/EM: 533,3 (M+H).

20

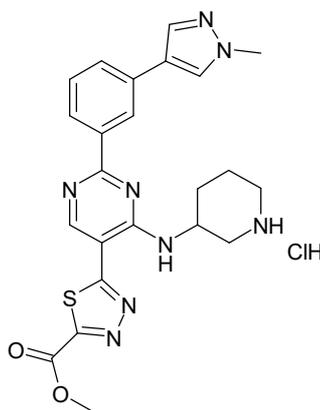
Etapa 3: clorhidrato de [2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirimidin-4-il]-piperidin-3-il-amina

25



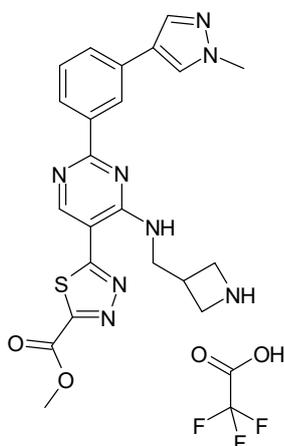
Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (100 mg; 0,14 mmol; 1,00 eq.) y cloruro de hidrógeno (1 ml de una solución 4 M en dioxano) en dioxano (0,5 ml) se agitó a TA durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico (20 ml) y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (20 mg; 29 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,06 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,54 (t, J = 1,56 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,51 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,81-2,80 (m, 4H), 2,30-2,00 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 3H). HPLC: (254 nm) 91 %; t<sub>R</sub> 2,6 min; CL/EM: 433,3 (M+H).

**Ejemplo 18: clorhidrato del éster metílico del ácido 5-[2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-(piperidin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico**



Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-{5-(5-metoxycarbonil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-piperidin-1-carboxílico (100 mg; 0,17 mmol; 1,00 eq.) y cloruro de hidrógeno (2 ml de una solución 4 M en dioxano) en dioxano (5 ml) se agitó a TA durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (45 mg, 51 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,08 (s, 1H), 8,91 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,7-8,8 (sa, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,31 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,96 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,18-3,16 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 1H), 2,17-2,15 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 2H). HPLC: (254 nm) 98 %; t<sub>R</sub> 3,01 min; CL/EM: 477,2 (M+H).

**Ejemplo 19: trifluoroacetato del éster metílico del ácido 5-[4-[(azetidín-3-ilmetil)-amino]-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-il]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico**



Se añadió ácido trifluoroacético (1,00 ml) a una solución de éster metílico del ácido 5-[4-[(1-*terc*-butoxicarbonilazetidín-3-ilmetil)-amino]-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-il]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (100 mg; 0,17 mmol; 1,00 eq.) en DCM (5 ml) mantenida a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h. Después se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (20 mg; 20 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

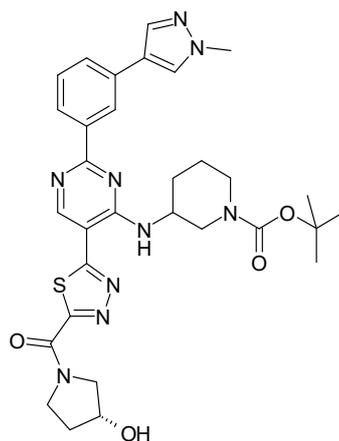
9,09 (t, J = 5,84 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,76 Hz, 1H), 4,03-3,94 (m, 9H), 3,90 (s, 3H), 3,36-3,29 (m, 1H). HPLC: (254 nm) 93 %; tR 2,76 min; CL/EM: 463,3 (M+H).

5 **Ejemplo 20: clorhidrato de ((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-{5-[2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-(piperidin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-metanona**

Etapa 1: éster *terc*-butílico del ácido 3-{5-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico

10

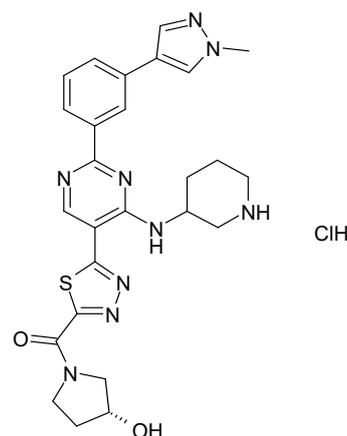
Quiral iral



15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 16 a partir de éster *terc*-butílico del ácido 3-{5-[5-(5-etoxicarbonil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (150 mg; 0,24 mmol; 1,00 eq.) y (R)-pirrolidin-3-il (32,22 mg; 0,36 mmol; 1,50 eq.) como un sólido de color amarillo (100 mg; 63 %). HPLC: (254 nm) 94 %; tR 4,07 min; CL/EM: 632,2 (M+H).

20 Etapa 2: clorhidrato de ((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-{5-[2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-(piperidin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-metanona

Quiral iral



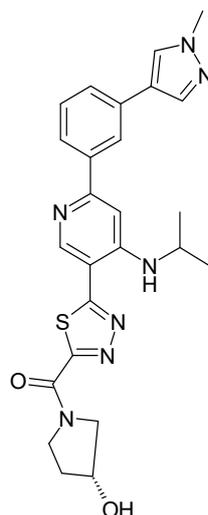
25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 18 a partir de éster *terc*-butílico del ácido 3-{5-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (100 mg; 0,15 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color amarillo (20 mg; 23 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,04 (s, 1H), 8,96 (d, J = 7,24 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,31 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,01-3,99 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,61-3,60 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,19-3,17 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,17-2,16 (m, 1H), 1,98-1,96 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H). HPLC (XBridge C8 (50 × 4,6) mm, 3,5 μm; A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM en H<sub>2</sub>O, B: ACN): (254 nm) 98 %; tR 4,55 min; CL/EM: 532,1 (M+H).

30

**Ejemplo 21: ((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-(5-[4-isopropilamino-6-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piridin-3-il]-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-metanona**

5

Quiral      ral



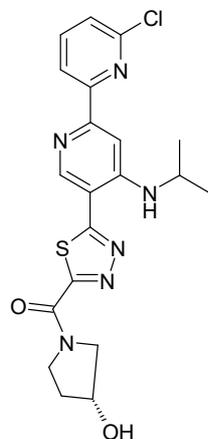
Una mezcla de 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (250 mg; 0,88 mmol; 1,00 eq.), [5-(6-cloro-4-isopropilamino-piridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona (324 mg; 0,88 mmol; 1,00 eq.),  $K_2CO_3$  (365 mg; 2,64 mmol; 3,00 eq.) y trans-diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (6,49 mg; 0,01 mmol; 0,01 eq.) en dioxano (4 ml) y en agua (0,4 ml) se desgaseó y calentó a 100 °C durante 0,5 hora. Tras la finalización, la reacción se filtró y la capa orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo del 10-100 % en hexanos, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color beis (115 mg; 27 %). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,81 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,28 – 8,21 (m, 2H), 7,99 – 7,92 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,94 – 3,87 (m, 3H), 5,75 (s, 1H), 5,07 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,09 – 3,97 (m, 2H), 3,73 – 3,50 (m, 2H), 1,34 (d, 6H). HPLC: (254 nm) 96,6 %; tR (min) 3,09. CL/EM: 490,2.

**Ejemplo 22: ((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-(5-[4-isopropilamino-6'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[2,2']bipiridinil-5-il]-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-metanona**

20

Etapa 1: [5-(6'-cloro-4-isopropilamino-[2,2']bipiridinil-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona

Quiral      ral



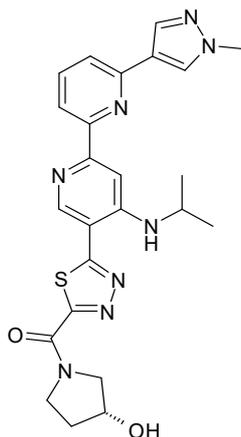
25

Una mezcla de 2-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (332,71 mg; 1,39 mmol; 1,00 eq.), [5-(6-cloro-4-isopropilamino-piridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona (511,00 mg; 1,39 mmol; 1,00 eq.), una solución de  $K_2CO_3$  (575,94 mg; 4,17 mmol; 3,00 eq.) en agua (0,4 ml) y trans-

diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (10,25 mg; 0,01 mmol; 0,01 eq.) en dioxano (4 ml) se desgaseó algunos minutos y se calentó a 100 °C durante 0,5 hora. Tras la finalización, la reacción se filtró y la capa orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo del 10-100 % en hexanos, obteniéndose el compuesto del título (175 mg; 15,8 %) como un sólido de color beis.

5 Etapa 2: ((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-[4-isopropilamino-6'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[2,2']bipiridinil-5-il]-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-metanona

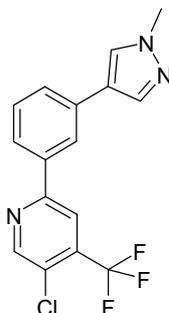
Quiral al



10 Se disolvió [5-(6'-cloro-4-isopropilamino-[2,2']bipiridinil-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona (85 mg; 0,11 mmol; 1,00 eq.) en DMF (4,00 ml; 51,44 mmol; 481,41 eq.). A continuación, se añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (33,35 mg; 0,16 mmol; 1,50 eq.) de una vez seguido de una solución de NaHCO<sub>3</sub> (10,77 mg; 0,13 mmol; 1,20 eq.) en agua (0,40 ml; 22,20 mmol; 207,74 eq.). La reacción se desgaseó con gas de nitrógeno y se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,38 mg; 0,00 mmol; 0,01 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 75 ml) y salmuera (1 x 75 ml); se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta un aceite dorado que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido esponjoso de color amarillo (32,1 mg; 61,2 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,73 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,42 (s, 3H), 8,26 – 8,19 (m, 3H), 8,16 (d, 4H), 8,00 (s, 3H), 7,98 – 7,90 (m, 3H), 7,75 (d, 3H), 5,09 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,22 (d, 6H), 4,06 (t, 5H), 3,99 – 3,92 (m, 9H), 3,75 – 3,51 (m, 6H), 1,99 (dd, 5H), 1,47 – 1,36 (m, 17H). HPLC: (254 nm) 100 %; tR (min) 2,25. CL/EM: 491,4.

25 **Ejemplo 23: 2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-[1-tetrahidro-piran-4-il]-1H-pirazol-4-il]-4-trifluorometil-piridina**

30 Etapa 1: 5-cloro-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-trifluorometil-piridina

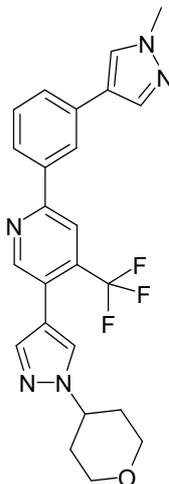


35 Una mezcla de 2-bromo-5-cloro-4-trifluorometil-piridina (0,23 ml; 1,92 mmol; 1,00 eq.), 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (573 mg; 2,02 mmol; 1,05 eq.), Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (11 mg; 0,01 mmol; 0,01 eq.) y carbonato de potasio (0,32 g; 2,30 mmol; 1,20 eq.) en dioxano (10,00 ml) y agua (1 ml) se agitó en un vial sellado a 90 °C durante toda la noche. A continuación, se concentró a presión reducida y se

purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:hexano, gradiente del 10 al 50 %) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (285 mg, 42 %); CL/EM: 338,1 (M+1).

Etapas 2: 2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-4-trifluorometil-piridina

5



Una mezcla de 5-cloro-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-trifluorometil-piridina (40 mg; 0,12 mmol; 1,00 eq.), 1-(tetrahidro-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (35 mg; 0,12 mmol; 1,05 eq.), Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,68 mg; 0,0006 mmol; 0,01 eq.) y carbonato de potasio (0,02 g; 0,14 mmol; 1,20 eq.) en dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml) se agitó en un vial sellado a 150 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:EtOAc, gradiente de 80:20 a 100:0, a continuación EtOAc:MeOH, del 100 al 80 %) a continuación, mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (35 mg; 62 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,94 (s, 1H), 8,32 (d, J = 15,7 Hz, 3H), 8,20 (s, 1H), 8,06 – 7,99 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,53 (td, J = 10,2, 5,1 Hz, 1H), 4,00 (dt, J = 13,6, 2,7 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 3,50 (td, J = 11,2, 3,8 Hz, 2H), 2,04 (dtd, J = 12,0, 6,7, 5,2, 2,2 Hz, 4H); HPLC: 99,8 % (254 nm); tR (min) 4,45; CL/EM: 454,2 (M+1).

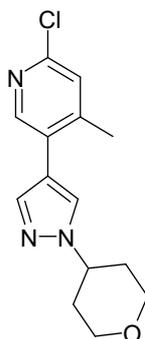
15

20

**Ejemplo 24: 4-metil-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridina**

Etapas 1: 2-cloro-4-metil-5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridina

25

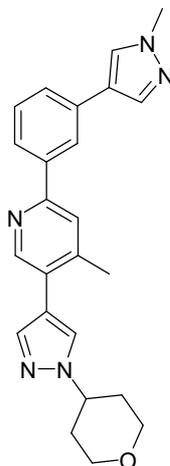


30

35

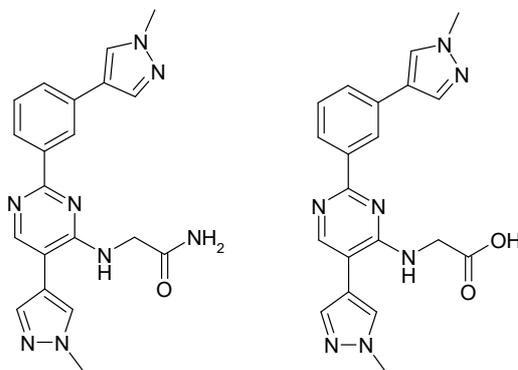
Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-metil-piridina (200 mg; 0,97 mmol; 1,00 eq.), 1-(tetrahidro-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (283 mg; 1,02 mmol; 1,05 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) acomplexado con diclorometano (1:1) (158 mg; 0,19 mmol; 0,20 eq.), carbonato de cesio (947 mg; 2,91 mmol; 3,00 eq.) en dioxano (5,00 ml) y agua (0,50 ml) se agitó en un vial sellado a 90 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:EtOAc, gradiente del 80 al 20 %) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (170 mg, 63 %). CL/EM: 278,1 (M+1).

Etapas 2: 4-metil-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridina



5 Una mezcla de 2-cloro-4-metil-5-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridina (50 mg; 0,18 mmol; 1,00 eq.), 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (54 mg; 0,19 mmol; 1,05 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) acomplejado con diclorometano (1:1) (0,74 mg; 0,0006 mmol; 0,01 eq.), carbonato de cesio (90 mg; 0,27 mmol; 1,50 eq.) en dioxano (2 ml) y agua (0,20 ml) se agitó en un vial sellado a 120 °C durante toda la noche. A continuación, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre KPNH (hexano:EtOAc, gradiente del 70 al 20%) después mediante HPLC preparativa para  
10 obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (15 mg; 21 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,69 (s, 1H), 8,30 – 8,21 (m, 4H), 7,99 – 7,86 (m, 5H), 7,61 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,49 (p, J = 8,4, 7,6 Hz, 1H), 4,04 – 3,97 (m, 3H), 3,90 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 3,55 – 3,46 (m, 3H), 2,04 (td, J = 10,6, 9,2, 3,7 Hz, 5H); HPLC: 91 % (254 nm); CL/EM: 400,2 (M+1).

15 **Ejemplos 25 y 26: formato de 2-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-acetamida y formato del ácido {5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-acético**



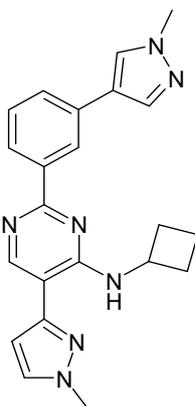
20 Una mezcla de 2-[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamino]-acetamida (50 mg; 0,19 mmol; 1,00 eq.), 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (80 mg; 0,28 mmol; 1,50 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.) y carbonato de cesio (91,6 mg; 0,28 mmol; 1,50 eq.) en dioxano (2 ml) y agua (0,20 ml) se agitó a 120 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en KPNH (gradiente de EtOAc:MeOH del 0 al 100%) para obtener los compuestos del título como una mezcla. Los dos compuestos se separaron mediante HPLC preparativa:

30 Primera fracción eluida (ejemplo 25, formato de 2-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-acetamida): sólido de color blanco (9 mg; 11 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,42 (s, 0H), 8,28 (s, 1H), 8,23 – 8,15 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,03 – 3,88 (m, 8H); HPLC: 98,8 % (254 nm); CL/EM: 389,2 (M+H).

35

Segunda fracción eluida (ejemplo 26, formato del ácido 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-acético): sólido de color blanco (12 mg; 14,7 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 – 8,14 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,52 (s, 0H), 4,08 (s, 2H), 3,92 (d, J = 15,5 Hz, 4H); HPLC: 98,6 % (254 nm); CL/EM: 390,2 (M+1)

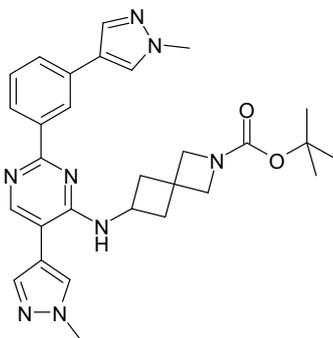
**Ejemplo 27: ciclobutil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il)-amina**



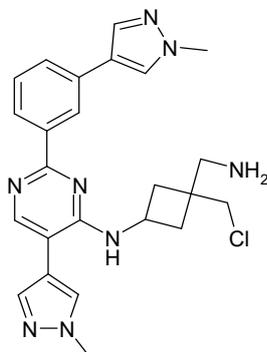
Una mezcla de [2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-4-il]-ciclobutil-amina (60 mg; 0,23 mmol; 1,00 eq.), 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (97 mg; 0,34 mmol; 1,50 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.) y carbonato de cesio (111 mg; 0,34 mmol; 1,50 eq.) en dioxano (2,00 ml) y agua (0,20 ml) se agitó a 120 °C durante toda la noche en un vial sellado. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre KPNH (EtOAc:hexano, gradiente del 40 al 70%) seguido de una segunda purificación mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (17 mg; 17 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,53 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,27 – 8,12 (m, 2H), 7,98 – 7,87 (m, 2H), 7,74 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,81 (h, J = 8,0 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 34,9 Hz, 6H), 2,18 – 2,05 (m, 2H), 1,96 – 1,81 (m, 2H); HPLC: 98,0 % (254 nm); CL/EM: 386,2 (M+H).

**Ejemplo 28: 2-aminometil-2-(2-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-propano-1,3-diol**

Etapa 1: éster *tert*-butílico del ácido 6-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-2-aza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 6-[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamino]-2-aza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (190 mg; 0,47 mmol; 1,00 eq.), 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (160 mg; 0,56 mmol; 1,20 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (38 mg; 0,05 mmol; 0,10 eq.) y carbonato de cesio (229 mg; 0,70 mmol; 1,50 eq.) en dioxano (3,00 ml) y agua (0,30 ml) se agitó a 120 °C durante toda la noche en un tubo sellado. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH:EtOAc, gradiente de 0:100 a 20:80) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (156 mg; 63 %). CL/EM: 527,3 (M+H).

Etapa 2: 2-aminometil-2-(2-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-propano-1,3-diol

5

Se añadió cloruro de hidrógeno (0,71 ml de una solución 2 M en Et<sub>2</sub>O; 1,42 mmol; 5,00 eq.) a una solución de éster *terc*-butilico del ácido 6-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-2-aza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (150 mg; 0,28 mmol; 1,00 eq.) en metanol (3,00 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA.

10

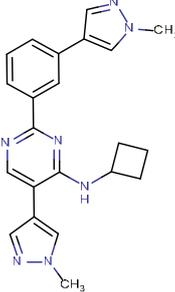
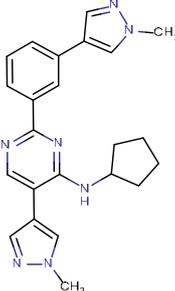
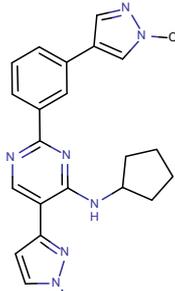
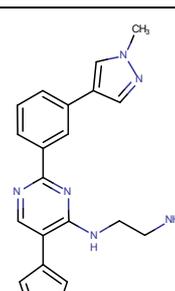
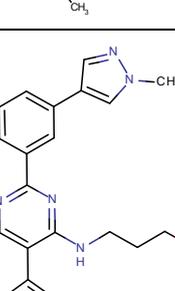
El análisis por CL/EM de la mezcla de reacción indicó que la reacción se había completado aunque el producto principal parecía ser un subproducto con el anillo abierto. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (13 mg, 10 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,25 – 8,15 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 7H), 2,67 (s, 2H), 2,35 – 2,27 (m, 2H), 2,05 – 1,96 (m, 2H); HPLC: 97,0 % (254 nm); CL/EM: 463,3 (M+H).

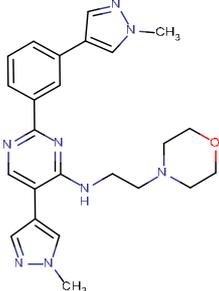
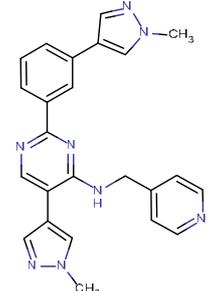
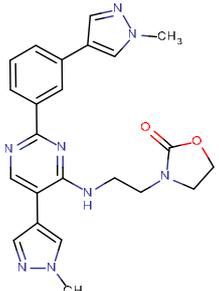
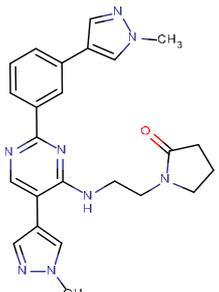
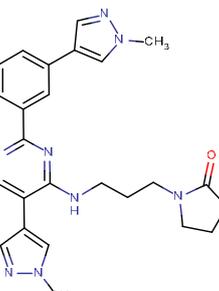
15

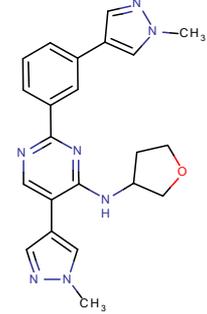
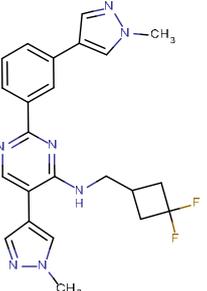
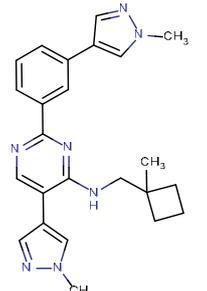
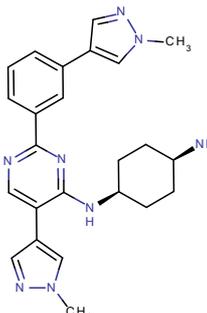
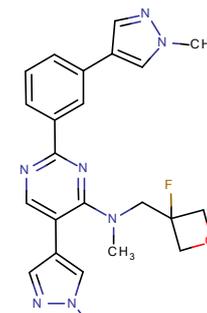
Los compuestos que aparecen a continuación se prepararon siguiendo vías y protocolos similares:

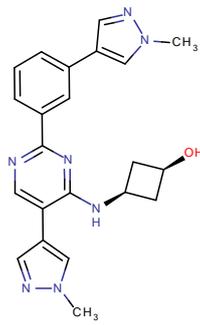
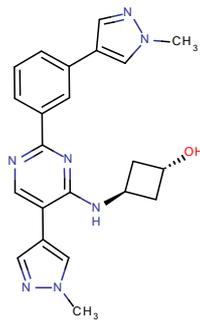
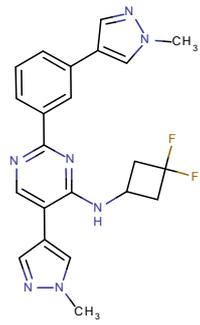
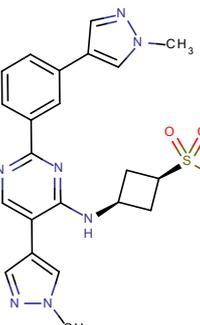
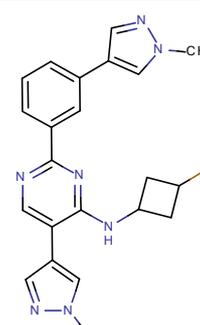
20

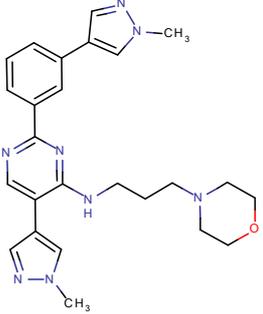
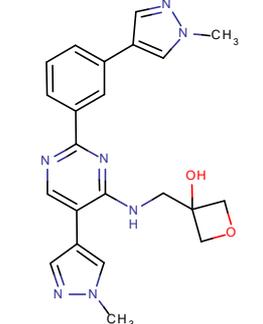
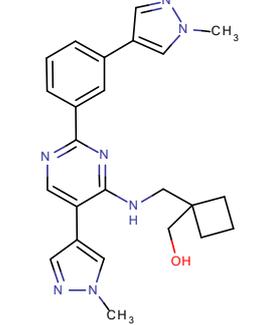
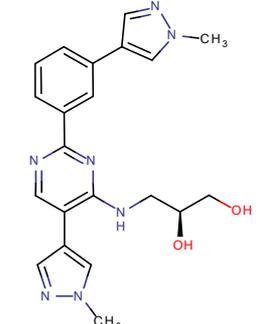
Estructura	Ejemplo	Analítica
	29	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 372,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,14 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,99 – 7,87 (m, 2H), 7,77 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 23,6 Hz, 6H), 3,26 (tc, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 0,98 (td, J = 7,0, 4,9 Hz, 2H), 0,75 – 0,68 (m, 2H).
	30	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 372,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,56 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,28 – 8,17 (m, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 – 7,64 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 5H), 3,01 (tc, J = 7,2, 3,7 Hz, 1H), 0,82 (td, J = 7,0, 4,7 Hz, 2H), 0,69 – 0,63 (m, 2H).

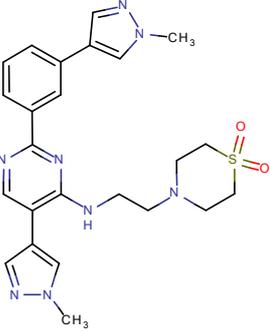
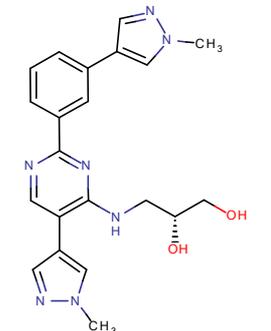
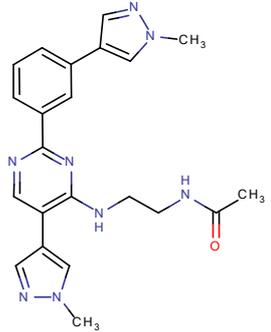
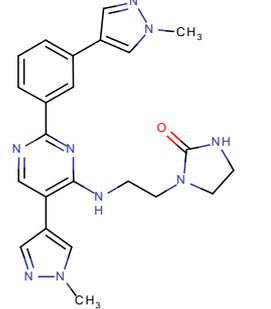
Estructura	Ejemplo	Analítica
	31	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 386,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,49 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,23 – 8,16 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,72 (h, J = 8,0 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 10,2 Hz, 6H), 2,36 (ddt, J = 14,6, 10,5, 5,2 Hz, 2H), 2,16 (pd, J = 9,5, 5,4 Hz, 2H), 1,83 – 1,71 (m, 2H).</p>
	32	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 400,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,23 – 8,17 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,87 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,66 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,56 (h, J = 7,0 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 9,6 Hz, 6H), 2,09 (dt, J = 7,7, 4,5 Hz, 2H), 1,76 – 1,59 (m, 7H).</p>
	33	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 400,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (d, J = 30,3 Hz, 2H), 8,54 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,26 – 8,17 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 7,67 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,63 (h, J = 6,5 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 19,6 Hz, 6H), 2,24 – 2,12 (m, 2H), 1,84 – 1,57 (m, 4H).</p>
	34	<p>Sólido de color amarillo. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 375,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,66 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,43 – 8,03 (m, 9H), 7,88 (d, J = 16,6 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 13,7 Hz, 7H), 3,18 (h, J = 6,3 Hz, 2H).</p>
	35	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 390,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (s, 1H), 8,20 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 – 7,62 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 8,9 Hz, 6H), 3,60 (dc, J = 21,8, 5,8, 5,2 Hz, 4H), 1,84 (p, J = 6,5 Hz, 2H).</p>

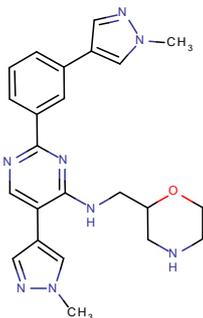
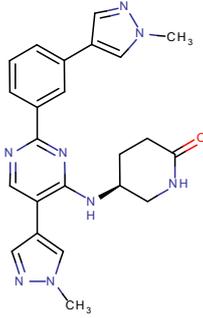
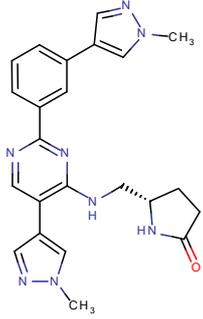
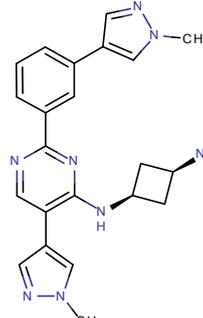
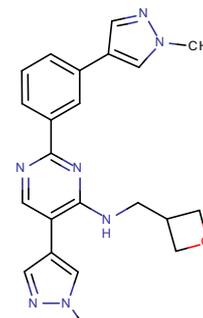
Estructura	Ejemplo	Analítica
	36	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 445,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,26 – 8,15 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (td, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 13,9, 1,2 Hz, 6H), 3,67 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 3,62 – 3,55 (m, 4H), 2,60 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,48 (d, J = 4,7 Hz, 3H).</p>
	37	<p>Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 423,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 – 8,44 (m, 2H), 8,27 (dd, J = 7,0, 1,4 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 2H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 4H), 4,73 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,93 (dd, J = 17,4, 1,2 Hz, 6H).</p>
	38	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 445,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 – 8,19 (m, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 1H), 7,46 (td, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 8,9, 6,9 Hz, 2H), 3,91 (dd, J = 11,4, 1,3 Hz, 6H), 3,70 (ddd, J = 23,0, 10,5, 6,8 Hz, 4H), 3,49 (t, J = 6,2 Hz, 2H).</p>
	39	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 443,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,26 – 8,19 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 6,76 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 9,1, 1,3 Hz, 6H), 3,71 (c, J = 6,1 Hz, 2H), 3,48 (dt, J = 13,4, 6,6 Hz, 4H), 2,15 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,82 (p, J = 7,7 Hz, 2H).</p>
	40	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 457,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,52 – 8,46 (m, 1H), 8,26 – 8,15 (m, 3H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 6H), 3,52 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,23 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,88 (dp, J = 20,8, 7,2 Hz, 4H).</p>

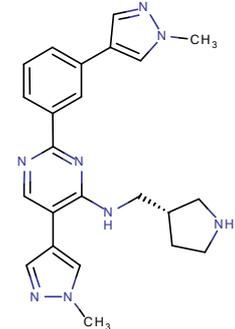
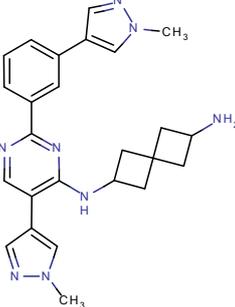
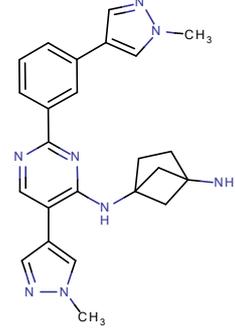
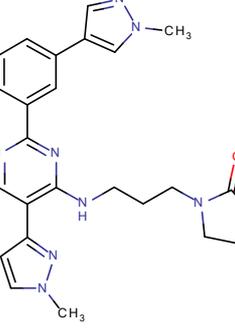
Estructura	Ejemplo	Analítica
	41	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %.            CL/EM (columna): (M+H) 402,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (c, J = 1,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 6,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,77 (h, J = 5,6 Hz, 1H), 4,11 – 4,04 (m, 1H), 3,91 (dd, J = 9,0, 1,1 Hz, 7H), 3,78 (td, J = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 8,8, 4,7 Hz, 1H), 2,29 (ddd, J = 15,1, 13,5, 7,5 Hz, 1H), 2,11 – 2,01 (m, 1H).</p>
	42	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %; (RMN similar al 100 %). CL/EM (columna): (M+H) 436,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,23 – 8,16 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 12,9, 1,2 Hz, 6H), 3,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,74 – 2,57 (m, 3H).</p>
	43	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %.            CL/EM (columna): (M+H) 414,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 – 8,48 (m, 1H), 8,25 – 8,14 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (td, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 14,4, 1,2 Hz, 6H), 3,64 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,06 (dt, J = 9,8, 7,6 Hz, 2H), 1,87 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,65 (c, J = 8,3, 7,8 Hz, 2H), 1,18 (d, J = 1,2 Hz, 3H).</p>
	44	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %.            CL/EM (columna): (M+H) 429,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,26 – 8,14 (m, 3H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,20 (cd, J = 8,5, 7,8, 4,5 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 17,0 Hz, 6H), 2,91 (p, J = 4,8 Hz, 1H), 1,89 (dtd, J = 13,2, 9,8, 9,2, 3,8 Hz, 2H), 1,76 – 1,60 (m, 4H), 1,45 (dp, J = 15,2, 6,2, 5,2 Hz, 2H).</p>
	45	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %.            CL/EM (columna): (M+H) 434,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (s, 1H), 8,37 – 8,32 (m, 1H), 8,25 – 8,18 (m, 2H), 7,96 – 7,89 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 4,71 (td, J = 23,2, 8,3 Hz, 4H), 4,34 (d, J = 21,9 Hz, 2H), 3,96 – 3,86 (m, 6H), 2,91 – 2,82 (m, 3H).</p>

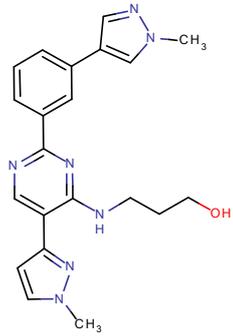
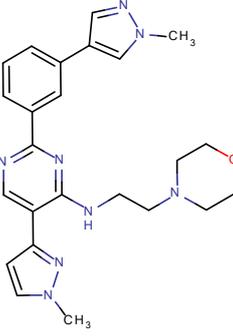
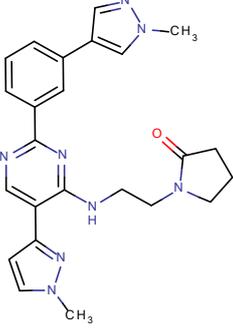
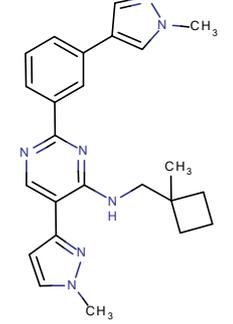
Estructura	Ejemplo	Analítica
	46	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 402,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 8,26 – 8,14 (m, 3H), 8,09 – 8,03 (m, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 9,1, 5,3, 2,1 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 6,1, 2,3 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,74 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 4,39 – 4,29 (m, 1H), 3,98 – 3,84 (m, 5H), 2,45 – 2,36 (m, 2H), 2,29 (td, J = 9,4, 8,9, 3,8 Hz, 2H).</p>
	47	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 402,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,25 – 8,15 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,17 (h, J = 7,9 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 9,7 Hz, 7H), 2,76 – 2,66 (m, 2H), 2,07 – 1,96 (m, 2H).</p>
	48	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 96 %. CL/EM (columna): (M+H) 422,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 – 8,45 (m, 1H), 8,28 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,55 (hept, J = 7,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 13,0, 1,3 Hz, 5H), 3,10 – 2,81 (m, 4H).</p>
	49	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 464,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 8,28 – 8,16 (m, 3H), 8,07 – 8,01 (m, 1H), 7,94 – 7,89 (m, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 7,9, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 6,99 – 6,92 (m, 1H), 4,69 (hept, J = 8,4, 7,7 Hz, 1H), 3,96 – 3,81 (m, 7H), 2,96 – 2,87 (m, 3H), 2,72 (c, J = 8,8 Hz, 2H), 2,49 – 2,42 (m, 2H).</p>
	50	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 404,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 – 8,15 (m, 3H), 8,06 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,48 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,42 – 5,35 (m, 0H), 5,25 (td, J = 6,1, 3,1 Hz, 0H), 5,06 (p, J = 6,8 Hz, 0H), 4,96 – 4,82 (m, 1H), 4,28 (c, J = 8,0 Hz, 0H), 3,96 – 3,87 (m, 6H), 2,85 (pd, J = 6,8, 3,3 Hz, 1H), 2,61 (dddd, J = 17,3, 12,9, 9,1, 4,9 Hz, 2H), 2,49 – 2,36 (m, 1H).</p>

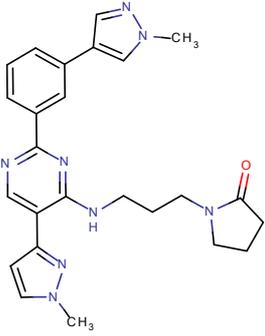
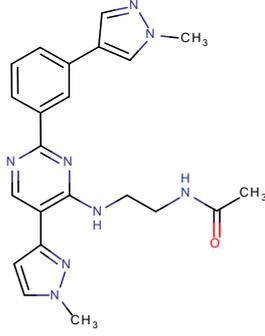
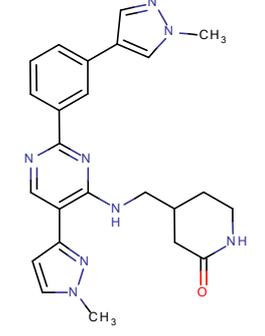
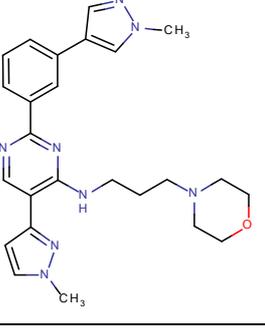
Estructura	Ejemplo	Analítica
	51	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 459,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,49 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,24 – 8,13 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 9,3 Hz, 6H), 3,64 – 3,46 (m, 6H), 2,37 (dt, J = 20,1, 5,7 Hz, 6H), 1,81 (h, J = 6,9 Hz, 2H).</p>
	52	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 418,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,28 – 8,15 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,60 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,01 – 3,85 (m, 8H).</p>
	53	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 430,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,26 – 8,16 (m, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,91 (d, J = 9,2 Hz, 7H), 3,75 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,96 – 1,76 (m, 6H).</p>
	54	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 96,1 %. CL/EM (columna): (M+H) 406. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,25 – 8,16 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,97 – 4,89 (m, 1H), 4,79 – 4,71 (m, 1H), 3,97 – 3,76 (m, 7H), 3,45 (h, J = 5,4 Hz, 3H).</p>

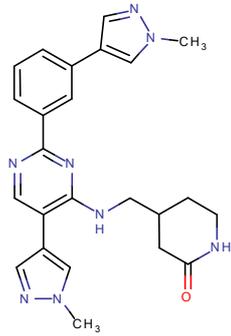
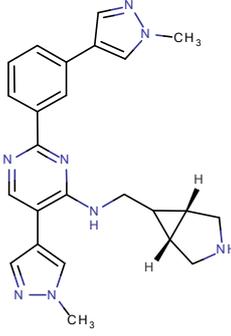
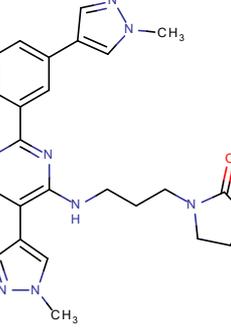
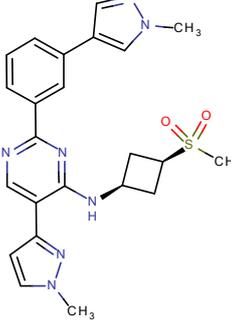
Estructura	Ejemplo	Analítica
	55	Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 493,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,25 – 8,15 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,69 – 6,60 (m, 1H), 3,92 (d, J = 12,1 Hz, 6H), 3,67 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 2,8 Hz, 8H), 2,80 (t, J = 6,7 Hz, 2H).
	56	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 91 %. CL/EM (columna): (M+H) 406,9. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,26 – 8,16 (m, 3H), 8,09 – 8,03 (m, 1H), 7,93 – 7,88 (m, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,80 – 6,45 (m, 2H), 4,96 – 4,89 (m, 1H), 4,79 – 4,71 (m, 1H), 3,98 – 3,76 (m, 8H), 3,45 (c, J = 7,2 Hz, 3H).
	57	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 417,85. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,54 (s, 1H), 8,36 – 8,29 (m, 1H), 8,25 – 8,18 (m, 2H), 8,08 – 8,00 (m, 2H), 7,97 – 7,91 (m, 1H), 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 9,0, 5,4, 2,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,95 – 3,86 (m, 6H), 3,62 (dt, J = 6,7, 3,7 Hz, 2H), 3,41 – 3,35 (m, 2H), 1,84 – 1,78 (m, 3H).
	58	Sólido de color amarillo. HPLC (columna): (254 nm) 82 %. CL/EM (columna): (M+H) 444,9. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 – 8,18 (m, 3H), 8,06 – 8,01 (m, 1H), 7,92 – 7,88 (m, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 9,4, 5,5, 1,8 Hz, 1H), 6,71 (c, J = 5,0, 4,4 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,94 – 3,86 (m, 6H), 3,71 – 3,62 (m, 2H), 3,51 – 3,44 (m, 2H), 3,41 – 3,35 (m, 2H), 3,22 – 3,15 (m, 2H).

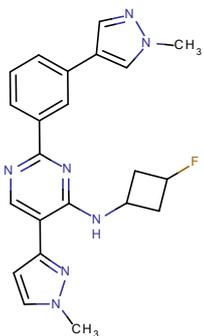
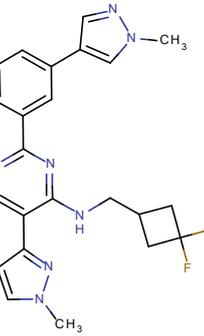
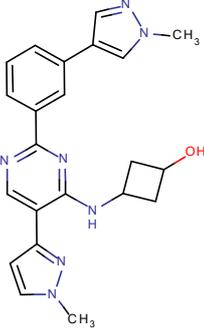
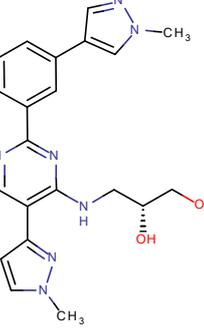
Estructura	Ejemplo	Analítica
	59	Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 431,85. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (s, 1H), 8,25 – 8,13 (m, 3H), 8,06 – 8,00 (m, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 9,3, 5,4, 1,7 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,95 – 3,84 (m, 6H), 3,79 – 3,68 (m, 2H), 3,66 – 3,57 (m, 1H), 3,47 (ddd, J = 24,3, 11,9, 6,9 Hz, 2H), 2,88 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,47 – 2,41 (m, 1H).
	60	Sólido de color marrón claro. HPLC (columna): (254 nm) 94 %. CL/EM (columna): (M+H) 429,3.
	61	Sólido de color marrón claro. HPLC (columna): (254 nm) 96 %. CL/EM (columna): (M+H) 429,3.
	62	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 96 %. CL/EM (columna): (M+H) 402,3. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (s, 1H), 8,23 – 8,15 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,26 (h, J = 8,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 11,8 Hz, 6H), 3,11 (c, J = 7,9 Hz, 1H), 2,69 (c, J = 8,4 Hz, 2H), 1,82 – 1,73 (m, 2H).
	63	Sólido de color marrón. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 403,3. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,24 – 8,14 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,93 – 6,85 (m, 1H), 4,68 (td, J = 6,7, 5,7, 1,6 Hz, 2H), 4,47 (td, J = 5,9, 1,6 Hz, 2H), 3,95 – 3,81 (m, 8H), 3,42 – 3,35 (m, 1H).

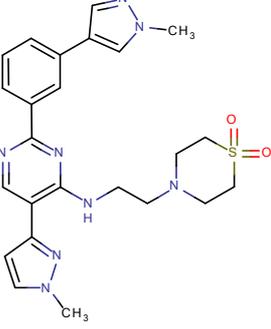
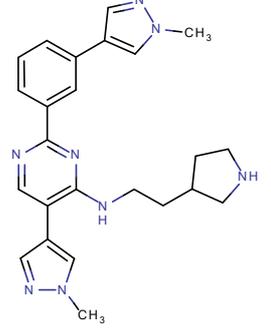
Estructura	Ejemplo	Analítica
	64	Sólido de color marrón. HPLC (columna): (254 nm) 94 %. CL/EM (columna): (M+H) 415,3.
	65	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 441,3.
	66	Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 427,3. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,53 (s, 1H), 8,24 – 8,12 (m, 3H), 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 – 7,62 (m, 2H), 7,50 (dt, J = 9,9, 5,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,71 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 3,2 Hz, 6H), 2,06 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,94 – 1,86 (m, 2H), 1,74 – 1,60 (m, 4H).
	67	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 459,3. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,81 – 8,67 (m, 2H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,26 – 8,17 (m, 2H), 7,93 – 7,85 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 6,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,27 – 4,18 (m, 2H), 3,99 – 3,87 (m, 6H), 3,78 – 3,69 (m, 2H), 3,62 – 3,54 (m, 2H), 1,99 – 1,90 (m, 2H).

Estructura	Ejemplo	Analítica
	68	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 390,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,78 – 8,64 (m, 2H), 8,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,93 – 7,84 (m, 2H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 1H), 6,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,70 – 4,63 (m, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 6H), 3,82 – 3,72 (m, 2H), 3,65 – 3,58 (m, 2H), 1,92 – 1,83 (m, 2H).
	69	Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 445,3. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,86 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,27 – 8,18 (m, 2H), 7,93 – 7,85 (m, 2H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (td, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,01 – 3,96 (m, 3H), 3,92 – 3,88 (m, 3H), 3,86 – 3,79 (m, 2H), 3,66 (t, J = 4,1 Hz, 4H), 2,70 – 2,63 (m, 2H).
	70	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 443,3.
	71	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 414,3.

Estructura	Ejemplo	Analítica
	72	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 457,3.
	73	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 417,3.
	74	Sólido de color rosa. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 443,3.
	75	Sólido de color gris. HPLC (columna): (254 nm) 89 %. CL/EM (columna): (M+H) 459,3.

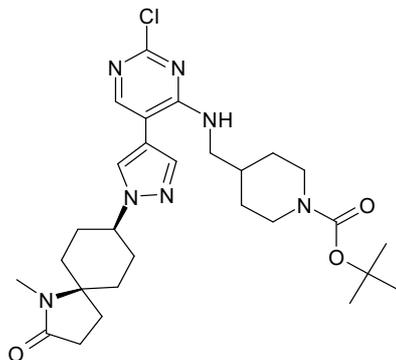
Estructura	Ejemplo	Analítica
	76	Sólido de color marrón. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 443,3.
	77	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 427,3.
	78	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 459,3. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,44 – 8,39 (m, 1H), 8,16 – 8,08 (m, 3H), 7,98 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 7,7, 1,9, 1,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 6,64 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 2H), 3,83 (d, J = 8,8 Hz, 6H), 3,53 – 3,46 (m, 4H), 3,22 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,83 (p, J = 7,0 Hz, 2H).
	79	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 464,3.

Estructura	Ejemplo	Analítica
	80	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 404,2.
	81	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 436,3.
	82	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 402,2.
	83	Sólido de color blanco. HPLC: (254 nm) 91 %. CL/EM: (M+H) 406,2.

Estructura	Ejemplo	Analítica
	84	Sólido de color blanco. HPLC: (254 nm) 97,5 %. CL/EM: (M+H) 493.
	85	Sólido de color blanco. HPLC: (254 nm) 90 %. CL/EM: (M+H) 429,3.

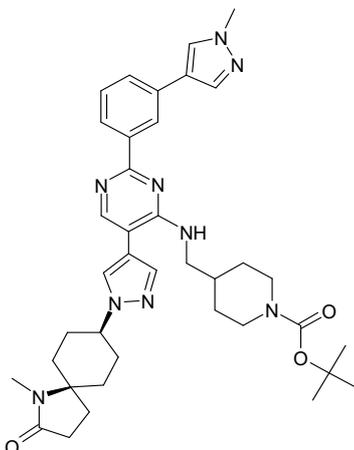
**Ejemplo 86: clorhidrato de 1-metil-8-(4-{2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-[(piperidin-4-ilmetil)-amino]-pirimidin-5-il}-pirazol-1-il)-1-aza-espiro[4.5]decan-2-ona**

- 5 Etapa 1: éster *terc*-butílico del ácido 4-((2-cloro-5-[1-(1-metil-2-oxo-1-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-4-ilamino)-metil)-piperidin-1-carboxílico



- 10 Una mezcla de 8-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-metil-1-aza-espiro[4.5]decan-2-ona (410 mg; 1,31 mmol; 1,00 eq.), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (366 mg; 1,44 mmol; 1,10 eq.), acetato de potasio (193 mg; 1,97 mmol; 1,50 eq.) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (9 mg; 0,01 mmol; 0,01 eq.) en dioxano (7,50 ml) se agitó a 100 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 22 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 0,5 veces las cantidades de reactivos añadidas originalmente (excepto el bromuro s.m.) y se agitó a 100 °C durante 29 h. Se enfrió a temperatura ambiente y éster *terc*-butílico del ácido 4-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (586 mg; 1,44 mmol; 1,10 eq.) en dioxano (2 ml), y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (544 mg; 3,94 mmol; 3,00 eq.) en agua (2,50 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 5 min, se añadió PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (9 mg; 0,01 mmol; 0,01 eq.) y la mezcla se agitó a 90 °C durante toda la noche. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (2 ml). Se eliminó la capa acuosa y la capa orgánica se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:hexano, gradiente del 20 al 70 % a continuación MeOH:DCM, gradiente del 10:90) proporcionó el compuesto del título como una espuma de color dorado (390 mg, 32 %). CL/EM: 559 (M+H).

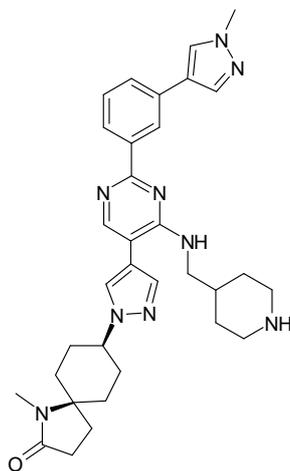
- 25 Etapa 2: éster *terc*-butílico del ácido metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino)-metil)-piperidin-1-carboxílico



5 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-({2-cloro-5-[1-(1-metil-2-oxo-1-aza-espiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirazol-4-il]-  
 pirimidin-4-ilamino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (390 mg; 0,42 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-  
 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (179 mg; 0,63 mmol; 1,50 eq.) y [1,1'-  
 10 bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (34 mg; 0,04 mmol; 0,10 eq.) y carbonato de cesio (629 µl;  
 1,26 mmol; 3,00 eq.) en dioxano (6,0 ml) se agitó a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. A  
 continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua  
 15 (3 ml). La capa orgánica se separó, se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. La purificación  
 mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc, 100 %, a continuación MeOH:DCM, gradiente del 0 al 10 %) permitió  
 obtener el compuesto del título como un aceite de color dorado (229 mg, 80 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ  
 8,50 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 6,76 (t, 1H),  
 4,27 (m, 1H), 4,02 – 3,91 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,14 (d, 2H), 2,10  
 – 1,86 (m, 6H), 1,73 (d, 2H), 1,55 (d, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,13 (cd, 2H). CL/EM: 680 (M+1).

Etapa 3: clorhidrato de 1-metil-8-(4-{2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-[(piperidin-4-ilmetil)-amino]-pirimidin-5-il}-  
 pirazol-1-il)-1-aza-espiro[4.5]decan-2-ona

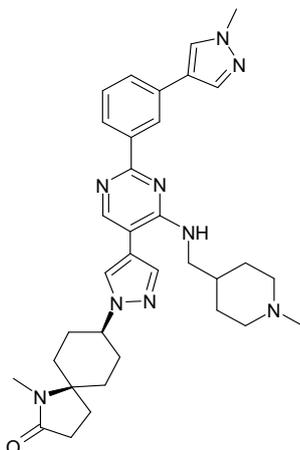
20



.HCl

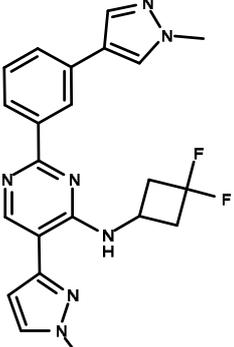
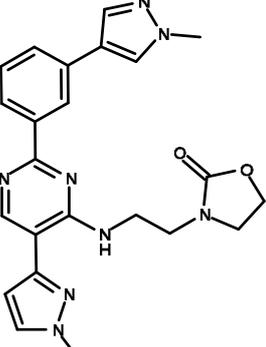
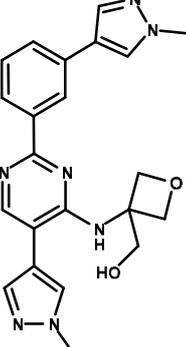
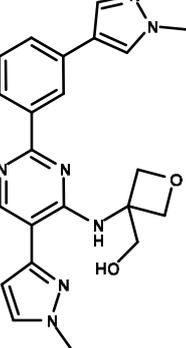
25 Se añadió cloruro de hidrógeno (0,71 ml de una solución 2 M en Et<sub>2</sub>O; 1,42 mmol; 5,00 eq.) a una solución de éster  
*terc*-butílico del ácido 4-({5-[1-(1-metil-2-oxo-1-aza-espiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirazol-4-il]-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-  
 fenil]-pirimidin-4-ilamino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (225 mg; 0,33 mmol; 1,00 eq.) en MeOH (3 ml). La mezcla de  
 reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se filtró. El residuo se  
 30 secó a alto vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (180 mg, 79 %). RMN <sup>1</sup>H (400  
 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,93 (sa, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,06  
 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,64 (t, 2H), 3,28 (d, 2H), 2,93 – 2,77 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,28 (t,  
 2H), 2,20 – 1,91 (m, 9H), 1,91 – 1,80 (d, 2H), 1,57 (m, 4H). CL/EM: 580 (M+1).

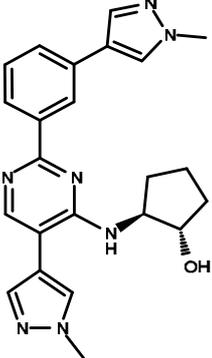
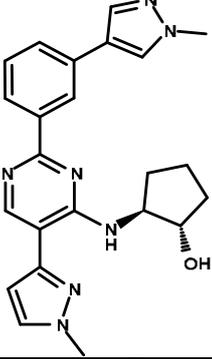
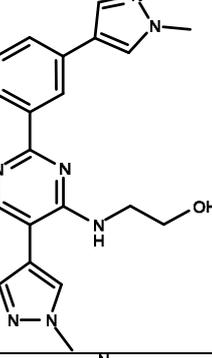
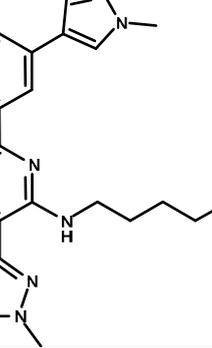
**Ejemplo 87: 1-metil-8-(4-{4-[(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-il}-  
 pirazol-1-il)-1-aza-espiro[4.5]decan-2-ona**

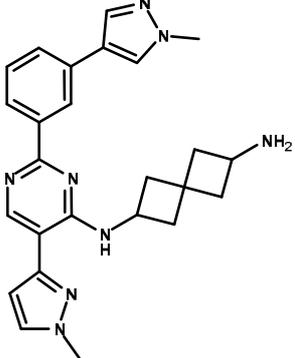
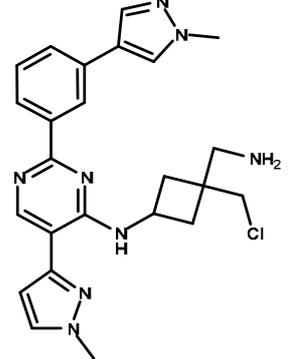
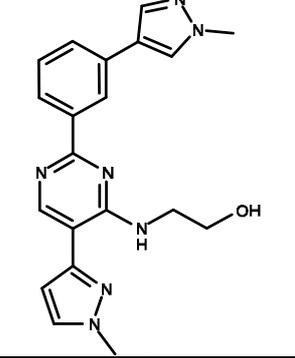
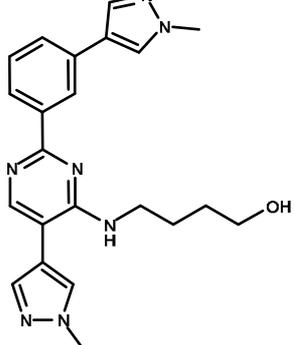


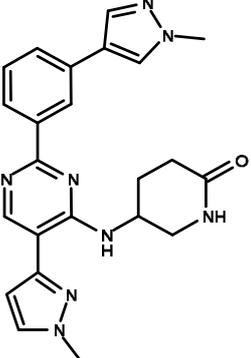
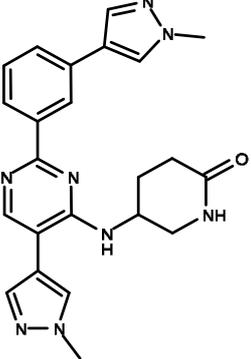
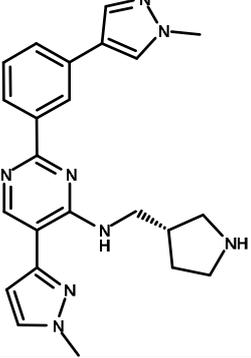
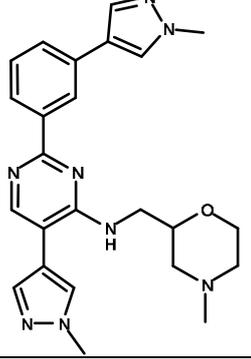
- 5 Se añadió gota a gota yodometano (estabilizado con plata, 5  $\mu$ l; 79,81  $\mu$ mol; 1,10 eq.) a una solución de clorhidrato de 1-metil-8-(4-{2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-[(piperidin-4-ilmetil)-amino]-pirimidin-5-il]-pirazol-1-il)-1-aza-espiro[4.5]decan-2-ona (3) (50 mg; 0,07 mmol; 1,00 eq.) y TEA (40  $\mu$ l; 0,29 mmol; 4,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml). La solución clara se agitó durante toda la noche a TA, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. (C-18 (10  $\mu$ m), 30  $\times$  150 mm, NH<sub>4</sub>OH al 0,1 % fase móviles modificadas (A = agua, B = ACN), Método: del 25 al 75 % de ACN durante 25 min a 60 ml/min) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (8 mg, 17 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,49 (t, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 – 7,61 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 6,73 (t, 1H), 4,31 – 4,19 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,44 (t, 2H), 2,75 (d, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,26 (t, 2H), 2,11 (s, 5H), 2,05 – 1,88 (m, 6H), 1,85 – 1,72 (m, 3H), 1,68 (d, 2H), 1,52 (d, 2H), 1,27 (m, 2H); CL/EM: 594 (M+1).
- 15 Los compuestos que aparecen a continuación se prepararon siguiendo vías y protocolos similares:

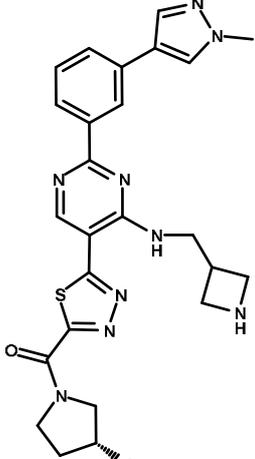
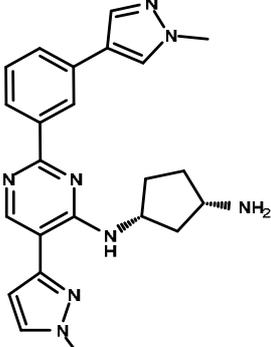
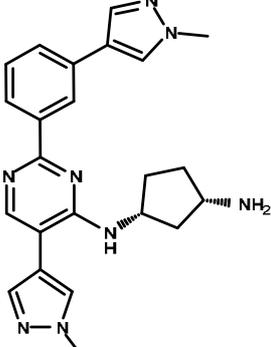
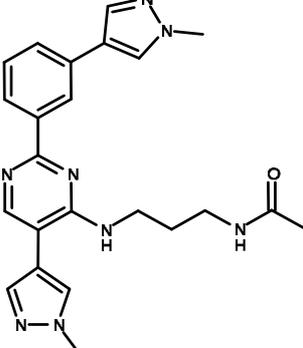
Estructura	Ejemplo	Analítica
	88	Sólido de color marrón. HPLC: (254 nm) 80 %. CL/EM: (M+H) 403,8.
	89	Sólido de color marrón. HPLC: (254 nm) 91 %. CL/EM: (M+H) 389,8.

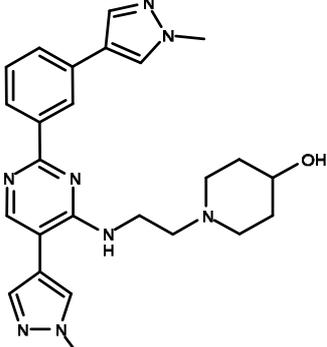
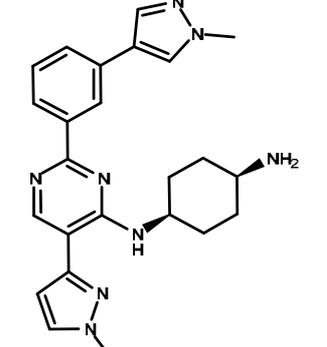
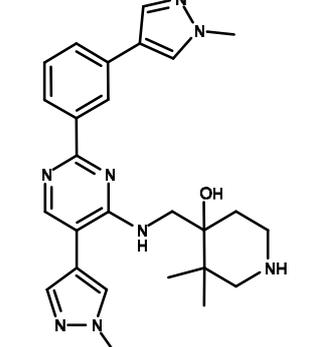
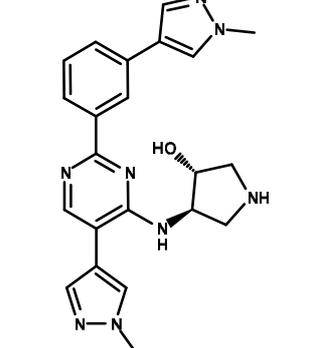
Estructura	Ejemplo	Analítica
	90	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 422,7.
	91	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 445,7.
	92	Sólido de color amarillo. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 418,8.
	93	Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 417,75.

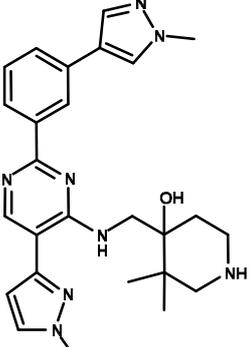
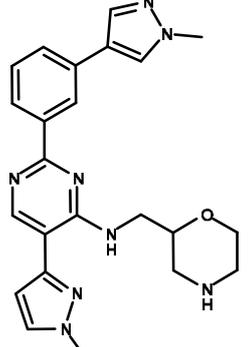
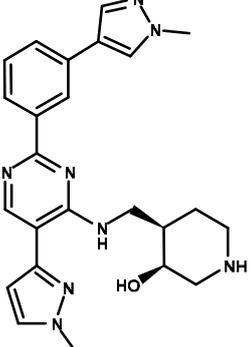
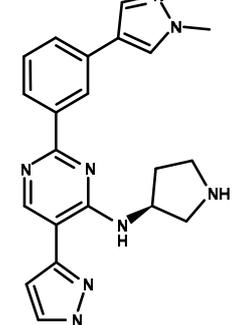
Estructura	Ejemplo	Analítica
	94	Sólido de color blanco. Racémico. Isómero trans. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 416,8.
	95	Sólido de color blanco. Racémico. Isómero trans. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 416,75.
	96	HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 376,75.
	97	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 404,75.

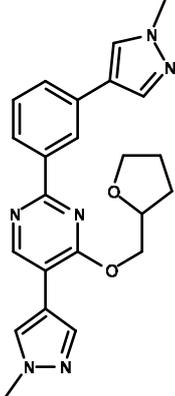
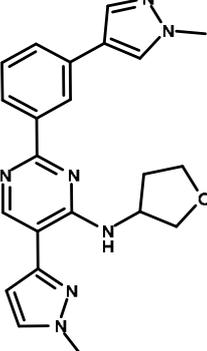
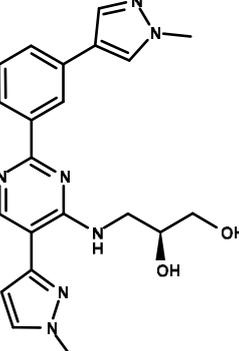
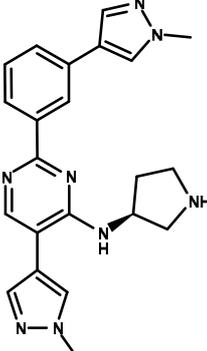
Estructura	Ejemplo	Analítica
	98	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 440,75.
	99	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 464,75.
	100	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 376,25.
	101	Sólido de color amarillo. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 404,3.

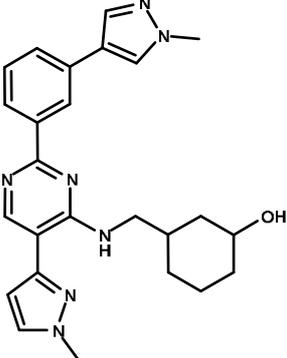
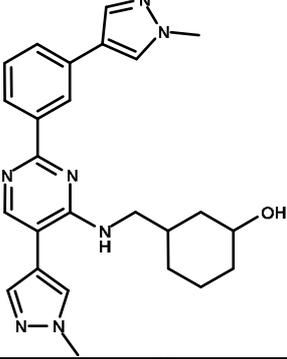
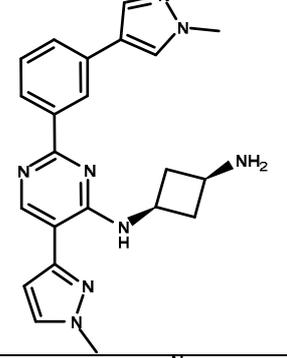
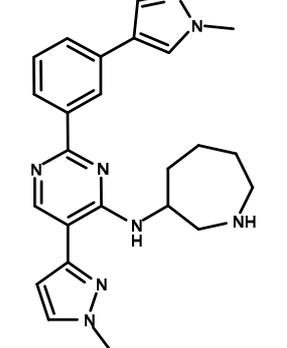
Estructura	Ejemplo	Analítica
	102	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 92 %. CL/EM (columna): (M+H) 429,3.
	103	HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 429,3.
	104	Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm) 94 %. CL/EM (columna): (M+H) 415,3.
	105	Sólido de color marrón. HPLC: (254 nm) 98,7 %. CL/EM (columna): (M+H) 445,3.

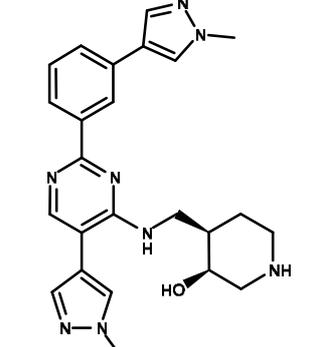
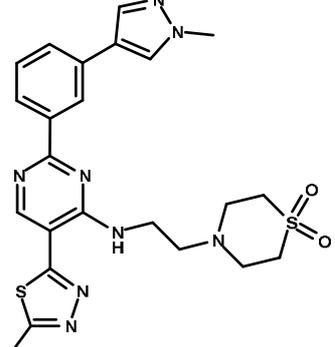
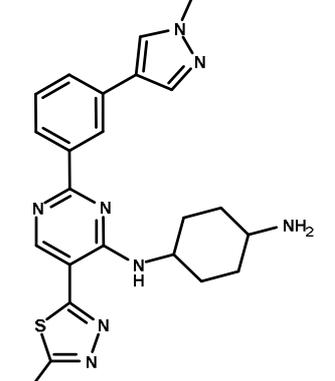
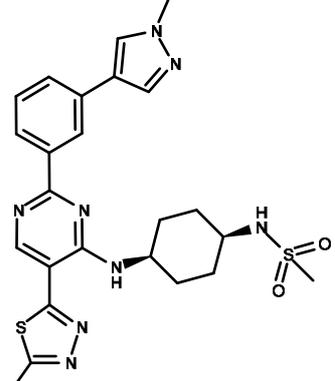
Estructura	Ejemplo	Analítica
	106	Sólido de color amarillo pálido. HPLC (Xbridge): (porcentaje de área) 93,8 %. CL/EM (columna): (M+H) 518,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOD): 8,90 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,48 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,76 Hz, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,22-4,11 (m, 7H), 3,97 (s, 3H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,75-3,74 (m, 1H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,32-3,31 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 3H).
	107	Sólido de color blanco. Racémico. Isómero cis. HPLC (columna): (254 nm) 96 %. CL/EM (columna): (M+H) 415,3
	108	Sólido de color blanco. Racémico. Isómero cis. HPLC (columna): (254 nm) 93,4 %. CL/EM (columna): (M+H) 415,3.
	109	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 431,3.

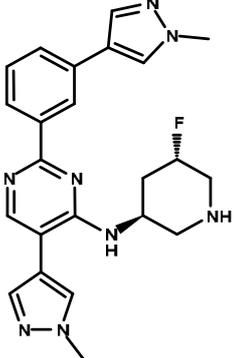
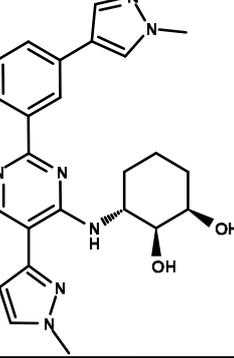
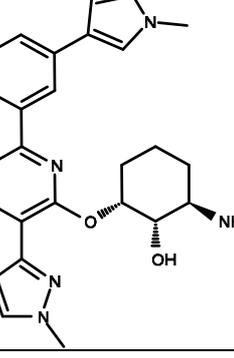
Estructura	Ejemplo	Analítica
	110	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 96 %. CL/EM (columna): (M+H) 459,5
	111	Sólido de color blanco. Isómero cis. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 429,3.
	112	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (porcentaje de área) 100 % CL/EM (columna): (M+H) 473,4.
	113	Sólido de color blanco. Racémico. Isómero cis. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 417,3.

Estructura	Ejemplo	Analítica
	114	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 473,35.
	115	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 431,3.
	116	Sólido de color blanco. Racémico. Isómero cis. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 445,3.
	117	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 92 %. CL/EM (columna): (M+H) 401,3.

Estructura	Ejemplo	Analítica
	118	Sólido de color marrón. HPLC (columna UPLC): 91 %. CL/EM (columna): (M+H) 417,4
	119	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 402,3.
	120	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 406,3.
	121	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 91 %. CL/EM (columna): (M+H) 401,3.

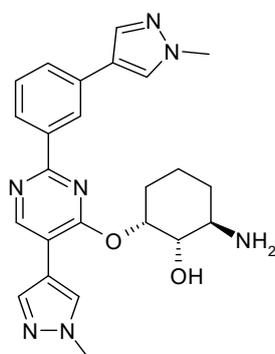
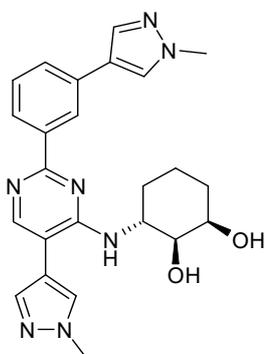
Estructura	Ejemplo	Analítica
	122	Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 444,3.
	123	Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 444,3.
	124	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 96 %. CL/EM (columna): (M+H) 401,3.
	125	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 429,3.

Estructura	Ejemplo	Analítica
	126	Sólido de color blanco. Racémico. Isómero cis. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 445,3.
	127	Sólido blanquecino. HPLC (Xbridge): (254 nm) 94,1 %. CL/EM (columna): (M+H) 511,0. 400 MHz, DMSO-d6: 9,34-9,32 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25-8,21 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87-3,87 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,12-3,06 (m, 4H), 2,86 (t, J = 6,16 Hz, 2H), 2,50-2,49 (m, 3H), 2,45 (s, 1H)
	128	Sólido blanquecino. HPLC (Xbridge): (254 nm) 93,1 %. CL/EM (columna): (M+H) 447,0. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6): 8,92 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,22-8,21 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,96 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,07 (d, J = 10,08 Hz, 2H), 1,71-0,00 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 4H), 1,36-0,00 (m, 4H), 1,16-1,14 (m, 1H)
	129	Sólido blanquecino. HPLC (columna): (Xbridge) 98,8 %. CL/EM (columna): (M+H) 525,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6): 9,14 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,21-8,24 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 4,45-4,48 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,34-3,35 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

Estructura	Ejemplo	Analítica
	130	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 433,3.
	131	Sólido de color marrón. Racémico. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 446,3.
	132	Sólido de color marrón. Racémico. HPLC (columna): (254 nm) 93 %. CL/EM (columna): (M+H) 446,3.

Ejemplos 133 y 134: (1R,2S,3R)-3-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexano-1,2-diol y (1S,2R,6R)-2-amino-6-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-iloxi}-ciclohexanol (racémicos, configuración relativa)

5

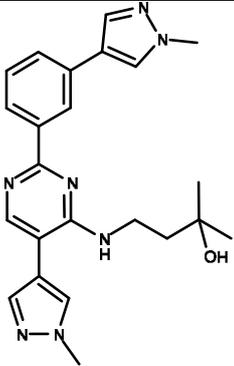
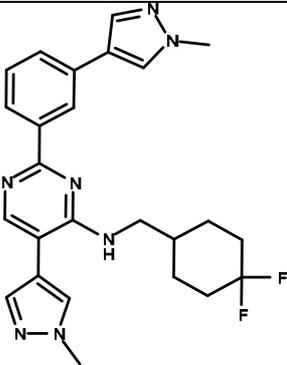
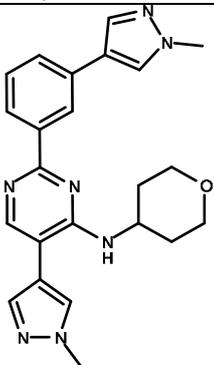


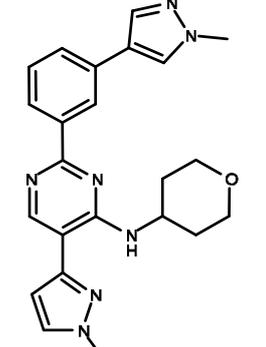
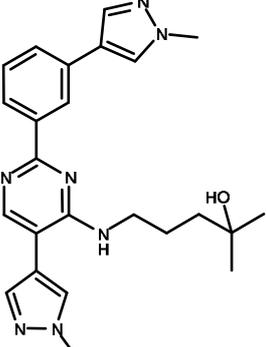
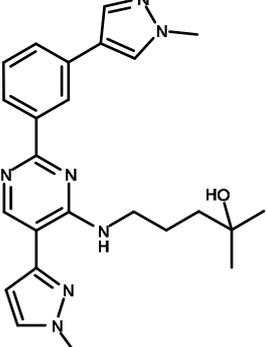
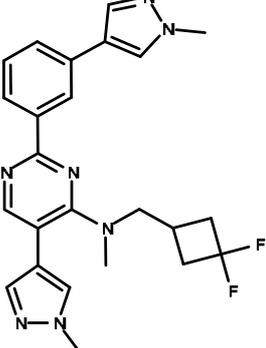
10

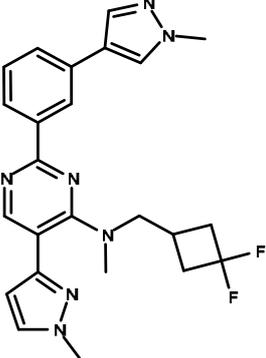
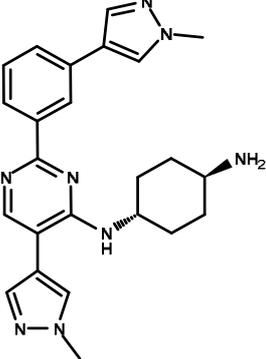
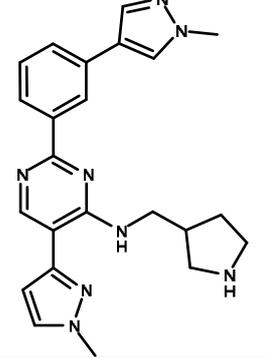
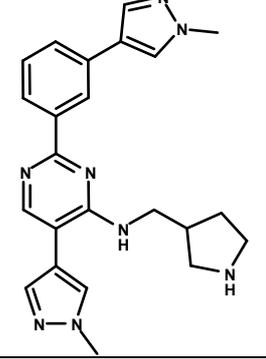
Una suspensión de una mezcla racémica de (1S,2R,3S) y (1R,2S,3R)-3-[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexano-1,2-diol (390 mg; 1,20 mmol; 1,00 eq.), 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol (411 mg; 1,45 mmol; 1,20 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (98 mg; 0,12 mmol; 0,10 eq.) y carbonato de cesio (589 mg; 1,81 mmol; 1,50 eq.) en dioxano (4 ml) y agua (0,4 ml) se agitó a

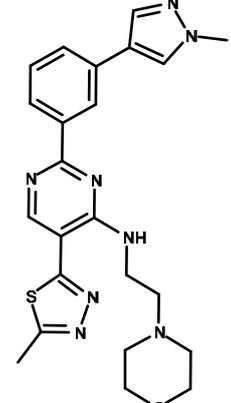
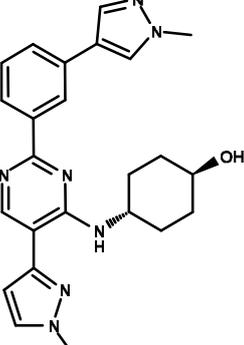
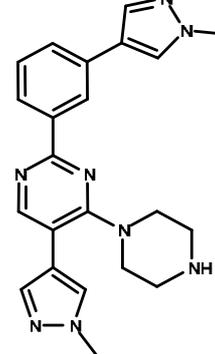
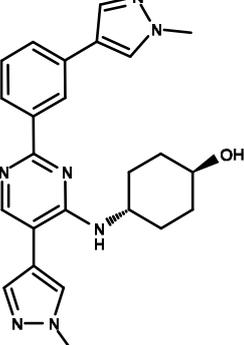
- 120 °C durante toda la noche en un vial sellado. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se filtró a través de un lecho de celite, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (23-25 % de CH<sub>3</sub>CN en NH<sub>4</sub>OH al 0,1 % en H<sub>2</sub>O) para obtener el compuesto del título (175 mg, 36 %) como una mezcla racémica de (1S,2R,3R) y (1R,2S,3R)-3-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexano-1,2-diol (175,00 mg; 0,39 mmol) como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (s, 1H), 8,23 – 8,15 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,52 – 4,48 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,63 – 3,56 (m, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,48 – 1,26 (m, 3H). CL/EM 446,2 (M+H).
- 10 Se aisló una segunda fracción que contenía una mezcla racémica de (1S,2R,3R) y (1S,2R,6R)-2-amino-6-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-iloxi}-ciclohexanol (producto secundario de O-alquilación) como un sólido de color blanco (24 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 – 8,14 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,07 – 4,84 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,52 (s, 1H), 1,31 (s, 1H). CL/EM: 446,3 (M+H).
- 15

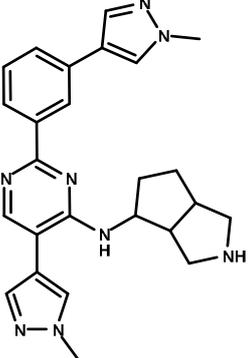
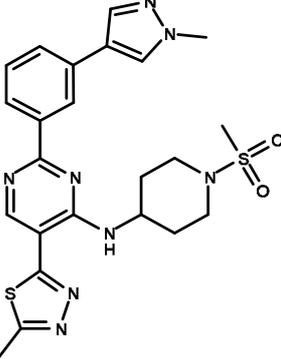
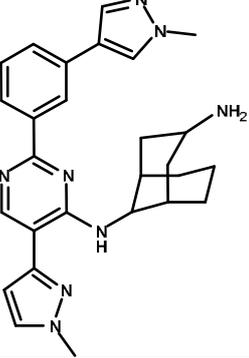
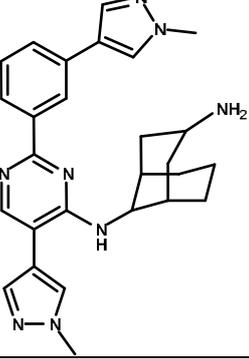
Los compuestos que aparecen a continuación se prepararon siguiendo vías y protocolos similares:

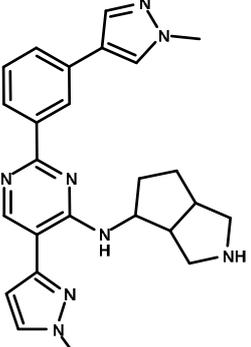
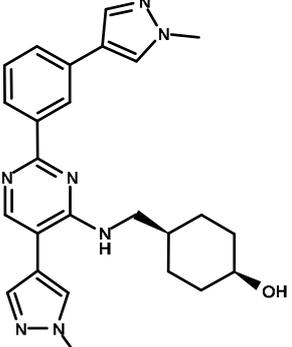
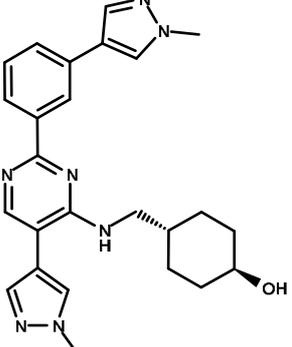
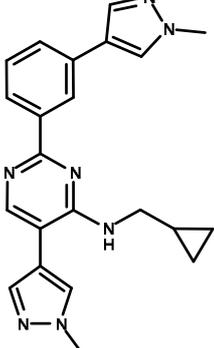
Estructura	Ejemplo	Analítica
	135	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 418,3.
	136	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 464,3.
	137	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 96 %. CL/EM (columna): (M+H) 416,3.

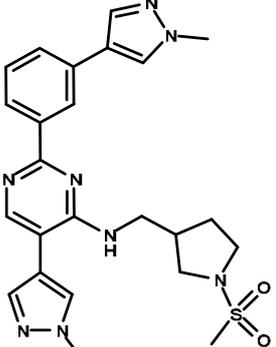
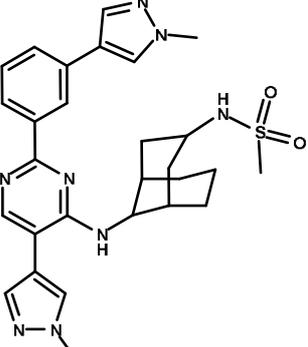
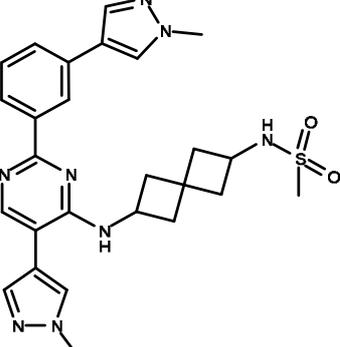
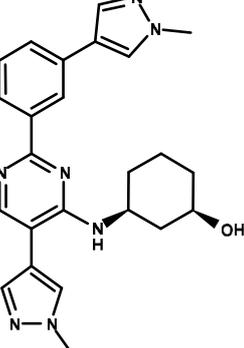
Estructura	Ejemplo	Analítica
	138	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 416,3.
	139	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 432,3.
	140	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 432,3.
	141	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 450,3.

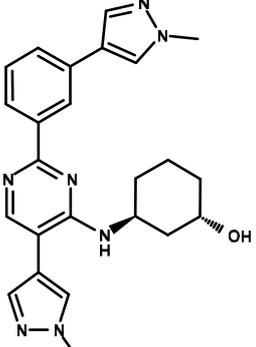
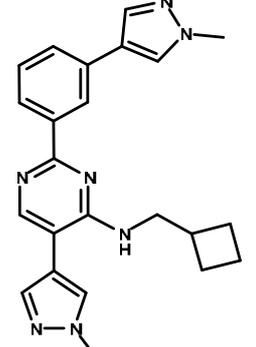
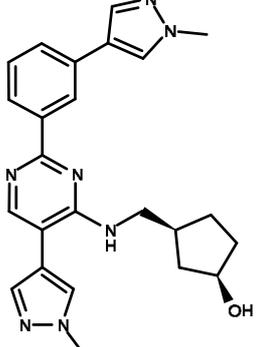
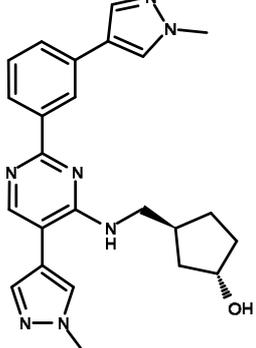
Estructura	Ejemplo	Analítica
	142	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 450,3.
	143	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 93 %. CL/EM (columna): (M+H) 429,3.
	144	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 91 %. CL/EM (columna): (M+H) 415,3.
	145	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 415,3.

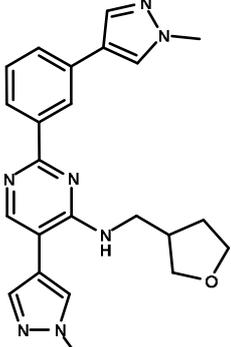
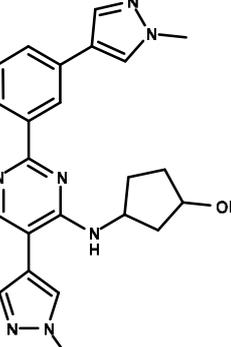
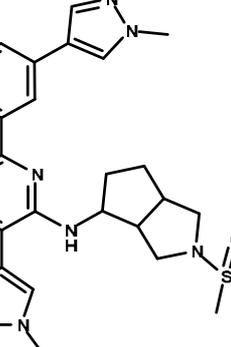
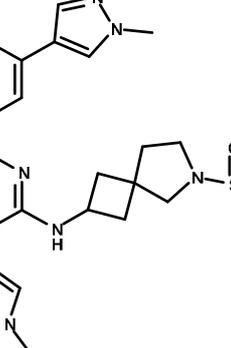
Estructura	Ejemplo	Analítica
	146	<p>Sólido blanquecino. HPLC (X-Bridge): (254 nm) 98,8 %.            CL/EM (columna): (M+H) 463,3. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): ppm 9,29 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25-8,21 (m, 2H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,81-7,71 (m, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,89-3,80 (m, 5H), 3,62-3,59 (m, 4H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,66-2,49 (m, 3H).</p>
	147	<p>Sólido de color blanco. Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 430,4.</p>
	148	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %.            CL/EM (columna): (M+H) 401,2.</p>
	149	<p>Sólido de color blanco. Isómero trans. HPLC: (254 nm) 90 %.            CL/EM (columna): (M+H) 430,1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 8,19 (ddd, J = 13,7, 6,8, 4,1 Hz, 3H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 – 7,84 (m, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 6,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,94 – 3,89 (m, 6H), 3,45 (s, 1H), 2,02 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,91 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,42 (dc, J = 41,7, 12,5 Hz, 4H).</p>

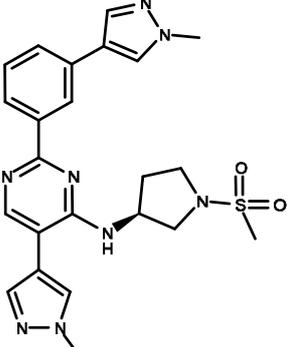
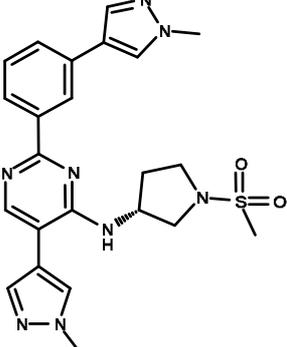
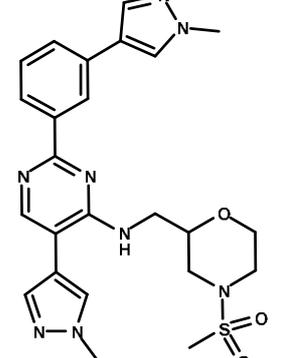
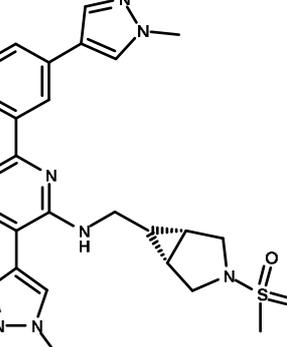
Estructura	Ejemplo	Analítica
	150	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 441,3.
	151	Sólido de color amarillo pálido. HPLC (Xbridge): (254 nm) 91,3 %. CL/EM (columna): (M+H) 511,2.
	152	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 83 %. CL/EM (columna): (M+H) 469,3.
	153	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 469,3.

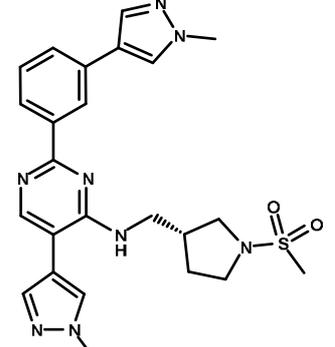
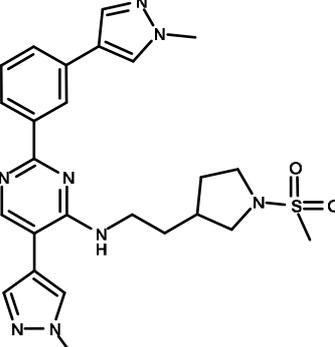
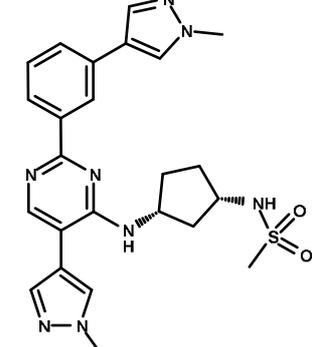
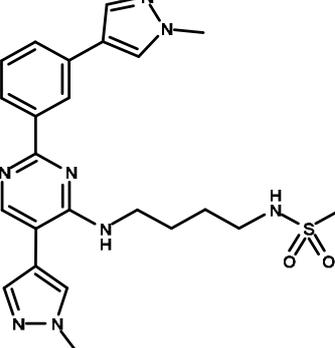
Estructura	Ejemplo	Analítica
	154	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 441,3.
	155	Sólido de color blanco. Isómero trans. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 444,3.
	156	Sólido de color blanco. Isómero cis. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 444,3. Isómero cis
	157	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 386,2.

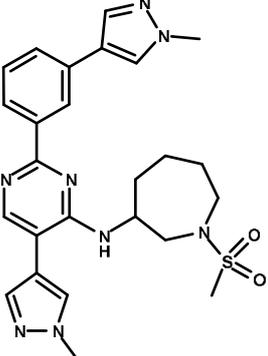
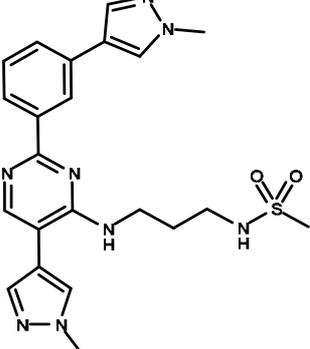
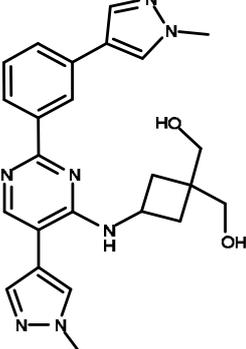
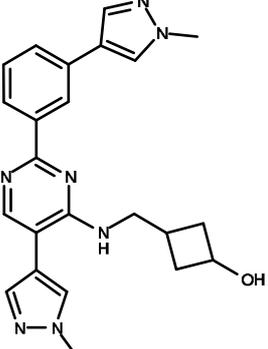
Estructura	Ejemplo	Analítica
	158	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 93 %. CL/EM (columna): (M+H) 493,2.
	159	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 547,3.
	160	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 519,3.
	161	Sólido de color blanco. Racémico. Isómero cis. HPLC (columna): (254 nm) 94 %. CL/EM (columna): (M+H) 430,3.

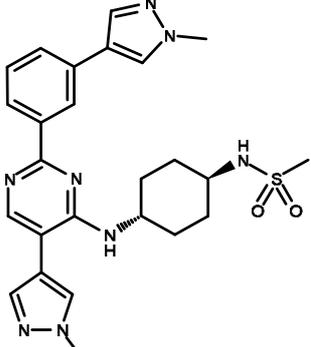
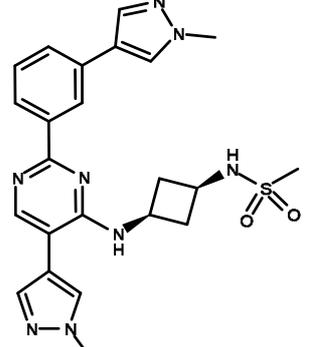
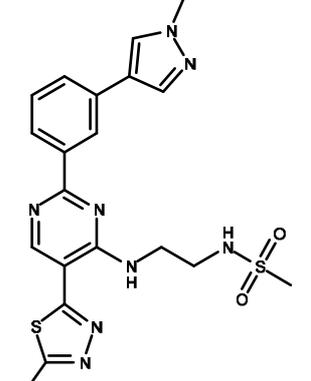
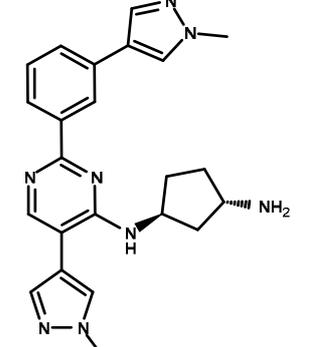
Estructura	Ejemplo	Analítica
	162	Sólido de color blanco. Racémico. Isómero trans. HPLC (columna): (254 nm) 90 %. CL/EM (columna): (M+H) 430,3.
	163	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 400,2.
	164	Sólido de color blanco. Racémico. Isómero cis. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 430,3.
	165	Sólido de color blanco. Racémico. Isómero trans. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 430,3.

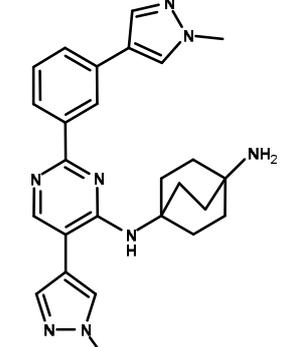
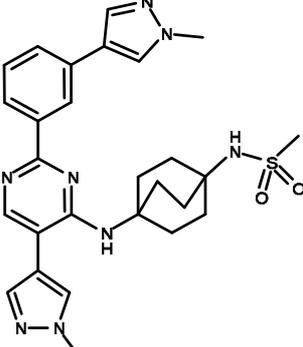
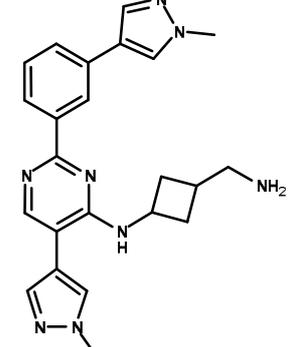
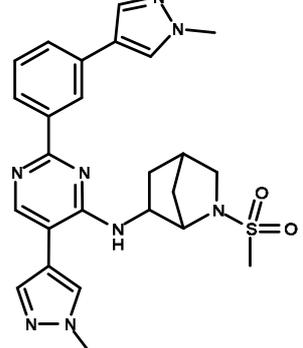
Estructura	Ejemplo	Analítica
	166	Sólido de color blanco. Racémico. HPLC (columna): (254 nm) 93 %. CL/EM (columna): (M+H) 416,2.
	167	Racémico. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 416,2.
	168	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 96 %. CL/EM (columna): (M+H) 519,3.
	169	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 96 %. CL/EM (columna): (M+H) 519,3.

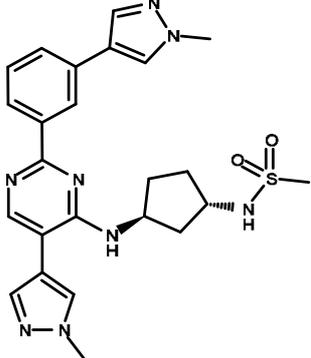
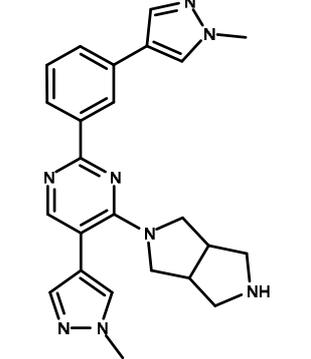
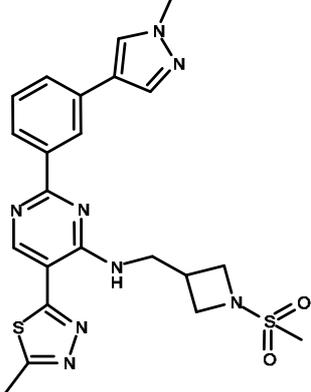
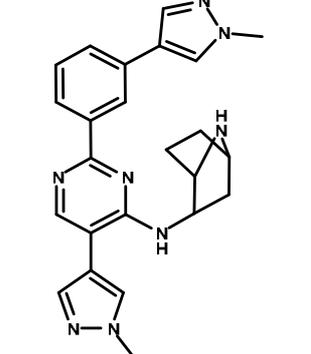
Estructura	Ejemplo	Analítica
	170	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 479,2.
	171	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 479,2.
	172	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 509,25.
	173	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 96 %. CL/EM (columna): (M+H) 505,3.

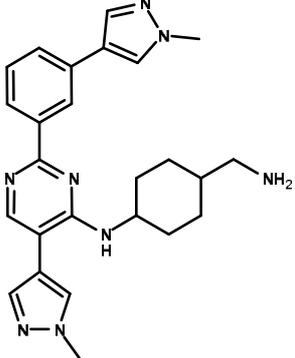
Estructura	Ejemplo	Analítica
	174	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 91 %. CL/EM (columna): (M+H) 493,25.
	175	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 94 %. CL/EM (columna): (M+H) 507,3.
	176	Sólido de color blanco. Racémico. Isómero cis. HPLC (columna): (254 nm) 94 %. CL/EM (columna): (M+H) 493,25.
	177	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 96 %. CL/EM (columna): (M+H) 481,3.

Estructura	Ejemplo	Analítica
	178	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 94 %. CL/EM (columna): (M+H) 507,35.
	179	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 467,3.
	180	Sólido de color amarillo. HPLC (columna): (254 nm) 89 %. CL/EM (columna): (M+H) 446,4.
	181	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 416,2.

Estructura	Ejemplo	Analítica
	182	Sólido de color blanco. Isómero trans. HPLC (columna): (254 nm) 96 %. CL/EM (columna): (M+H) 507,3.
	183	Sólido de color blanco. Isómero cis. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 479,2.
	184	Sólido blanquecino. HPLC (Xbridge): (254 nm) 93,4 %. CL/EM (columna): (M+H) 471,0. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): 9,07 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,55-8,55 (m, 1H), 8,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).
	185	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 415,25. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,52 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,44 (m 1H), 2,23 (m, 1H), 1,88 (m, 3H), 1,47 (m, 2H).

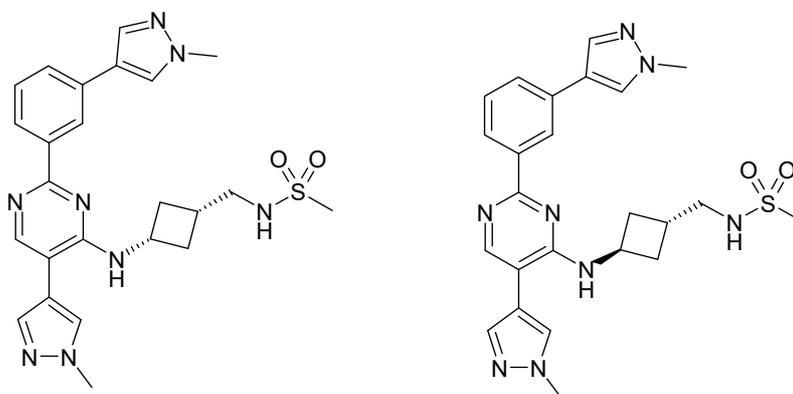
Estructura	Ejemplo	Analítica
	186	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 455,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 15,6, 9,5 Hz, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,19 (m, 6H), 1,63 (m, 6H), 1,31 (s, 2H).</p>
	187	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 533,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 8,24 – 8,04 (m, 4H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,92 (s, 6H), 2,97 (s, 3H), 2,29 – 2,17 (m, 6H), 2,07 – 1,93 (m, 6H).</p>
	188	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 415,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,19 (m, 3H), 8,06 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 17,6, 6,7 Hz, 1H), 4,68 (m, 0,3H), 4,55 (m, 0,7H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,00 (m, 0,3H), 2,74 (m, 0,7H), 2,58 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,47 – 2,40 (m, 1H), 2,28 – 1,99 (m, 2,7H), 1,78 (m, 1,3H).</p>
	189	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 505,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,66 (ddt, J = 10,7, 6,7, 3,3 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 1H), 2,09 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,19 (dt, J = 13,4, 3,2 Hz, 1H).</p>

Estructura	Ejemplo	Analítica
	190	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 96 %. CL/EM (columna): (M+H) 493,25. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 8,51 (s, 1H), 8,21 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,39 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,04 (m, 3H), 1,61 (m, 2H).</p>
	191	<p>Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 427,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 8,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 3H), 7,89 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 7,67 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 3,1 Hz, 6H), 3,61 (m, 7m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,59 (m, 2H).</p>
	192	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 95,3 %. CL/EM (columna): (M+H) 497,0. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 9,12 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 6,40 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 8,40 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 3,07-3,12 (m, 1H), 2,98 (s, 3H).</p>
	193	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 427,3.</p>

Estructura	Ejemplo	Analítica
	194	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 443,3. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,49 (s, 1H), 8,25 – 8,13 (m, 3H), 8,05 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,34 – 4,22 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 1,86 – 1,34 (m, 10H)

**Ejemplos 195 y 196: N-(3-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-ciclobutilmetil)-metanosulfonamida cis y trans**

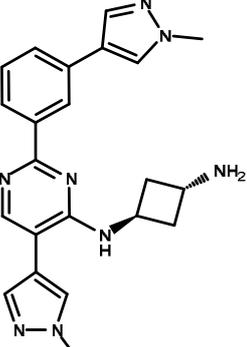
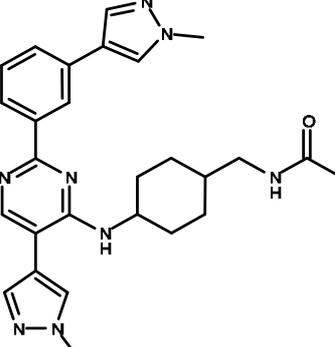
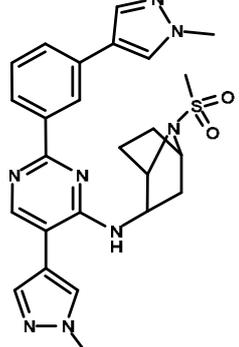
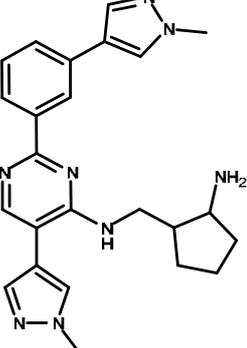
5

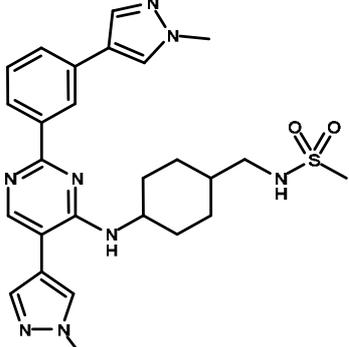
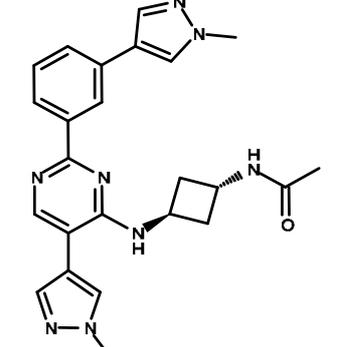
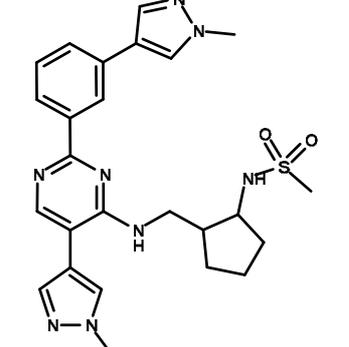
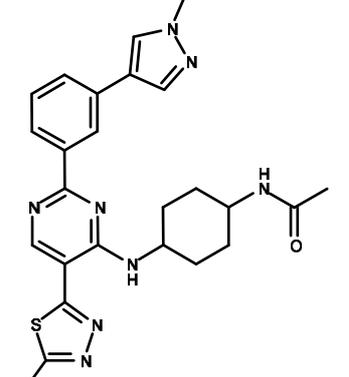


10 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,07 ml; 0,93 mmol; 1,20 eq.) a una solución de clorhidrato de (3-aminometilciclobutil)-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (350 mg; 0,78 mmol; 1,00 eq.) y TEA (0,22 ml; 1,55 mmol; 2,00 eq.) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa (25-28 % de CH<sub>3</sub>CN en NH<sub>4</sub>OH al 0,1 % en H<sub>2</sub>O) para obtener los compuestos del título como isómeros cis y trans:

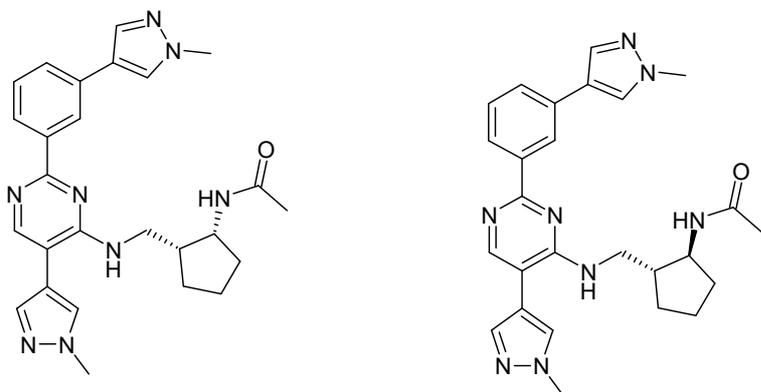
15 Primer isómero eluido: sólido de color amarillo (17 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,25 – 8,16 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 1H), 6,66 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,17 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,29 (m, 5H). CL/EM: 493,3 (M+H). Segundo isómero eluido: sólido de color blanco (17 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,25 – 8,16 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (sa, 1H), 6,63 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,02 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,31 – 2,14 (m, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 2H). CL/EM: 493,3 (M+H).

20 Los compuestos que aparecen a continuación se prepararon siguiendo vías y protocolos similares:

Estructura	Ejemplo	Analítica
	197	<p>Sólido de color blanco. Isómero trans. HPLC: (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 401,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 8,25 – 8,15 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,92(s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (s, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,19 – 2,06 (m, 2H)</p>
	198	<p>Sólido de color blanco. HPLC: (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 485,4. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,49 (s, 1H), 8,25 – 8,13 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,88 – 7,75 (m, 3H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,32 – 4,23 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,07 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,74 – 1,55 (m, 7H), 1,41 (m, 2H)</p>
	199	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 505,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,27 – 8,18 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,77 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 11,1, 5,2 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,75 – 1,61 (m, 3H)</p>
	200	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 429,3</p>

Estructura	Ejemplo	Analítica
	201	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 521,3. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d 8,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,25 – 8,14 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,01 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,33 – 4,23 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,99 – 2,88 (m, 5H), 1,84 – 1,59 (m, 7H), 1,48 (m, 2H)
	202	Sólido de color amarillo. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 443,3. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d 8,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,25 – 8,16 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,47 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,86 (s, 3H).
	203	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 507,3. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d 8,55 – 8,47 (m, 1H), 8,20 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,65 (t, 6,0 Hz, 0,5H), 6,55 (t, J = 6 Hz, 0,5H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,86 – 3,63 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,97 – 2,83 (m, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,05 – 1,36 (m, 6H).
	205	Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm) 96,1 %. CL/EM (columna): (M+H) 489,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 9,27 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 4,56-4,56 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80-3,82 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 1,91-1,95 (m, 4H), 1,83 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

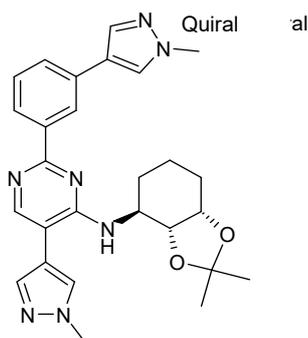
Ejemplos 206 y 207: N-[(cis)-2-({5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino)-metil}-ciclopentil]-acetamida y N-[(trans)-2-({5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino)-metil}-ciclopentil]-acetamida



- 5 Se añadió cloruro de acetilo (0,01 ml; 0,13 mmol; 1,20 eq.) a una solución de clorhidrato de (2-amino-  
 10 ciclo-pentilmetil)-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (50 mg; 0,11 mmol;  
 1,00 eq.) y TEA (0,03 ml; 0,22 mmol; 2,00 eq.) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la  
 noche. A continuación se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa (25-28 % de CH<sub>3</sub>CN  
 en NH<sub>4</sub>OH al 0,1 % en H<sub>2</sub>O) para obtener los compuestos del título como isómeros cis y trans: Primer isómero  
 eluido: sólido de color amarillo (15 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 8,20 (m, 3H), 8,08 (s, 1H),  
 7,90 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H),  
 3,86 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,11 (mz, 1H), 1,89 (m, 4H), 1,85 (s, 3H), 1,62 (m 2H), 1,44 (m, 2H).  
 CL/EM: 471,2 (M+H). Segundo isómero eluido: sólido de color amarillo (11 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ  
 15 8,51 (s, 1H), 8,20 (m, 3H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H),  
 6,75 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,81 –  
 1,71 (m, 3H), 1,60 – 1,49 (m, 2H), 1,41 (m, 1H). CL/EM: 471,2 (M+H).

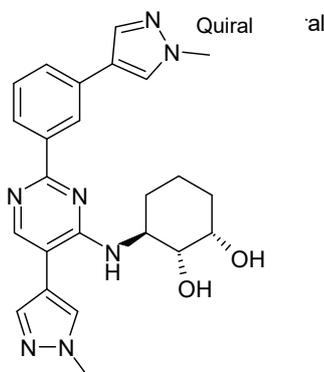
**Ejemplo 208: (1S,2R,3S)-3-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-  
 ciclohexano-1,2-diol**

- 20 Etapa 1: ((3aR,4S,7aS)-2,2-dimetil-hexahidro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-  
 pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina



- 25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 28 a partir de 2-[(3aR,4S,7aS)-  
 2,2-dimetilhexahidro-1,3-benzodioxol-4-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (preparado como se describe en el documento  
 WO 2010017051). CL/EM: 486,3 (M+H).

Etapas 2: (1S,2R,3S)-3-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexano-1,2-diol



5

Se añadió cloruro de hidrógeno (1,24 ml; 2,47 mmol; 5,00 eq.) (solución 2,0 M en Et<sub>2</sub>O) a una solución de ((3aR,4S,7aS)-2,2-dimetil-hexahidro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (240 mg; 0,49 mmol; 1,00 eq.) en metanol (3,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. A continuación se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa (20-24 % de CH<sub>3</sub>CN en NH<sub>4</sub>OH al 0,1 % en H<sub>2</sub>O) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (180 mg; 82 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (s, 1H), 8,24 – 8,14 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,73 – 4,35 (m, 3H), 3,92 (m, 7H), 3,59 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,37 (m, 3H). CL/EM: 446,2 (M+H).

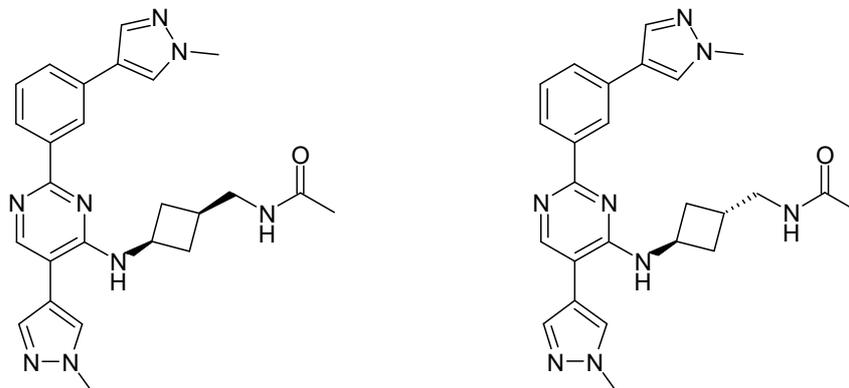
15

Los compuestos que aparecen a continuación se prepararon siguiendo vías y protocolos similares:

Estructura	Ejemplo	Analítica
	209	Sólido blanquecino. Isómero trans puro. HPLC (columna): (254 nm) 94,9 %. CL/EM: (M+H) 551,0. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 8,96 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,59 (t, J = 1,60 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,20 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 4,35-4,39 (m, 1H), 4,17 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,48-3,49 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,49-2,49 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,58 (m, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,05 (m, 2H).
	210	Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm): 93,4 %. CL/EM: (M+H) 461,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8,89 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,55-8,56 (m, 3H), 8,25 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,10 (t, J = 11,20 Hz, 2H), 2,29 (d, J = 11,60 Hz, 1H), 1,98-2,01 (m, 2H), 1,37 (m, 6H).

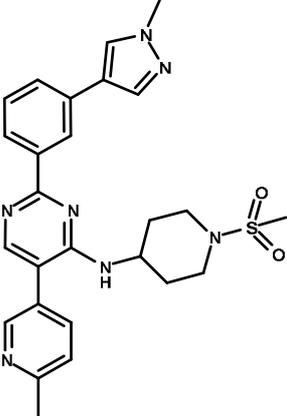
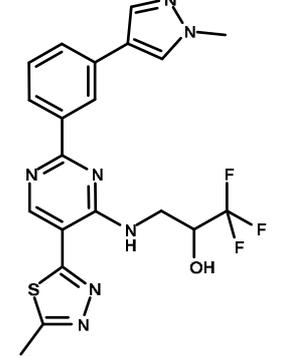
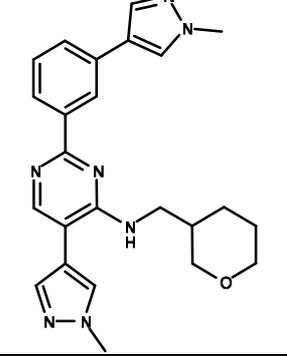
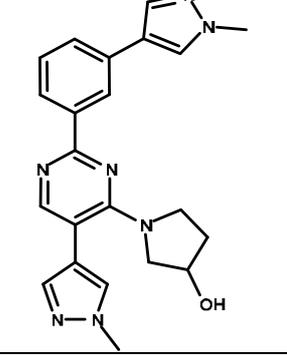
20

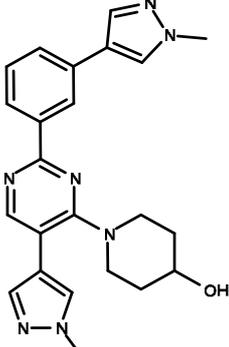
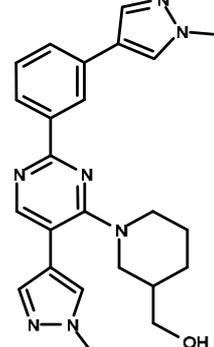
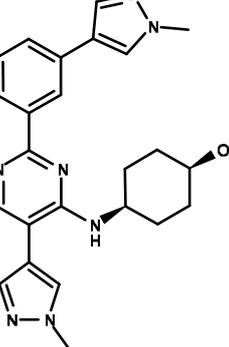
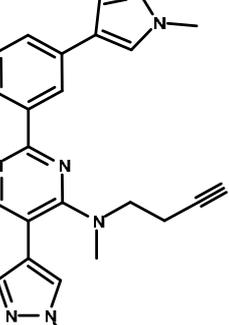
Ejemplos 211 y 212: N-(3-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-ciclobutilmetil)-acetamida cis y trans

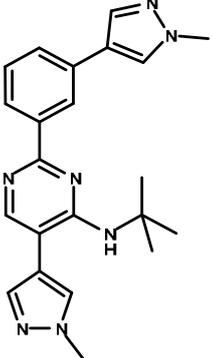
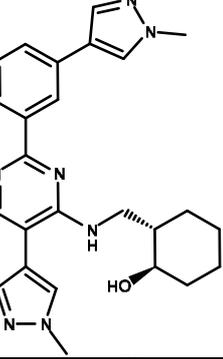
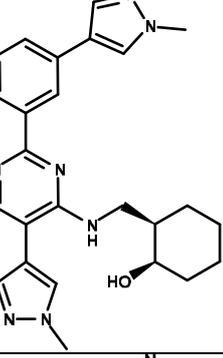
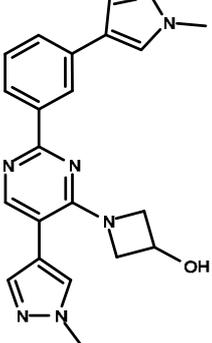


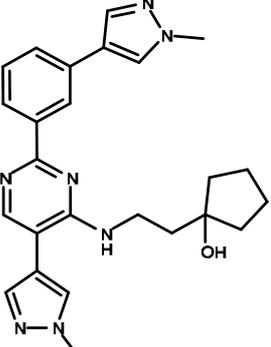
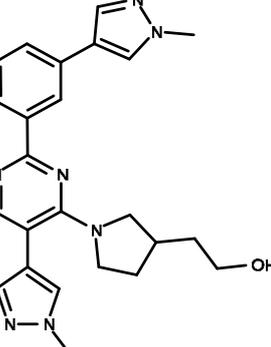
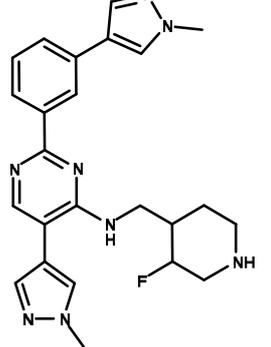
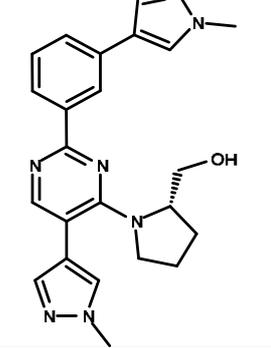
- 5 Los compuestos de título se obtuvieron siguiendo el procedimiento descrito para los ejemplos 208 y 209 a partir de clorhidrato de (3-aminometil-ciclobutil)-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (mezcla de dos isómeros). Primer isómero eluido: sólido de color blanco (47 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 8,24 – 8,15 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (td, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,28 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,33 – 2,14 (m, 5H), 1,85 (s, 3H). CL/EM: 457,3 (M+H). Segundo isómero eluido: sólido de color blanco (25 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 8,18-8,22 (m, 3H), 8,05 (2, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,77 (s, 3H). CL/EM: 457,3 (M+H).
- 15 Los compuestos que aparecen a continuación se prepararon siguiendo vías y protocolos similares:

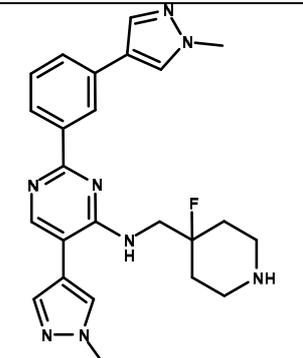
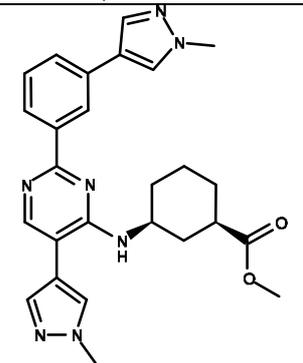
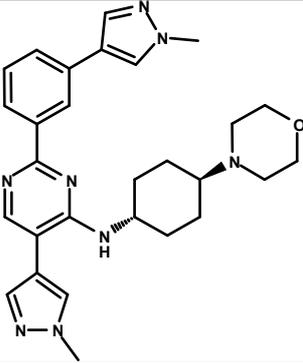
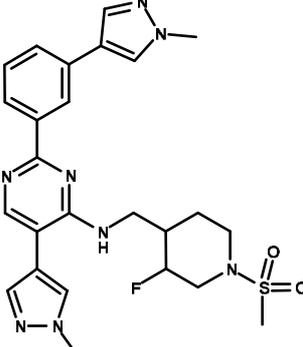
Estructura	Ejemplo	Analítica
	213	Sólido de color blanco. HPLC: (254 nm) 97 %. CL/EM: (M+H) 452,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 – 8,17 (m, 3H), 8,08 – 8,02 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 6,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,24 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,13 (m, 2H).
	214	Sólido de color amarillo. HPLC: (254 nm) 92,6 %. CL/EM: (M+H) 468,0. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,01 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,57 (t, J = 1,60 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 4,51-4,53 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,11-2,22 (m, 6H), 1,76-1,79 (m, 2H).

Estructura	Ejemplo	Analítica
	215	Sólido de color blanco. HPLC: (254 nm) 95,6 %. CL/EM: (M+H) 504,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): ppm 8,56-8,51 (m, 2H), 8,21-8,19 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,63-3,60 (m, 2H), 2,98-2,91 (m, 5H), 2,55 (s, 3H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H).
	216	Sólido de color amarillo pálido. HPLC: (254 nm) 95,7 %. CL/EM: (M+H) 462,0.
	217	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 430,3. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d 8,51 (s, 1H), 8,23 – 8,13 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,76 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,95 – 3,81 (m, 7H), 3,73 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,47 – 3,35 (m, 3H), 3,23 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,90 – 1,82 (m, 1H), 1,68 – 1,60 (m, 1H), 1,54 – 1,28 (m, 2H).
	218	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 90,5 %. CL/EM (columna): (M+H) 402,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d 8,53 – 8,47 (m, 1H), 8,22 – 8,11 (m, 3H), 7,86 (d, J = 22,3 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,28 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 1,8 Hz, 6H), 3,58 (c, J = 9,4, 8,7 Hz, 1H), 3,52 – 3,42 (m, 2H), 3,16 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,96 – 1,78 (m, 2H).

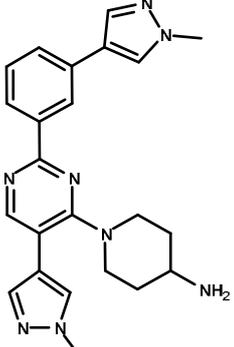
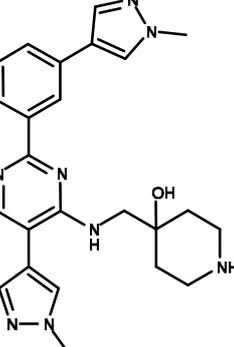
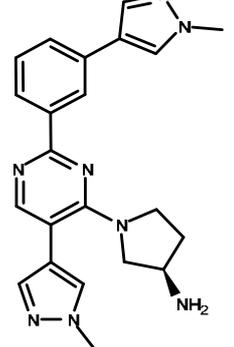
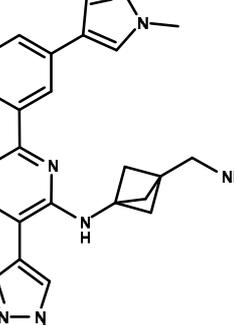
Estructura	Ejemplo	Analítica
	219	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 416,25. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, J = 24,2 Hz, 2H), 8,23 – 8,15 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,91 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 3,80 – 3,67 (m, 3H), 3,06 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 1,87 – 1,75 (m, 2H), 1,47 (m, 2H).</p>
	220	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 96 %. CL/EM (columna): (M+H) 430,3.</p>
	221	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 430,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 – 8,14 (m, 3H), 8,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (td, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,45 – 4,38 (m, 1H), 4,17 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,91 (m, 6H), 3,82 – 3,76 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,77 – 1,60 (m, 6H).</p>
	222	<p>Sólido de color blanco. HPLC: (254 nm) 93 %. CL/EM: (M+H) 399,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,23 – 8,17 (m, 2H), 7,93 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 8,0 Hz, 8H), 2,94 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H).</p>

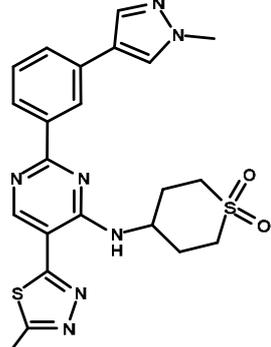
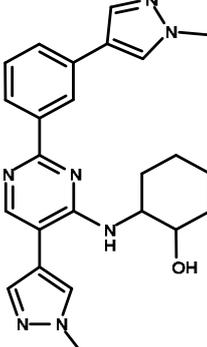
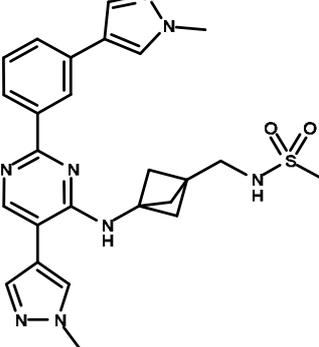
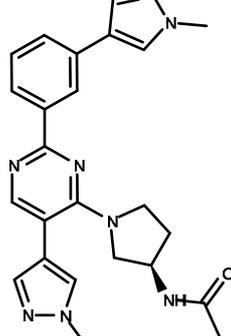
Estructura	Ejemplo	Analítica
	223	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 388,3. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,50 (s, 1H), 8,22 – 8,06 (m, 4H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,91 (d, J = 9,6 Hz, 6H), 1,56 (s, 9H).
	224	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 444,3. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,55 (s, 1H), 8,26 – 8,15 (m, 3H), 8,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (td, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,912 (2, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 10,7, 4,8 Hz, 1H), 1,91 – 1,75 (m, 2H), 1,69 – 1,57 (m, 3H), 1,26 – 1,02 (m, 4H).
	225	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 88 %. CL/EM (columna): (M+H) 444,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,50 (s, 1H), 8,17 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,78 – 6,70 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,92 (2, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,52 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,74 – 1,32 (m, 7H), 1,28 – 1,17 (m, 1H).
	226	Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm) 93 %. CL/EM (columna): (M+H) 388,1. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,49 (s, 1H), 8,22 – 8,16 (m, 3H), 7,90 – 7,86 (m, 2H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,15 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 3), 3,86 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 9,8, 4,3 Hz, 2H).

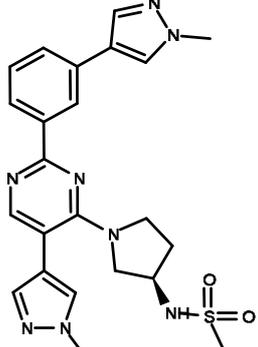
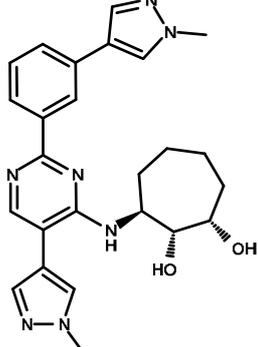
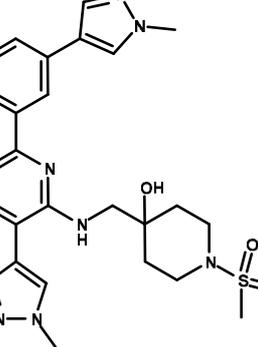
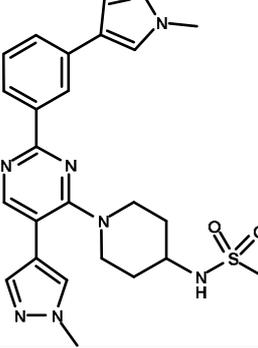
Estructura	Ejemplo	Analítica
	227	Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 444,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,53 (s, 1H), 8,23 – 8,16 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,5, 6,8 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,91 (2, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,56 (m, 4H).
	228	Sólido blanquecino. HPLC: (254 nm) 97,7 %. CL/EM: (M+H) 430,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,50 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (2, 3H), 3,58 – 3,52 (m, 1H), 3,41 (dt, J = 21,5, 7,9 Hz, 4H), 3,04 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,55 – 1,43 (m, 3H).
	229	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 447,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,50 (s, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 48 Hz, 1), 3,92 (2, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,63 (dt, J = 13,4, 6,5 Hz, 1H), 3,47 (dt, J = 12,8, 6,2 Hz, 1H), 3,10 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,71 – 2,56 (m, 1H), 2,44 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,24 – 2,06 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,54 – 1,39 (m, 2H).
	230	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 416,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,52 (s, 1H), 8,22 – 8,15 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,79 – 3,73 (m, 1H), 3,57 (dd, J = 10,6, 6,6 Hz, 1H), 3,20 – 3,13 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 1,91 (m, 3H), 1,72 – 1,60 (m, 1H).

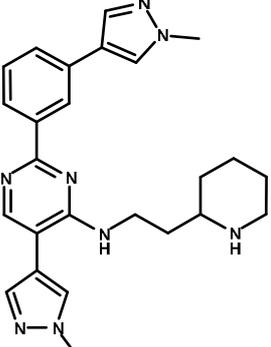
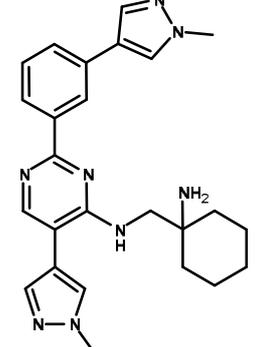
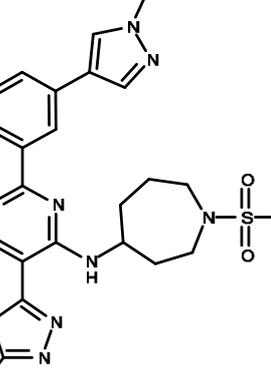
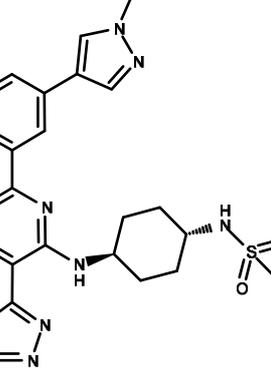
Estructura	Ejemplo	Analítica
	231	Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 447,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,51 (s, 1H), 8,26 – 8,16 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 6,9 Hz, 1H), 6,59 – 6,50 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 2,83 – 2,65 (m, 4H), 1,77 – 1,58 (m, 4H).
	232	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 472,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,50 (s, 1H), 8,24 – 8,14 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,04 – 1,81 (m, 3H), 1,61 – 1,22 (m, 5H).
	233	Sólido de color marrón. HPLC (columna): (254 nm) 93 %. CL/EM (columna): (M+H) 499,2.
	234	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 525,2.

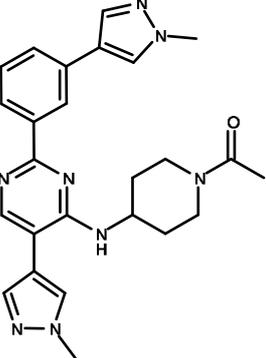
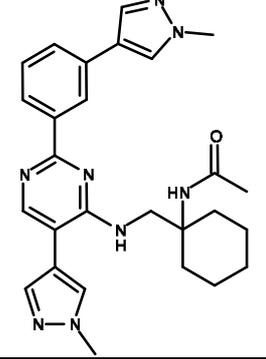
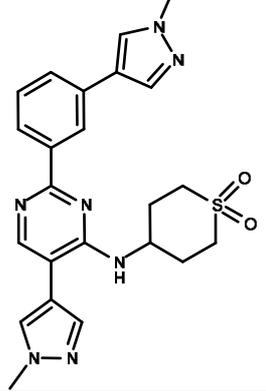
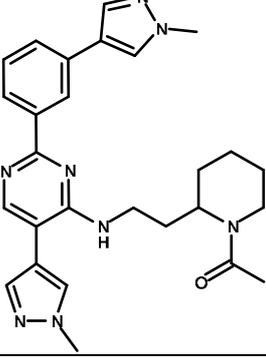


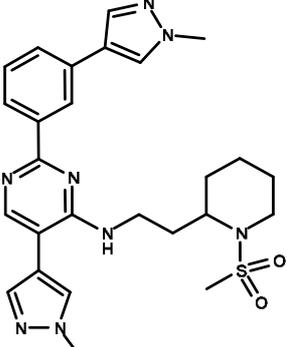
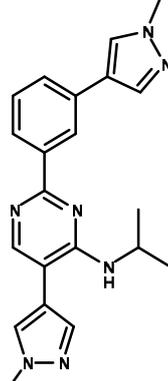
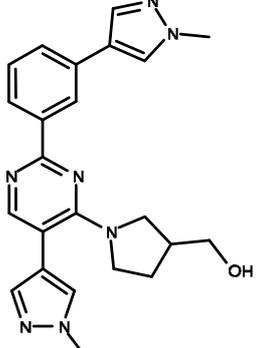
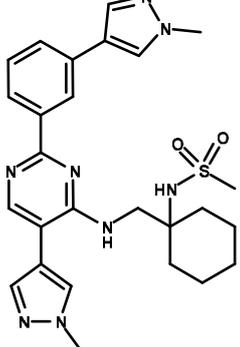
Estructura	Ejemplo	Analítica
	239	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %.</p> <p>CL/EM (columna): (M+H) 415,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,49 (s, 1H), 8,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,91 (m, 8H), 2,90 (m, 2H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 1,75 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,32 (m, 2H).</p>
	240	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 95 %.</p> <p>CL/EM (columna): (M+H) 445,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,51 (s, 1H), 8,19 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,28 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,85 – 2,60 (m, 4H), 1,54 – 1,39 (m, 4H).</p>
	241	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99 %.</p> <p>CL/EM (columna): (M+H) 401,15.</p>
	242	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %.</p> <p>CL/EM (columna): (M+H) 427,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,56 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 8,25 – 8,12 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,95 – 3,86 (m, 6H), 2,77 (s, 2H), 2,11 (s, 6H).</p>

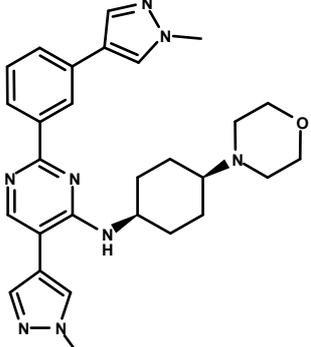
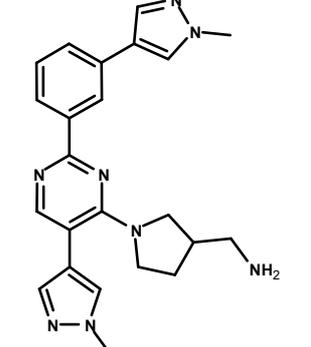
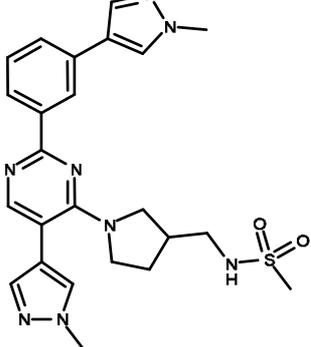
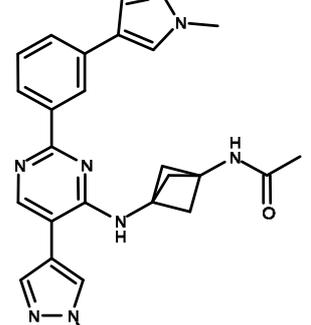
Estructura	Ejemplo	Analítica
	243	Sólido blanquecino. HPLC: (254 nm) 94,6 %. CL/EM: (M+H) 482,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8,99 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 4,68-4,69 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,17-3,21 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,50-2,50 (m, 2H).
	244	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 430,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,51 (s, 1H), 8,24 – 8,14 (m, 3H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,86 – 4,78 (m, 1H), 3,92 (m, 7H), 3,64 – 3,52 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 2H), 1,44 – 1,23 (m, 4H).
	245	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 86 %. CL/EM (columna): (M+H) 505,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,52 (s, 1H), 8,24 – 8,14 (m, 3H), 8,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 2H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,08 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,25 – 3,22 (m, 2H), 2,95 – 2,89 (m, 3H), 2,17 (d, J = 2,1 Hz, 6H).
	246	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 443,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,51 (s, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 3H), 8,07 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (2, 3H), 3,51 (m, 3H), 3,23 – 3,17 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,77 (s, 1H).

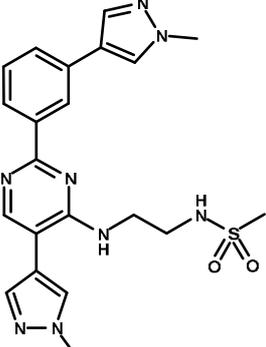
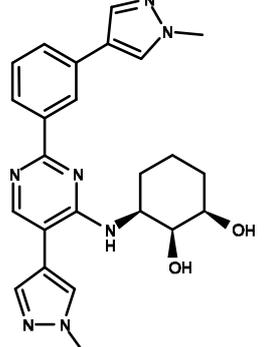
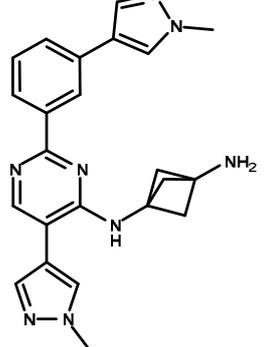
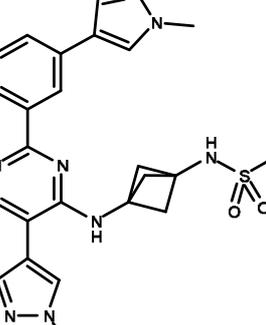
Estructura	Ejemplo	Analítica
	247	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97 %. CL/EM (columna): (M+H) 479,1. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,51 (s, 1H), 8,23 – 8,16 (m, 3H), 7,88 (dd, J = 15,1, 2,1 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,48 (td, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,90 (m, 7H), 3,62 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,17 – 2,09 (m, 1H), 1,89 (m, 1H).
	248	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 460,2.
	249	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 523,2
	250	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 89 %. CL/EM: (M+H) 493,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,52 – 8,44 (m, 2H), 8,24 – 8,16 (m, 2H), 8,09 – 8,04 (m, 1H), 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 3,95 – 3,86 (m, 8H), 3,42 (m, 7,9 Hz, 1H), 3,05 – 2,91 (m, 5H), 1,91 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

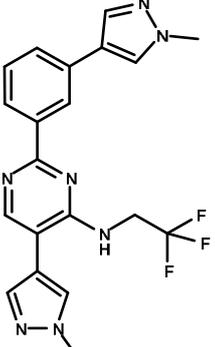
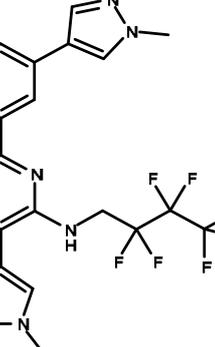
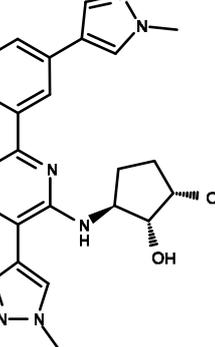
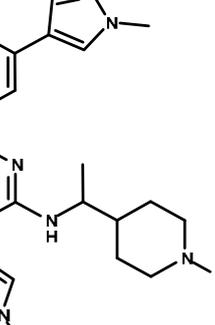
Estructura	Ejemplo	Analítica
	251	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 94 %. CL/EM (columna): (M+H) 443,2.
	252	Sólido de color blanco. HPLC: (254 nm) 97 %. CL/EM: (M+H) 443,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) 8,52 (s, 1H), 8,20 (m, 3H), 8,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,81 – 7,76 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (tt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,55 – 3,47 (m, 2H), 1,62 – 1,28 (m, 12H).
	253	Sólido blanquecino. HPLC: (254 nm) 98,1 %. CL/EM: (M+H) 525,3. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6): 9,06 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 4,56-4,56 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,47-3,48 (m, 3H), 3,36-3,46 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,27-2,28 (m, 1H), 2,10-2,12 (m, 1H), 1,89-1,91 (m, 4H).
	254	Sólido blanquecino. HPLC: (254 nm) 96,7 %. CL/EM: (M+H) 525,0. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, Acetona): 9,10 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,70 (t, J = 1,60 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,20 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, J = 5,20 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 4,38-4,39 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,80 (s, 1H), 3,45-3,46 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,63-1,74 (m, 4H).

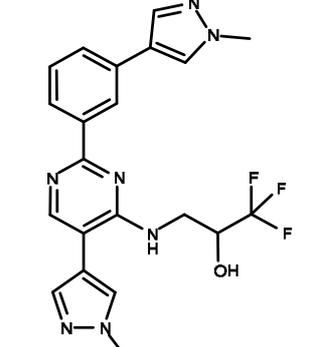
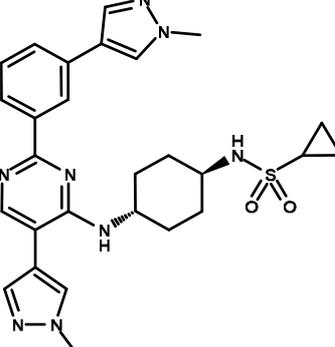
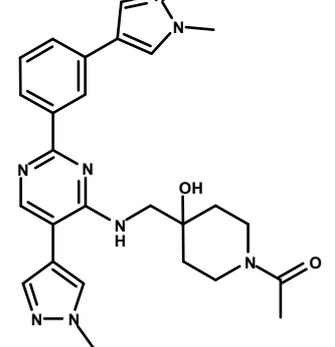
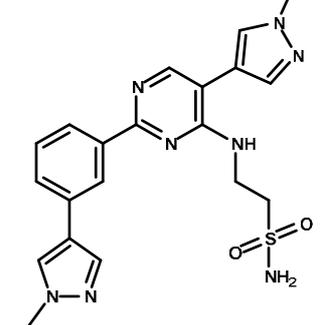
Estructura	Ejemplo	Analítica
	255	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 94 %. CL/EM (columna): (M+H) 457,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 8,26 – 8,15 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 20,1, 7,5 Hz, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,91 (m, 7H), 3,25 (m 1H), 2,84 (m, 1H), 2,12 – 1,84 (m, 5H), 1,71 – 1,47 (m, 2H).</p>
	256	<p>Sólido de color amarillo. HPLC (columna): (254 nm) 91 %. CL/EM (columna): (M+H) 485,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,59 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,21 (c, J = 3,5 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 6,64 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,91 (m, 8H), 2,17 – 2,09 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,57 – 1,39 (m, 7H), 1,26 (m, 1H).</p>
	257	<p>Sólido de color blanco. HPLC: (254 nm) 99,5 %. CL/EM: (M+H) 464,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,51 (s, 1H), 8,26 – 8,22 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,55 – 4,54 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,50 – 3,42 (m, 2H), 3,17 – 3,14 (m, 2H), 2,26 – 2,23 (m, 4H).</p>
	258	<p>Sólido de color marrón claro. HPLC (columna): (254 nm) 86 %. CL/EM (columna): (M+H) 485,2.</p>

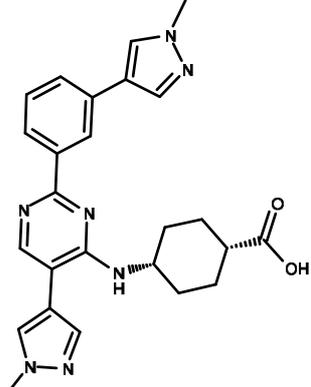
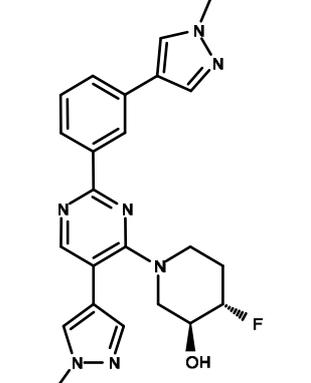
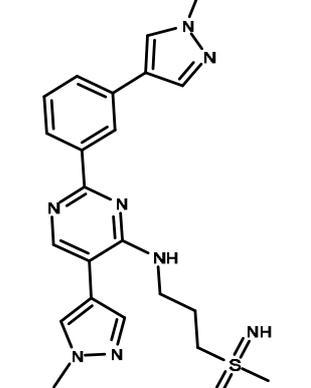
Estructura	Ejemplo	Analítica
	259	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 92 %. CL/EM (columna): (M+H) 521,1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,50 (s, 1H), 8,25 – 8,16 (m, 3H), 8,07 – 8,02 (m, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 9,2, 5,2, 1,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,06 – 3,97 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,75 – 3,56 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,11 – 2,92 (m, 4H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,73 – 1,38 (m, 6H).</p>
	260	<p>Sólido de color amarillo claro. HPLC (columna): (254 nm) 97,7 %.</p>
	261	<p>Sólido de color blanco. HPLC: (254 nm) 99 %. CL/EM: (M+H) 416,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,49 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,54 – 3,20 (m, 6H), 2,28 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,65 (m, 1H).</p>
	262	<p>Sólido de color blanco. HPLC: (254 nm) 94 %. CL/EM: (M+H) 521,1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,54 (s, 1H), 8,28 – 8,24 (m, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,91 – 7,87 (m, 1H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,30 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 8H), 3,06 – 3,02 (m, 3H), 1,86 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 1,59 (m, 6H), 1,47 – 1,34 (m, 2H).</p>

Estructura	Ejemplo	Analítica
	263	Sólido de color marrón. HPLC (columna): (254 nm) 96 %. CL/EM (columna): (M+H) 499,2.
	264	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 415,2.
	265	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 493,1. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,51 (s, 1H), 8,24 – 8,10 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 3,90 (sa, 6H), 3,55 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,89 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,33 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,65 (m, 1H).
	266	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 91 %. CL/EM (columna): (M+H) 455,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,58 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,25 – 8,15 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,49 – 2,37 (m, 6H), 1,85 (d, J = 2,1 Hz, 3H).

Estructura	Ejemplo	Analítica
	267	Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 453,1. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,51 (s, 1H), 8,26 – 8,17 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,94 – 7,88 (m, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,74 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,94 – 3,86 (m, 6H), 3,68 (m, 2H), 2,92 – 2,88 (m, 3H).
	268	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 86 %. CL/EM (columna): (M+H) 446,1.
	269	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 81 %. CL/EM (columna): (M+H) 413,1.
	270	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 87 %. CL/EM (columna): (M+H) 491,1.

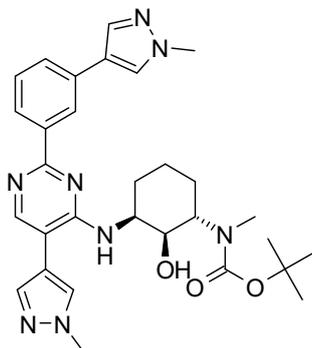
Estructura	Ejemplo	Analítica
	271	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 414,1. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,38 – 8,31 (m, 1H), 8,23 – 8,16 (m, 2H), 8,06 – 8,01 (m, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 1H), 4,44 – 4,31 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).
	272	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 100 %. CL/EM (columna): (M+H) 514.
	273	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 98 %. CL/EM (columna): (M+H) 432,1.
	274	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 96 %. CL/EM (columna): (M+H) 521,1. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,48 (s, 1H), 8,18 (m, 3H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 – 7,84 (m, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,20 – 6,14 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,61 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,69 – 2,59 (m, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,41 – 1,22 (m, 5H).

Estructura	Ejemplo	Analítica
	275	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 96 %. CL/EM (columna): (M+H) 444,1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,51 (s, 1H), 8,32 – 8,26 (m, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 1H), 6,82 (sa, 1H), 6,49 (sa, 1H), 4,52 – 4,42 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (m, 1H).</p>
	276	<p>Sólido de color amarillo. HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 533,1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,50 (s, 1H), 8,25 – 8,13 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 – 7,72 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,17 – 6,10 (m, 1H), 4,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 2,04 (m, 4H), 1,50 (m, 4H), 1,01 – 0,87 (m, 4H).</p>
	277	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 95 %. CL/EM (columna): (M+H) 487,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,50 (s, 1H), 8,30 – 8,02 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,14 – 3,82 (m, 7H), 3,73 – 3,56 (m, 3H), 3,01 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,64 – 1,43 (m, 4H).</p>
	278	<p>Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 99,2 %. CL/EM (columna): (M+H) 439,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,56 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,91 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,99-3,94 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,40 (t, J = 7,60 Hz, 2H).</p>

Estructura	Ejemplo	Analítica
	279	Sólido blanquecino. HPLC (columna): (254 nm) 98,4 %. CL/EM (columna): (M+H) 458,0. 400 MHz, DMSO-d6): 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,21 - 4,19 (m, 1H), 3,93 - 3,90 (m, 6H), 2,00 (s, 1H), 1,87 - 1,85 (m, 2H), 1,75 - 1,71 (m, 4H), 1,58 - 1,53 (m, 2H).
	280	HPLC (columna): (254 nm) 99 %. CL/EM (columna): (M+H) 434,4.
	282	Sólido de color blanco. HPLC (columna): (254 nm) 97,8 %. CL/EM (columna): (M+H) 451,2. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6): 8,49 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,24-8,18 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 127,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,69-3,64 (m, 3H), 3,29 (s, 1H), 3,16 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,70 (s, 1H), 2,20-2,11 (m, 3H), 1,93-1,89 (m, 1H).

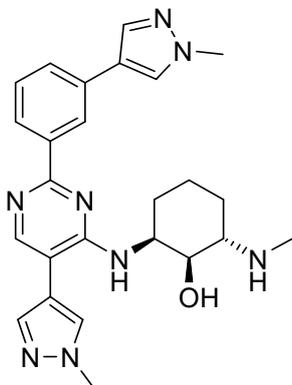
**Ejemplo 281:** (1R,2S,6S)-2-metilamino-6-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexanol (racémico, configuración relativa)

5 Etapa 1: N-[(1S,2S,3S)-2-hidroxi-3-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-N-metilcarbamato de *tert*-butilo (racémico, configuración relativa)



5 Una mezcla de N-[(1S,2S,3S)-3-[[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclohexil]-N-metilcarbamato de *terc*-butilo (compuesto intermedio 40, racémico, configuración relativa, 420 mg; 0,87 mmol; 1,00 equiv; 90 %), 1-metil-4-[3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-pirazol (440 mg; 1,30 mmol; 1,50 equiv; 84 %), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (62 mg; 0,09 mmol; 0,10 equiv; 98 %) y carbonato de potasio (245 mg; 1,74 mmol; 2,01 equiv; 98 %) en dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se desgaseó con nitrógeno y se calentó en MO a 150 °C durante 30 min. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH/DCM, 1:5) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (390 mg; 73 %). CL/EM (columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 × 50 mm, 2,2 μm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 1,0 ml/min, gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 3,6 min, mantenido 1,0 min; 254 nm); (pureza) 90 %; [M+H]<sup>+</sup> Calc. 559,3; encontrado 559,3.

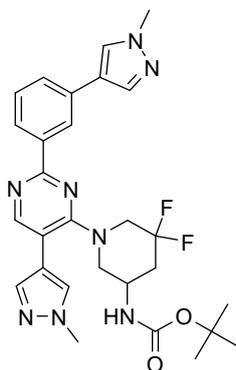
15 Etapa 2: (1R,2S,6S)-2-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-il]amino]-6-(metilamino)ciclohexan-1-o (racémico, configuración relativa)



20 Una solución de N-[(1S,2S,3S)-2-hidroxi-3-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-N-metilcarbamato de *terc*-butilo (50 mg; 0,08 mmol; 1,00 equiv; 90 %) y HCl conc. (0,5 ml; 6,01 mmol; 74 eq.; 36,5 %) en MeOH (2 ml) se agitó durante 2 h a 25 °C. El valor del pH de la solución se ajustó a 7 con bicarbonato de sodio y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 10 ml de DCM, los sólidos se recogieron por filtración y la mezcla resultante se concentró al vacío. La purificación del producto sin procesar (25 mg) mediante HPLC permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (5 mg; 15 %). p.f.: 88-92 °C. CL/EM (columna: Shim-pack XR-ODS, 2,0 × 50 mm, 1,6 μm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 0,7 ml/min, gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,1 min, mantenido 0,5 min; 220 nm); (pureza) 98 %; [M+H]<sup>+</sup> Calc. 459,3; encontrado 459,3. RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 8,52 (t, J=1,7Hz, 1H), 8,24-8,12 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71-7,60 (m, 1H), 7,47 (t, J=7,7Hz, 1H), 5,84 (d, J=7,7Hz, 1H), 5,07 (d, J=4,4Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (c, J=3,9Hz, 1H), 2,60 (d, J=3,8Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,69 (m, 5H), 1,41 (m, 2H).

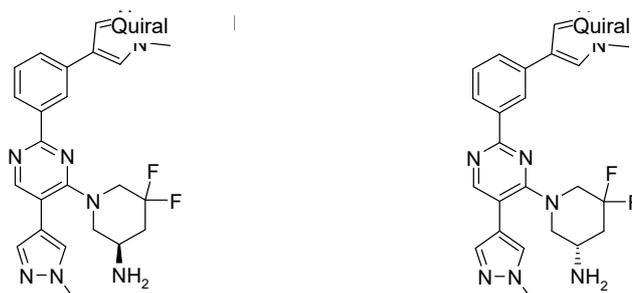
35 **Ejemplos 283 y 284: (R)-5,5-difluoro-1-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il]amina y (S)-5,5-difluoro-1-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il]amina**

40 Etapa 1: N-[[5,5-difluoro-1-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-il]piperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 281 a partir de N-[1-[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]-5,5-difluoropiperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (compuesto intermedio 42; 220 mg; 0,46 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color blanco (135 mg, 44 %). CL/EM (columna: Shim-pack XR-ODS, 2,0 × 50 mm, 1,6 μm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 0,7 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,1 min, mantenido 0,5 min; 220 nm); (pureza) 83,7 %; [M+H]<sup>+</sup> Calc. 551,4; encontrado 551,4.

10 Etapa 2: (3R) y (3S)-5,5-difluoro-1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-il]piperidin-3-amina



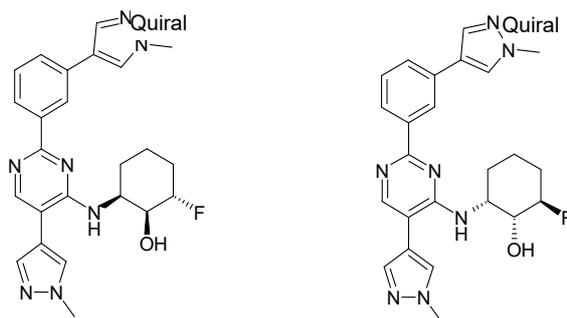
15 Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml; 13,46 mmol; 70,85 equiv) a una solución de N-[5,5-difluoro-1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-il]piperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (125 mg; 0,19 mmol; 1,00 eq.) en diclorometano (4 ml) mantenida a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. A continuación se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge C18) para obtener el compuesto del título como una mezcla racémica (30 mg). Después se separaron los dos enantiómeros mediante HPLC preparativa quiral (Lux 5u Celulosa-4, AXIA empaquetada, MeOH al 100,0 %, DEA al 0,1 %).

25 Primer isómero eluido: sólido de color blanco (14,4 mg, 16 %). p.f.: 70-73 °C. CL/EM (columna: Shim-pack XR-ODS, 2,0 × 50 mm, 1,6 μm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 0,7 ml/min, gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,1 min, mantenido 0,5 min; 220 nm); (pureza) 97,5 %; [M+H]<sup>+</sup> Calc. 451,3; encontrado 451,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, ppm): 8,49 (m,2H), 8,21-8,18 (m,2H), 8,03 (s,1H), 7,90 (s,1H), 7,73 (s,1H), 7,68-7,66 (m,1H), 7,49-7,45 (m,1H), 4,10-4,08 (m,1H), 3,94-3,85 (m,7H), 3,35 (s,1H), 3,30-3,17 (m,1H), 2,69-2,63 (m,1H), 2,49-2,47 (m,1H), 2,31 (m,1H), 1,83-1,72 (m,1H).

30 Segundo isómero eluido: sólido de color blanco (15 mg, 17 %). CL/EM (columna: Shim-pack XR-ODS, 2,0 × 50 mm, 1,6 μm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 0,7 ml/min, gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,1min, mantenido 0,5 min; 220 nm); (pureza) 97,8 %; [M+H]<sup>+</sup> Calc. 451,3; encontrado 451,3.

35 **Ejemplos 285 y 286: (1S,2S,6S)-2-fluoro-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanol y (1R,2R,6R)-2-fluoro-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanol**

40



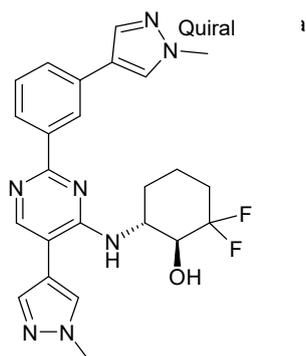
La mezcla racémica de los compuestos del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 287 a partir de (1S,2S,6S)-2-[[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]amino]-6-fluorociclohexan-1-ol (compuesto intermedio 45, estereoquímica relativa, racémico, 360 mg; 0,99 mmol; 1,00 eq.). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC preparativa [SHIMADZU: Columna: columna XBridge BEH130 preparativa C18 OBD, 19 × 150 mm, 5 μm, 13 nm; fase móvil: agua (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mmol/l) y etanol (del 55 % a 67 % en 12 min); Detector: UV 254 nm] y el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco (200 mg, 43 %). p.f. 176-180 °C. HPLC (UV 254 nm): pureza del 94,57 %. EM: *m/z* = 448,2 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 8,51 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17-8,14 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 5,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,87-4,65 (m, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 1,85-1,55 (m, 6H).

Esta mezcla racémica se resolvió mediante HPLC preparativa quiral [columna: ADH quiral reparada, 21,2 x 250 nm; 5 μm; fase móvil: hexano y etanol (etanol al 30 % mantenido durante 25 min); Detector: UV 254/220 nm].

Primer enantiómero eluido: (1S,2S,6S)-2-fluoro-6-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-il]amino]ciclohexan-1-ol (estereoquímica asumida): sólido de color blanco (40 mg). p.f.: 144-148 °C. HPLC (UV 254 nm): pureza del 98,26 %. Pureza quiral: e.e.% >99,99 %.

Segundo enantiómero eluido: (1R,2R,6R)-2-fluoro-6-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-il]amino]ciclohexan-1-ol (estereoquímica asumida): sólido de color blanco, 40 mg (9 %). p.f.: 200-202 °C. HPLC (UV 254 nm): pureza del 99,25 %. Pureza quiral: e.e.% >99,99 %.

**Ejemplo 287: (1S,6R)-2,2-difluoro-6-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexanol**

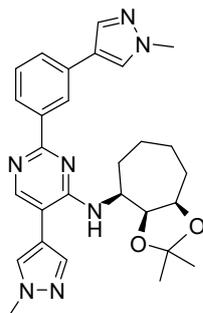


Una mezcla de éster (1S,6R)-6-[[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]amino]-2,2-difluorociclohexan-1-ol (compuesto intermedio 46; 50 mg; 0,12 mmol; 1,00 eq.), 1-metil-4-[3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-pirazol (53 mg; 0,18 mmol; 1,45 eq.), Pd(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mg; 0,01 mmol; 0,12 eq.) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (62 mg; 0,28 mmol; 2,27 eq.) en dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) se calentó durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno en un tubo sellado. A continuación, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La purificación mediante HPLC preparativa (columna XBridge BEH130 Prep C18 OBD) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (35 mg, 61, %). CL/EM (columna: Shim-pack XR-ODS, 2,0 × 50 mm, 1,6 μm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 0,7 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,1 min, mantenido 0,5 min; 220 nm); (pureza) 99,9 %; [M+H]<sup>+</sup> Calc. 466,3; encontrado 466,3. RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm) 8,48 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H),

6,36 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,62 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,53 (m, 2H).

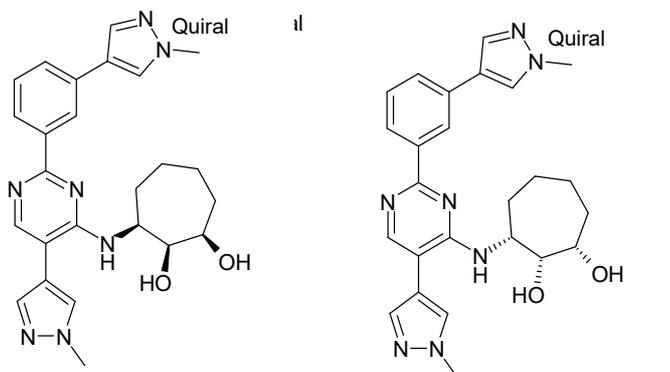
**Ejemplos 288 y 289:** (1R,2S,3S)-3-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-cicloheptano-1,2-diol y (1S,2R,3R)-3-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-cicloheptano-1,2-diol

Etapa 1: N-[(3aS,4S,8aR)-2,2-dimetil-octahidrociclohepta[d][1,3]dioxol-4-il]-2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina (racémico, estereoquímica relativa)



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 287 a partir de N-[(3aS,4S,8aR)-2,2-dimetil-octahidrociclohepta[d][1,3]dioxol-4-il]-2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina (compuesto intermedio 51; 180 mg; 0,43 mmol; 1,00 eq.) como un aceite de color amarillo (220 mg, 92 %). CL/EM (columna: Shim-pack XR-ODS, 2,0 × 50 mm, 1,6 μm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 0,7 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,1 min, mantenido 0,5 min; 220 nm); (pureza) 90,0 %; [M+H]<sup>+</sup> Calc. 500,3; encontrado 500,0.

Etapa 2: (1R,2S,3S)-3-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-cicloheptano-1,2-diol y (1S,2R,3R)-3-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-cicloheptano-1,2-diol



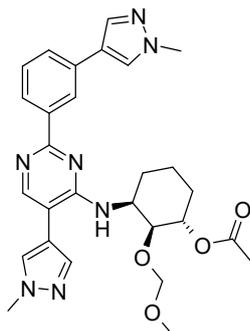
A una solución de HCl conc. (0,75 ml; 24,68 mmol; 62 eq.) en MeOH (1 ml) se le añadió gota a gota una solución de N-[(3aS,4S,8aR)-2,2-dimetil-octahidrociclohepta[d][1,3]dioxol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-amina (220 mg; 0,40 mmol; 1,00 eq.) en MeOH (2 ml) mantenida a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 16 h a TA. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 mediante la adición de amoníaco. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (H<sub>2</sub>O:MeOH, 1:1) para obtener el compuesto del título como una mezcla racémica (130 mg). Los dos enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral (Chiralpak IC, MeOH).

Primer isómero eluido: 50 mg (31 %). p. f.: 176-178 °C. CL/EM (columna: Shim-pack XR-ODS, 2,0 × 50 mm, 1,6 μm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 0,7 ml/min, gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,1 min, mantenido 0,5 min; 220 nm); (pureza) 99,1 %; [M+H]<sup>+</sup> Calc. 460,2; encontrado 460,0. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-d) 8,50 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,62 - 4,42 (m, 1H), 4,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,97 (d, J = 8,0 Hz, 5H), 2,21 - 2,01 (m, 1H), 1,93 (c, J = 9,8, 9,1 Hz, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 3H), 1,69 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,63 - 1,45 (m, 2H).

Segundo isómero eluido: 59 mg (31 %). p. f.: 176-178 °C. CL/EM (columna: Shim-pack XR-ODS, 2,0 × 50 mm, 1,6 µm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 0,7 ml/min, gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,1min, mantenido 0,5 min; 220 nm); (pureza) 98,6 %; [M+H]<sup>+</sup> Calc. 460,2; encontrado 460,0.

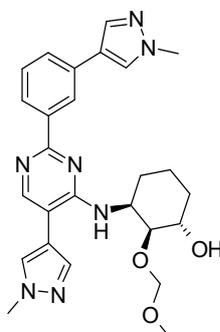
5 **Ejemplo 290: (1S,2R,6S)-2-fluoro-6-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexanol (racémico, configuración relativa)**

10 Etapa 1: acetato de (1S,2S,3S)-2-(metoximetoxi)-3-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-il]amino]ciclohexilo (racémico, estereoquímica relativa)



15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 287 a partir de acetato de (1S,2S,3S)-3-[[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]amino]-2-(metoximetoxi)ciclohexilo (compuesto intermedio 54, racémico, 330 mg; 0,72 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color amarillo (480 mg, 100 %). EM: *m/z* = 532,5 [M+H]<sup>+</sup>.

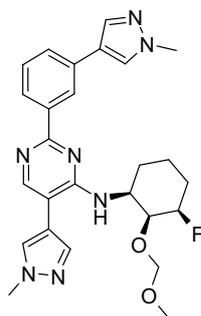
20 Etapa 2: (1S,2S,3S)-2-(metoximetoxi)-3-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-il]amino]ciclohexan-1-ol (racémico, estereoquímica relativa)



25 Una solución de acetato de (1S,2S,3S)-2-(metoximetoxi)-3-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-il]amino]ciclohexilo (racémico; 480 mg; 0,81 mmol; 1,00 equiv) e hidróxido sódico (100 mg; 2,45 mmol; 3,02 eq.) en THF (10 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 2 h a 25 °C. A continuación se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH/DCM, de 1:100 a 1:25) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón (340 mg, 77 %). EM: *m/z* = 490,4 [M+H]<sup>+</sup>.

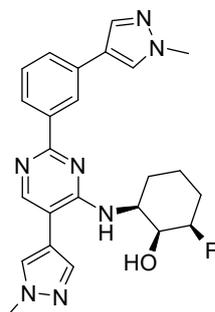
30

35 Etapa 3: N-[(1S,2S,3R)-3-fluoro-2-(metoximetoxi)ciclohexil]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-amina (racémico, estequiometría relativa)



5 Una solución de (1S,2S,3S)-2-(metoximetoxi)-3-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-il]amino]ciclohexan-1-ol (racémico; 340 mg; 0,56 mmol; 1,00 eq., 80 % de pureza) en diclorometano (1 ml) se añadió gota a gota a una solución de XtalFluor-E (195 mg; 0,83 mmol; 1,50 equiv; 98 % de pureza) en DCM (10 ml) mantenida a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió gota a gota TEA.3HF (147 mg; 0,89 mmol; 1,61 equiv; 98 % de pureza) a la mezcla resultante a 0 °C. La mezcla de reacción se atemperó hasta TA y se agitó durante otra hora. Posteriormente, se detuvo mediante la adición de 20 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con DCM (3 × 10 ml).  
 10 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH/DCM, de 1:100 a 1:20) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (144 mg, 47 %). EM: *m/z* = 492,4 [M+H]<sup>+</sup>.

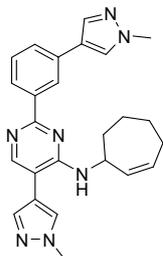
15 Etapa 4: (1S,2R,6S)-2-fluoro-6-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-il]amino]ciclohexan-1-ol (racémico, estereoquímica relativa)



20 A una solución saturada de HCl (g) en dioxano (2 ml) se le añadió una solución de N-[(1S,2S,3R)-3-fluoro-2-(metoximetoxi)ciclohexil]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-amina (racémico; 139 mg; 0,28 mmol; 1,00 eq.) en dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 25 °C. El valor del pH de la solución se ajustó a 7 con bicarbonato de sodio saturado (ac.) y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 10 ml de DCM. Los sólidos se recogieron mediante filtración. La filtración se concentró al vacío y el producto sin procesar (100 mg) se purificó mediante HPLC preparativa [SHIMADZU: Columna: columna XBridge BEH130 preparativa C18 OBD, 19 × 150 mm, 5 μm, 13 nm; fase móvil: agua (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mmol/l) y ACN (del 35 % al 41 % en 10 min); Detector: UV 254 nm] para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (73 mg; 56%). p. f.: 116-120 °C. HPLC (UV 254 nm): pureza del 97,85 %. EM: *m/z* = 448,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 8,51 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17-8,14 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 5,90 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,87-4,67 (m, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 1,82-1,56 (m, 6H).  
 25  
 30

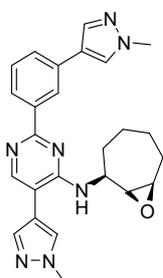
35 **Ejemplo 291: (1R,2S,7S)-2-metilamino-7-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-il]amino]-cicloheptanol (racémico, configuración relativa)**

Etapa 1: N-(ciclohept-2-en-1-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-amina



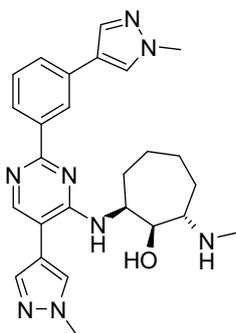
5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 287 a partir de 2-cloro-N-(ciclohept-2-en-1-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina (compuesto intermedio 56; 12 mg; 0,04 mmol; 1,00 eq.) como un aceite de color amarillo (10 mg, 59 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> calc. 426,2; encontrado 426,0.

10 Etapa 2: 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-N-[(1S,7R)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-2-il]pirimidin-4-amina (racémico, estereoquímica relativa)



15 Se añadió por partes mCPBA (156 mg; 0,86 mmol; 3,12 eq.) a una solución de N-(ciclohept-2-en-1-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-amina (130 mg; 0,27 mmol; 1,00 eq.) y se mantuvo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno en DCM (8 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (78 mg; 0,88 mmol; 3,21 eq.) y la solución resultante se agitó durante 6 h a 20 °C. Tras la dilución con DCM, la mezcla se lavó a continuación con carbonato de sodio ac. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM:MeOH, 20:1) permitió obtener el  
20 compuesto del título como un aceite de color amarillo (70 mg; 46 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> Calc. 442,2; encontrado 442,0

25 Etapa 3: (1R,2S,7S)-2-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidin-4-il]amino]-7-(metilamino)cicloheptan-1-ol (racémico, estereoquímica relativa)



30 Una solución de CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (310 mg; 9,98 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió sobre 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-N-[(1S,2S,7R)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-2-il]pirimidin-4-amina (racémico, 65 mg; 0,13 mmol; 1,00 equiv; 85 % de pureza). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 36 h a 80 °C. A continuación se concentró al vacío y el producto sin procesar (50 mg) se purificó mediante HPLC preparativa [SHIMADZU: Columna: columna XBridge BEH130 preparativa C18 OBD, 19 × 150 mm, 5 μm, 13 nm; fase móvil: agua (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mmol/l) y ACN (del 27% al 34% en 8 min); Detector: UV 254 nm] para obtener el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 16 %) como un sólido blanquecino. p. f. 120-122 °C. HPLC (UV 254 nm): pureza del 96,53 %. EM: m/z = 473,2  
35 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d, ppm): δ 8,46 (s, 1H), 8,21 - 8,17 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s,

1H), 7,61 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 5,93 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 4,53 (sa, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,01 - 1,92 (m, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 5H), 1,51 - 1,40 (m, 1H).

### **Ejemplo 292: ensayo enzimático**

5

#### **Ensayo enzimático para IRAK1**

10 IRAK1 es una enzima recombinante humana purificada (His-TEV-IRAK1 [194-712]). En este ensayo, IRAK-1 hidroliza el ATP y se autofosforila. La medición de la inhibición de IRAK-1 se realiza en placas FlashPlate de 384 pocillos recubiertos de estreptavidina (PerkinElmer N.º SMP410A).

15 Se incubaron His-TEV-IRAK-1 (15 ng/pocillo), ATP (1  $\mu$ M, [ $^{33}$ P]ATP 0,25  $\mu$ Ci/pocillo) y compuestos en DMSO (intervalo de concentraciones de 20  $\mu$ M a 1 nM) o controles (DMSO al 2 %) durante 3 horas a 30 °C en tampón del ensayo: Hepes pH 7,0 50 mM, BSA sin ácidos grasos al 0,1 %, ditioneitol DTT 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 0,5 mM, Tritón-X-100 al 0,01 %. La reacción quinasa se detuvo mediante la adición de EDTA. Se desechó el sobrenadante, las placas se lavaron tres veces con NaCl 150 mM y a continuación se midió la reactividad en un lector Microbeta Trilux.

#### **Ensayo enzimático para IRAK4**

20 IRAK4 es una enzima recombinante humana purificada (His-TEV-IRAK1 [194-712]). IRAK4 hidroliza el ATP, se autofosforila y fosforila un sustrato peptídico genérico serina/treonina (STK: 61ST1BLC de CisBio International con base en Bagnols/Cèze FR).

25 La medición de la inhibición de IRAK-4 se realiza en placas FlashPlate de 384 pocillos recubiertos de estreptavidina (PerkinElmer N.º SMP410A). Se incubaron His-TEV-IRAK4 (20 ng/pocillo), ATP (2  $\mu$ M, [ $^{33}$ P]ATP 0,25  $\mu$ Ci/pocillo), péptido STK1-biotina (300 nM) y compuestos en DMSO (intervalo de concentraciones de 20  $\mu$ M a 1 nM) o controles (DMSO al 2 %) durante 3 horas a 30 °C en tampón del ensayo: Hepes pH 7,0 50 mM, BSA sin ácidos grasos al 0,1 %, ditioneitol DTT 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 0,5 mM, Tween-20 al 0,01 % y MnCl<sub>2</sub> 5 mM.

30 La reacción quinasa se detuvo mediante la adición de EDTA. Se desechó el sobrenadante, las placas se lavaron tres veces con NaCl 150 mM y a continuación se midió la reactividad en un lector Microbeta Trilux.

#### **IL-6 inducida por TLR7 en PBMC humanos**

35 Los ensayos con células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas se usaron como uno de los ensayos funcionales para controlar la actividad de moléculas pequeñas inhibitoras de IRAK1 e IRAK4 sobre la secreción de IL-6 inducida por TLR7 en PBMC humanas. Las PBMC humanas se prepararon a partir de las capas leucoplaquetarias (sangre completa enriquecida en leucocitos y plaquetas) obtenidas de voluntarios sanos utilizadas recién obtenidas o congeladas, se colocaron en placas con medio del ensayo (RPMI + P/S/L-glu al 2 % + HI-FBS al 10 %) y se trataron previamente con compuestos en DMSO/medios (intervalo de concentraciones de 25  $\mu$ M a 0,4 nM) o controles (DMSO al 0,25 %) durante 30 minutos a 37 °C en medio del ensayo. Tras el tratamiento previo con los inhibidores de IRAK1 e IRAK4, las PBMC se estimularon con ligando específico de TLR7 (2  $\mu$ M) durante toda la noche (16-18 horas) a 37 °C. Tras la incubación, el sobrenadante se transfirió a placas AlphaPlate-384 PE de 384 pocillos (6005350) y se cuantificó la IL-6 usando un kit Alpha LISA para IL-6 de Perkin Elmer (AL223C). Las placas se leyeron en un lector de placas Envision® con Alpha Technology®.

45

Los resultados se resumen en la tabla siguiente.

Compuesto	IC50 DE IRAK1	IC50 DE IRAK4	Secreción de IL-6 inducida por TLR7 en PBMCh (IC50)
1	*	***	**
2	**	***	NP
3	**	*	NP
4	**	**	NP
5	**	*	NP
6	*	**	NP
7	***	***	**
8	*	**	NP
9	**	***	**
10	***	***	**

ES 2 772 133 T3

Compuesto	IC50 DE IRAK1	IC50 DE IRAK4	Secreción de IL-6 inducida por TLR7 en PBMCh (IC50)
11	*	***	**
12	*	*	NP
13	***	***	**
14	****	****	NP
15	***	****	***
16	***	****	***
17	*	****	***
18	*	****	***
19	*	***	**
20	***	**	***
21	**	****	**
22	***	****	***
23	*	**	NP
24	*	**	NP
25	*	**	NP
26	*	*	NP
27	**	***	NP
28	****	****	***
29	**	***	NP
30	***	***	NP
31	***	***	NP
32	***	****	**
33	**	**	NP
34	*	**	NP
35	***	***	**
36	**	***	***
37	**	***	**
38	**	***	*
39	*	**	NP
40	*	**	NP
41	***	***	**
42	***	***	***
43	***	***	**
44	***	****	***
45	**	***	**
46	***	***	*
47	**	***	*
48	***	***	*
49	***	***	*
50	***	***	**
51	*	**	NP
52	***	****	**
53	***	****	**
54	***	***	**

ES 2 772 133 T3

Compuesto	IC50 DE IRAK1	IC50 DE IRAK4	Secreción de IL-6 inducida por TLR7 en PBMCh (IC50)
55	***	****	**
56	*	****	**
57	***	***	*
58	**	**	NP
59	*	***	NP
60	**	***	**
61	*	***	NP
62	**	***	**
63	***	****	**
64	**	***	NP
65	***	****	***
66	****	****	***
67	*	***	NP
68	**	***	NP
69	*	***	NP
70	***	**	NP
71	*	*	NP
72	*	**	NP
73	**	**	NP
74	**	***	NP
75	*	*	NP
76	**	***	*
77	*	***	**
78	**	***	NP
79	***	***	NP
80	*	***	NP
81	**	***	*
82	**	***	NP
83	**	***	***
84	**	***	*
85	*	***	**
86	**	****	*
87	**	****	**
88	*	***	NP
89	*	**	NP
90	*	*	NP
91	*	*	NP
92	*	*	NP
93	***	****	***
94	***	****	**
95	*	****	NP
96	**	****	NP
97	***	****	**
98	**	***	NP

ES 2 772 133 T3

Compuesto	IC50 DE IRAK1	IC50 DE IRAK4	Secreción de IL-6 inducida por TLR7 en PBMCh (IC50)
99	***	****	***
100	**	***	NP
101	**	****	***
102	**	***	NP
103	**	****	NP
104	**	***	NP
105	*	***	NP
106	*	****	NP
107	***	***	***
108	***	****	***
109	*	***	NP
110	*	**	NP
111	***	****	NP
112	**	***	**
113	***	****	**
114	**	***	NP
115	*	***	***
116	*	***	NP
117	*	***	NP
118	**	****	**
119	**	***	*
120	***	***	NP
121	*	***	NP
122	*	***	NP
123	***	****	***
124	*	***	NP
125	*	***	***
126	*	***	NP
127	*	****	***
128	***	****	***
129	***	****	***
130	**	***	NP
131	**	****	**
132	***	****	***
133	***	****	***
134	****	****	****
135	***	****	***
136	***	****	**
137	***	****	***
138	**	****	**
139	***	***	NP
140	**	***	NP
141	**	***	**
142	*	**	NP

ES 2 772 133 T3

Compuesto	IC50 DE IRAK1	IC50 DE IRAK4	Secreción de IL-6 inducida por TLR7 en PBMCh (IC50)
143	***	****	***
144	*	***	NP
145	*	***	NP
146	*	****	**
147	*	****	NP
148	*	***	NP
149	***	****	***
150	*	***	NP
151	***	****	***
152	***	****	***
153	***	****	***
154	*	***	NP
155	*	****	NP
156	***	****	***
157	***	****	NP
158	***	****	NP
159	*	****	NP
160	***	****	NP
161	****	****	***
162	***	****	***
163	***	****	NP
164	**	****	NP
165	***	****	NP
166	***	****	NP
167	**	****	**
168	*	****	NP
169	***	****	*
170	***	****	**
171	****	****	**
172	***	****	NP
173	*	***	NP
174	***	****	NP
175	***	***	NP
176	**	****	NP
177	***	****	NP
178	***	***	NP
179	***	****	**
180	***	****	NP
181	***	****	**
182	****	****	***
183	***	****	**
184	***	****	***
185	**	****	**
186	****	****	***

ES 2 772 133 T3

Compuesto	IC50 DE IRAK1	IC50 DE IRAK4	Secreción de IL-6 inducida por TLR7 en PBMCh (IC50)
187	****	****	***
188	****	****	**
189	*	*	NP
190	****	****	**
191	*	***	NP
192	**	****	NP
193	*	***	NP
194	***	****	***
195	****	****	**
196	***	***	**
197	*	***	NP
198	**	****	NP
199	***	****	***
200	**	***	NP
201	**	****	NP
202	**	***	NP
203	**	***	NP
204	***	****	***
205	***	****	NP
206	*	***	NP
207			NP
208	***	****	***
209	****	****	***
210	***	****	***
211	***	***	**
212	*	***	NP
213	****	****	***
214	*	****	**
215	***	****	***
216	***	****	***
217	***	****	**
218	**	***	NP
219	***	****	**
220	***	****	NP
221	***	****	***
222	***	***	NP
223	***	****	NP
224	**	****	NP
225	***	****	***
226	*	***	NP
227	***	****	NP
228	*	**	NP
229	*	***	NP
230	*	**	NP

ES 2 772 133 T3

Compuesto	IC50 DE IRAK1	IC50 DE IRAK4	Secreción de IL-6 inducida por TLR7 en PBMCh (IC50)
231	*	**	NP
232	***	****	NP
233	***	****	***
234	**	****	NP
235	**	***	NP
236	**	***	NP
237	**	***	NP
238	***	****	***
239	***	***	***
240	*	***	NP
241	**	***	NP
242	***	****	***
243	**	****	***
244	***	****	***
245	****	****	***
246	*	**	NP
247	**	***	NP
248	***	****	***
249	**	***	NP
250	**	***	NP
251	*	**	NP
252	***	****	NP
253	****	****	***
254	****	****	****
255	***	***	NP
256	**	****	**
257	***	****	**
258	*	***	NP
259	*	***	NP
260	***	***	**
261	**	***	NP
262	***	****	**
263	*	**	NP
264	*	**	NP
265	***	****	*
266	****	****	***
267	***	****	***
268	****	****	****
269	***	****	***
270	****	****	****
271	***	****	**
272	***	****	**
273	***	****	***
274	*	***	NP

Compuesto	IC50 DE IRAK1	IC50 DE IRAK4	Secreción de IL-6 inducida por TLR7 en PBMCh (IC50)
275	***	****	***
276	****	****	***
277	*	***	NP
278	****	****	***
279	*	***	*
280	***	****	**
281	*	****	**
282	**	***	*
283	**	**	**
284	**	****	***
285	***	****	***
286	***	****	***
287	***	****	**
288	****	****	****
289	*	****	***
290			NP
291			NP
* ** *** **** NP	IC <sub>50</sub> > 5 μM IC <sub>50</sub> intervalos de 1 μM - 5 μM IC <sub>50</sub> intervalos de 0,1 μM - 1,0 μM IC <sub>50</sub> < 0,1 μM No probado		

**Ejemplo 293. Preparaciones farmacéuticas**

- 5 (A) Viales para inyección: se ajusta el pH de una solución de 100 g de un principio activo según la invención y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza mediante filtración, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg del principio activo.
- 10 (B) Supositorios: se funde una mezcla de 20 g de un principio activo según la invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en los moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del principio activo.
- 15 (C) Solución: se prepara una solución de 1 g de un principio activo según la invención, 9,38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, la solución se lleva a 1 litro y se esteriliza mediante radiación. Esta solución podía usarse en forma de colirio.
- 20 (D) Pomada: se mezclan 500 mg de un principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.
- 25 (E) Comprimidos: se prensa una mezcla de 1 kg de un principio activo según la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para obtener comprimidos de la forma habitual, de manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.
- (F) Comprimidos recubiertos: los comprimidos se prensan de forma análoga al ejemplo E y, posteriormente, se recubren de la forma habitual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.
- 30 (G) Cápsulas: se introducen 2 kg de un principio activo según la invención dentro de cápsulas de gelatina dura de la forma habitual, de modo que cada cápsula contiene 20 mg de principio activo.

(H) Ampollas: se esteriliza por filtración una solución de 1 kg de un principio activo según la invención en 60 litros de agua bidestilada, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg del principio activo.

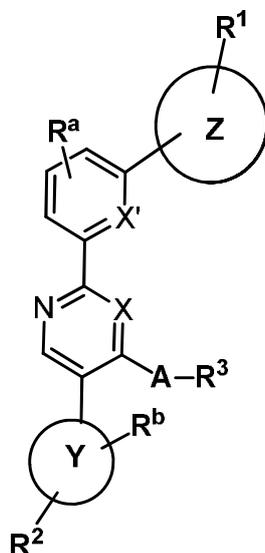
5 (I) Spray para inhalación: se disuelven 14 g de un principio activo según la invención en 10 litros de solución isotónica de NaCl y la solución se transfiere a recipientes para aerosoles disponibles en el mercado con un mecanismo de bombeo. La solución podría rociarse en la boca o la nariz. Cada descarga del inhalador (aproximadamente 0,1 ml) se corresponde con una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

10 Aunque aquí se describen varias realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilicen los compuestos y métodos de esta invención. Por tanto, se apreciará que el alcance de esta invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas en lugar de por las realizaciones específicas que se ha presentado a modo de ejemplo.

15

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



5

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es CR o N;

A es O, S, SO<sub>2</sub>, SO, -NRC(O), -NRSO<sub>2</sub> o N(R); o A está ausente;

10 R<sup>3</sup> es H, C<sub>1-6</sub> alifático, arilo C<sub>3-10</sub>, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico de 3-7 átomos con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R<sup>3</sup> es halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R o -N(R)<sub>2</sub>; o

15 donde A es -NRC(O), -NRSO<sub>2</sub> o N(R); entonces R y R<sup>3</sup>, junto con los átomos a los que cada uno está unido, pueden formar un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido;

20 X' es CR o N;

El anillo Z es un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido;

25 R<sup>1</sup> es -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R o -N(R)<sub>2</sub>;

R<sup>a</sup> está ausente o es -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R o -N(R)<sub>2</sub>;

30 El anillo Y es un piridilo, pirazol o tiadiazol opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> es -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R o -N(R)<sub>2</sub>;

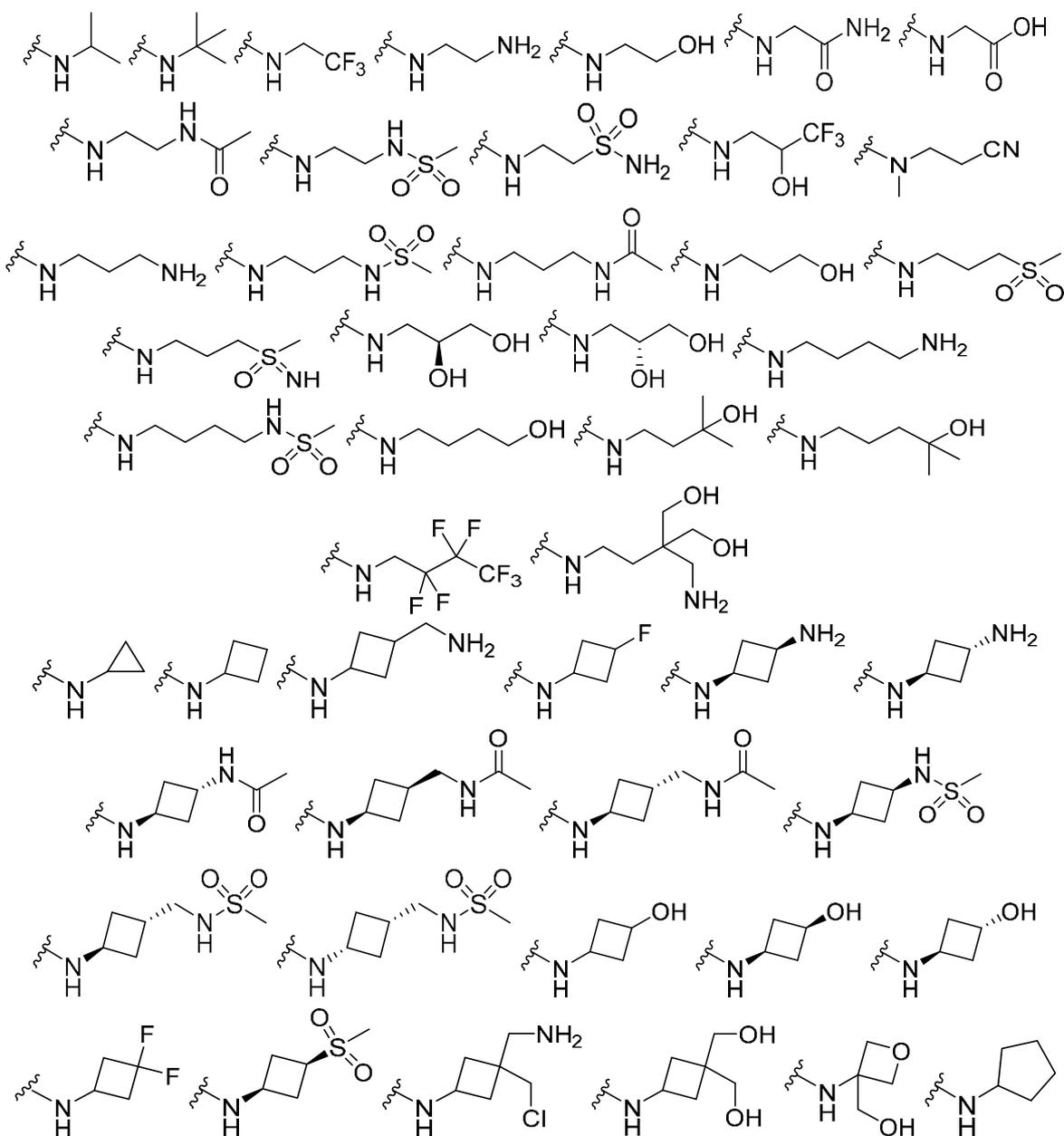
R<sup>b</sup> está ausente o es -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R o -N(R)<sub>2</sub>;

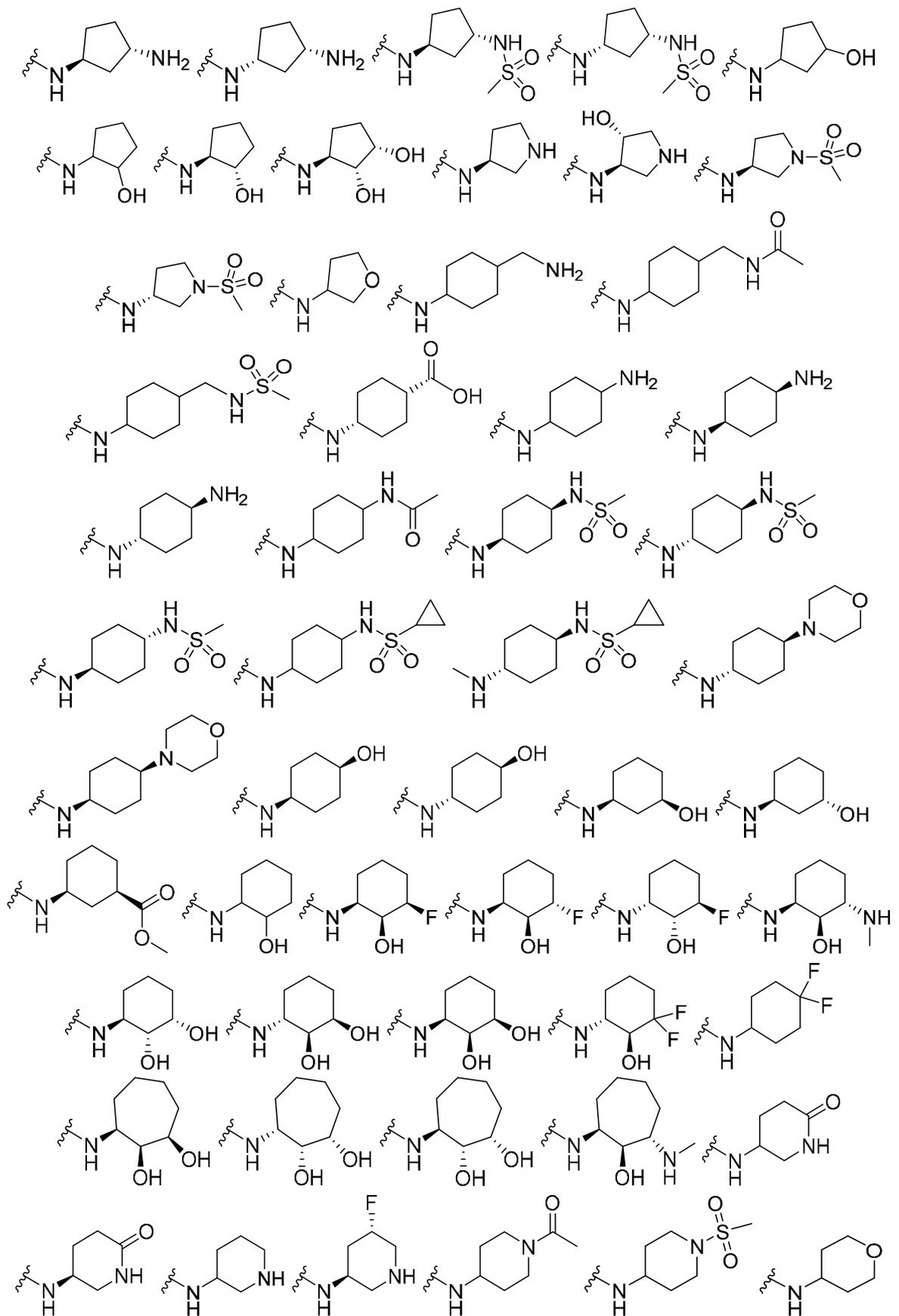
35 cada R es independientemente hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>3-10</sub>, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido; o

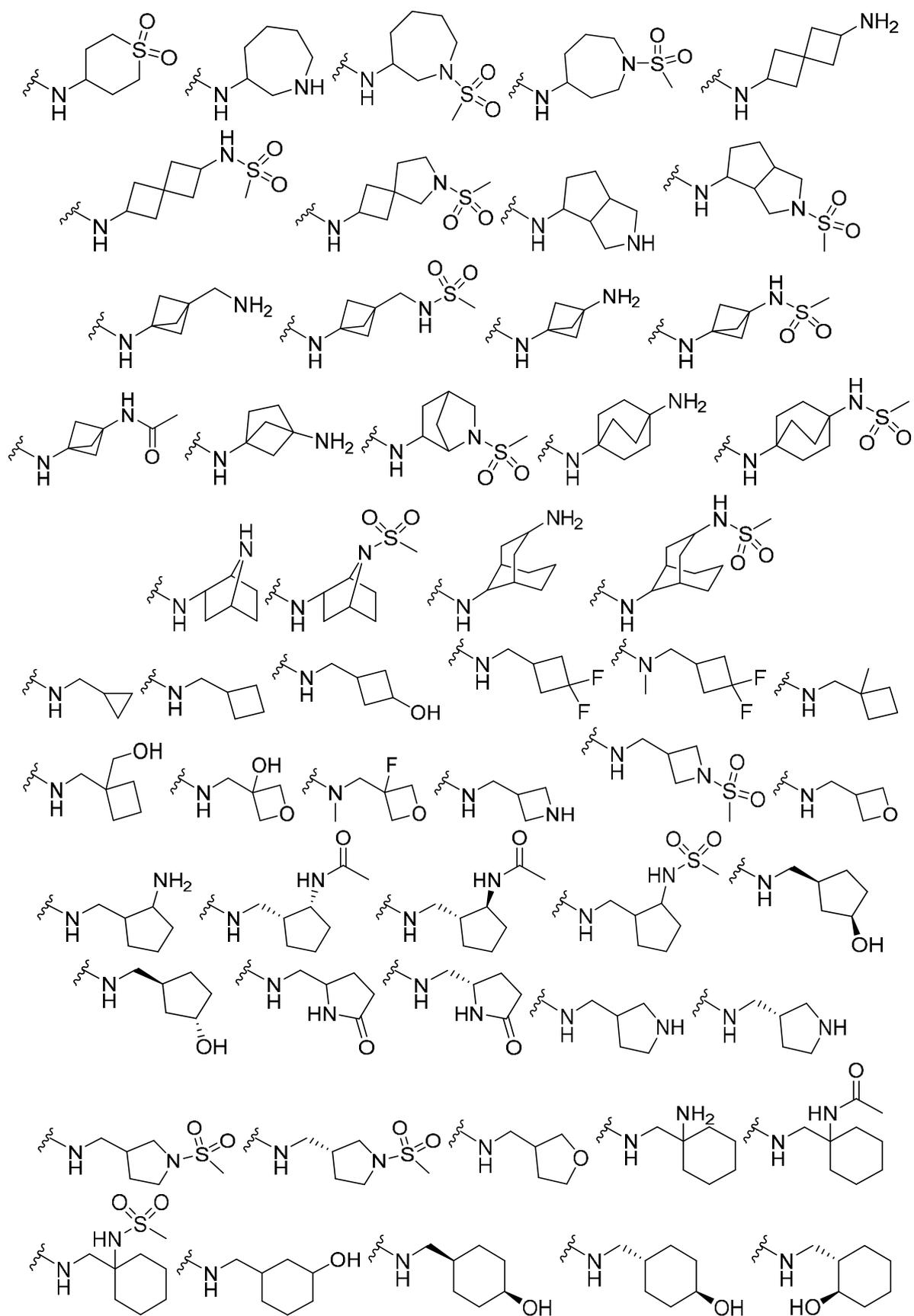
40 se toman dos grupos R del mismo átomo junto con el átomo al que están unidos para formar un arilo C<sub>3-10</sub>, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido;

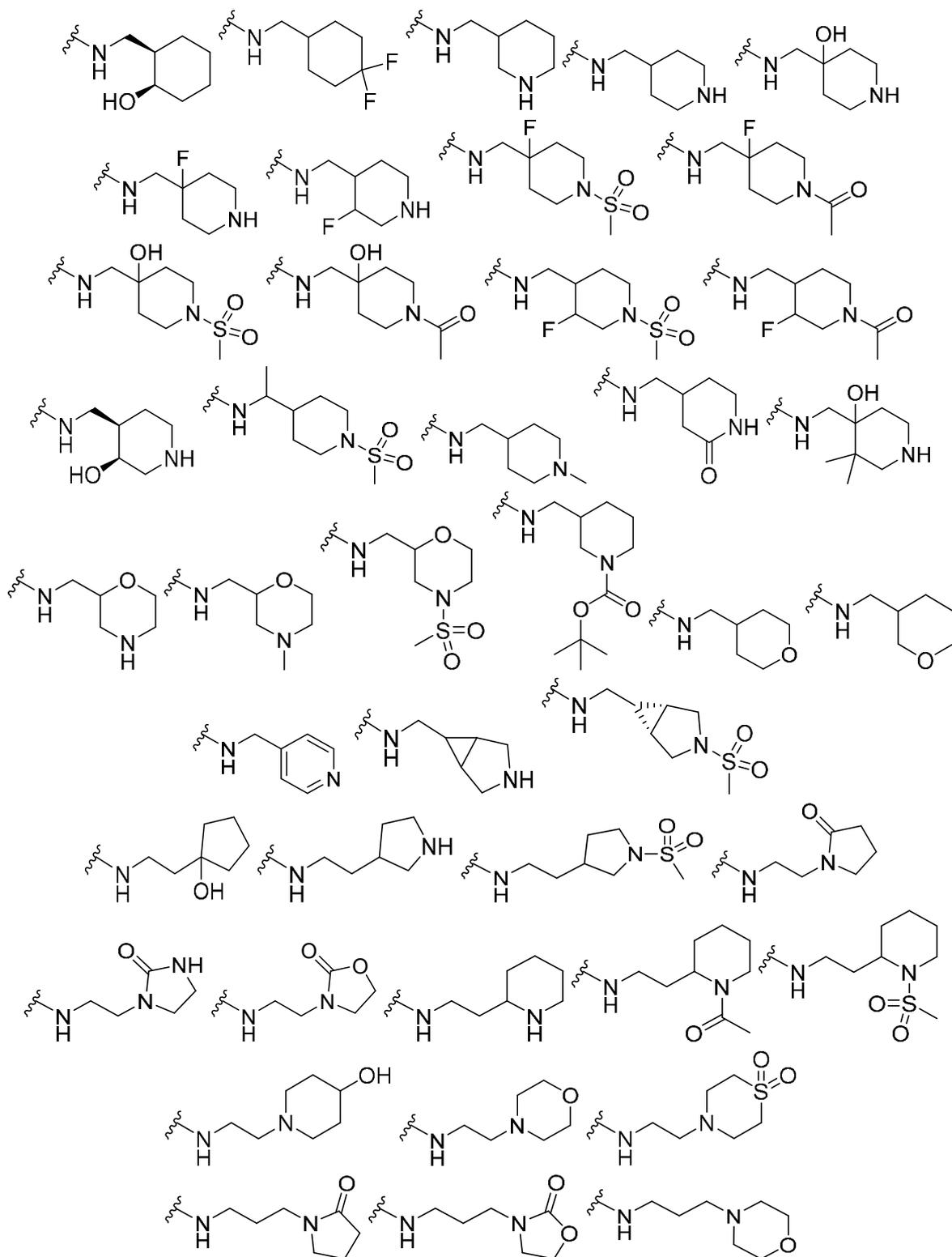
45 donde cuando X es N y A está ausente, entonces R<sup>3</sup> no es H.

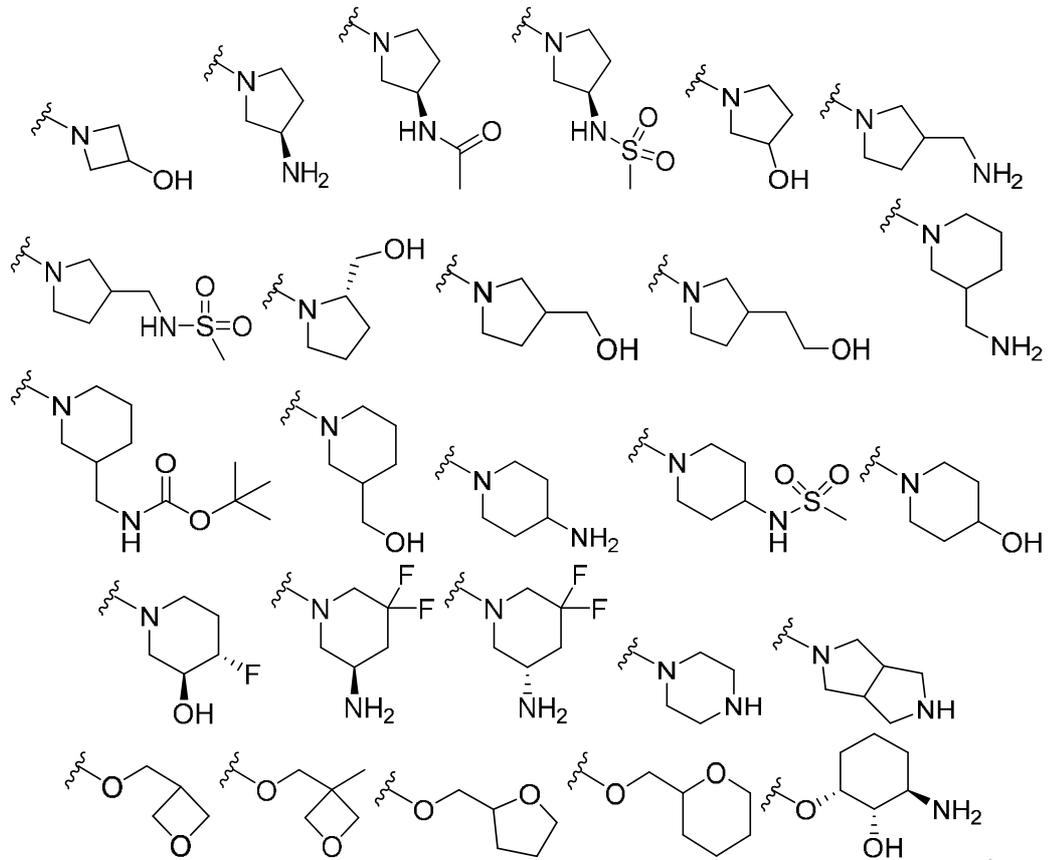
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es CH.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es N.
- 5 4. El compuesto de cualquier de las reivindicaciones precedentes, en el que A es O o N(R), A está ausente.
- 10 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>3</sup> es H, C<sub>1-6</sub> alifático, arilo C<sub>3-10</sub>, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R<sup>3</sup> es -haloalquilo, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R o -C(O)N(R)<sub>2</sub>.
- 15 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>3</sup> es C<sub>1-6</sub> alifático, arilo C<sub>3-10</sub>, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico de 3-7 átomos con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A-R<sup>3</sup> es - H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>,











5

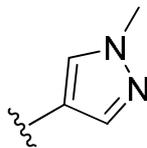
8. El compuesto de cualquier de las reivindicaciones precedentes, en el que el anillo Z es:



10

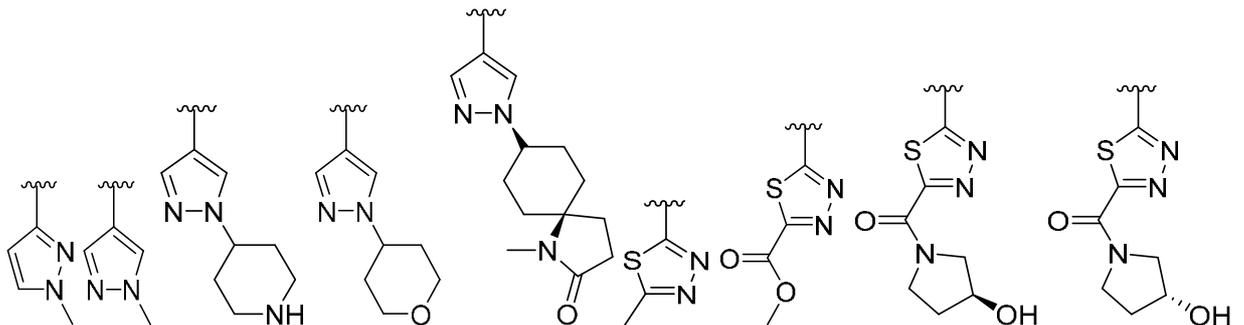
donde X es O, S o NR<sup>1</sup>; Y es C o N; y T es C o N.

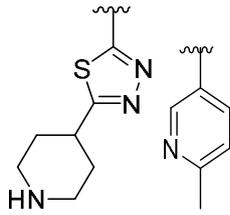
9. El compuesto de cualquier de las reivindicaciones precedentes, en el que el anillo Z es



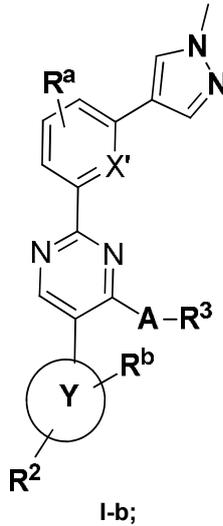
15

10. El compuesto de cualquier de las reivindicaciones precedentes, en el que el anillo Y es





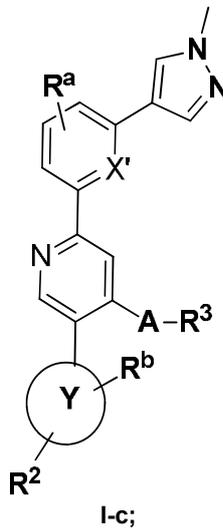
11. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula I- b,



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 12. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula I-c,



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado a partir de la tabla 1.

20

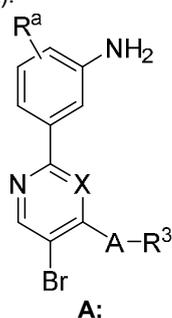
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, y un adyuvante, transportador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la actividad IRAK, o un mutante del mismo, en un paciente o en una muestra biológica, comprendiendo dicha inhibición la administración a dicho paciente de dicho compuesto o una sal

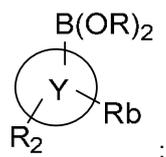
fisiológicamente aceptable del mismo, o poner en contacto dicha muestra biológica con dicho compuesto o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

- 5 **16.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por IRAK en un paciente que lo necesita, que comprende la administración a dicho paciente de dicho compuesto o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- 10 **17.** Un compuesto, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 16, en el que el trastorno se selecciona a partir de artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, espondilitis anquilosante, osteoporosis, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, psoriasis, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica, síndromes periódicos asociados con criopirina, síndrome de Schnitzler, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still del adulto, gota, pseudogota, síndrome SAPHO, enfermedad de Castleman, septicemia, ictus, aterosclerosis, enfermedad celíaca, DIRA (deficiencia del antagonista del receptor de IL-1), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y cáncer.
- 15 **18.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento del cáncer de un sujeto.
- 20 **19.** Un proceso para la producción de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 que comprende los pasos de:

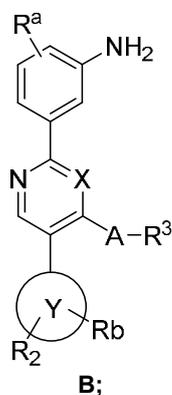
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (A):



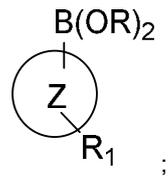
con



donde X, Y, A, R, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se define en la reivindicación 1; para proporcionar un compuesto de fórmula (B):



y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (B) con



donde Z y R<sup>1</sup> son como se define en la reivindicación 1;  
para proporcionar un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1.