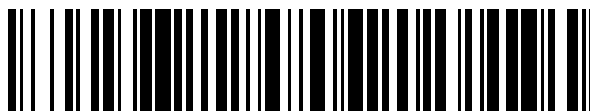


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 783 852**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2016 PCT/US2016/038861**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2016 WO16210036**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2016 E 16734130 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 3475270**

54 Título: **Compuestos de aminopiridina sustituidos con heteroarilo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.09.2020

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**DUNCIA, JOHN V.;
GARDNER, DANIEL S.;
HYNES, JOHN;
MACOR, JOHN E.;
MURUGESAN, NATESSAN;
SANTELLA, JOSEPH B.;
WU, HONG;
KANTHETI, DURGARAO;
NAIR, SATHEESH KESAVAN;
PAIDI, VENKATRAM REDDY;
RATNA KUMAR, SREEKANTHA;
SARKUNAM, KANDHASAMY;
SISTLA, RAMESH KUMAR y
POLIMERA, SUBBA RAO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 783 852 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 de aminopiridina sustituidos con heteroarilo

5 La presente invención se refiere en general a compuestos de aminopiridina sustituidos con heteroarilo útiles como inhibidores de cinasas, incluyendo la modulación de IRAK-4. En el presente documento se proporcionan compuestos de aminopiridina sustituidos con heteroarilo, composiciones que comprenden dichos compuestos y usos de los mismos. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto según la invención que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de cinasas y para su uso en la inhibición de la actividad de cinasas, incluyendo IRAK-4 en un mamífero.

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

20 Se reclutan miembros de la familia IRAK de serina/treonina cinasas al receptor a través de interacciones con MyD88. La familia consta de cuatro miembros. Varias series de indicios indican que IRAK4 desempeña un papel crucial y no redundante en el inicio de la señalización a través de TLR dependientes de MyD88 y miembros de la familia IL-1R. Los datos estructurales confirman que IRAK4 interactúa directamente con MyD88 y posteriormente recluta IRAK1 o IRAK2 al complejo receptor para facilitar la señalización corriente abajo (Lin, S. *et al.*, *Nature*, 465:885-890 (2010)). IRAK4 fosforila directamente IRAK1 para facilitar la señalización corriente abajo a la ubiquitina ligasa E3 TRAF6, lo que da como resultado activación de la serina/treonina cinasa TAK1 con activación posterior de la ruta de NFκB y la cascada de MAPK (Flannery, S. *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 80:1981-1991 (2010)). Se identificó un subconjunto de pacientes humanos que carecen de expresión de IRAK4 (Picard, C. *et al.*, *Science*, 299:2076-2079 (2003)). Las células de estos pacientes no responden a todos los agonistas de TLR con la excepción de TLR3, así como a los miembros de la familia IL-1, incluyendo IL-1β e IL-18 (Ku, C. *et al.*, *J. Exp. Med.*, 204:2407-2422 (2007)). La supresión de IRAK4 en ratones da como resultado un bloqueo grave en IL-1, IL-18 y todas las respuestas dependientes de TLR con la excepción de TLR3 (Suzuki, N. *et al.*, *Nature*, 416:750-754 (2002)). En cambio, la supresión de cualquiera de IRAK1 (Thomas, J. A. *et al.*, *J. Immunol.*, 163:978-984 (1999); Swantek, J. L. *et al.*, *J. Immunol.*, 164: 4301-4306 (2000) o IRAK2 (Wan, Y. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 284:10367-10375 (2009)) da como resultado una pérdida parcial de señalización. Asimismo, IRAK4 es el único miembro de la familia IRAK cuya actividad cinasa ha mostrado ser necesaria para el inicio de la señalización. El reemplazo de IRAK4 de tipo silvestre en el genoma del ratón con un mutante inactivo de cinasa (KDKI) altera la señalización a través de todos los receptores dependientes de MyD88, incluyendo IL-1, IL-18 y todos los TLR con la excepción de TLR3 (Koziczak-Holbro, M. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 282:13552-13560 (2007); Kawagoe, T. *et al.*, *J. Exp. Med.*, 204:1013-1024 (2007); y Fraczek, J. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 283:31697-31705 (2008)).

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

60 Además de bloquear la señalización de TLR, los inhibidores de IRAK4 también bloquearán la señalización por miembros de la familia IL-1. Se ha mostrado que la neutralización de IL-1 es eficaz en múltiples enfermedades, incluyendo gota; artritis gotosa; diabetes de tipo 2; enfermedades autoinflamatorias, incluyendo síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS), fiebre mediterránea familiar (FMF), enfermedad de Still de aparición en el adulto; artritis idiopática juvenil de inicio sistémico; ictus; enfermedad del injerto contra el hospedador (EICH); mieloma múltiple latente; pericarditis recurrente; artrosis;

enfisema (Dinarello, C. A., *Eur. J. Immunol.*, 41:1203-1217 (2011) y Couillin, I. *et al.*, *J. Immunol.*, 183:8195-8202 (2009)). En un modelo de ratón de la enfermedad de Alzheimer, el bloqueo del receptor de IL-1 mejoró los defectos cognitivos, la patología de tau atenuada y formas oligoméricas reducidas de amiloide- β (Kitazawa, M. *et al.*, *J. Immunol.*, 187:6539-6549 (2011)). También se ha mostrado que IL-1 es un vínculo crítico con la inmunidad adaptativa, que impulsa la diferenciación del subconjunto de linfocitos T efectoras TH17 (Chung, Y. *et al.*, *Immunity*, 30:576-587 (2009)). Por lo tanto, se predice que los inhibidores de IRAK4 tienen eficacia en enfermedades asociadas a TH17, incluyendo esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedades inflamatorias intestinales, uveítis autoinmunitaria y artritis reumatoide (Wilke, C. M. *et al.*, *Trends Immunol.*, 32:603-661 (2011)).

10 Los documentos WO2013/106612, WO2013/106614, WO2013/106641, WO2014/074657 y WO2014/074675 desvelan compuestos de piridilo sustituidos útiles como inhibidores de cinasa, incluyendo la modulación de IRAK4.

15 A la vista de las afecciones que pueden beneficiarse del tratamiento que implica la modulación de proteínas cinasas, es evidente de inmediato que nuevos compuestos capaces de modular proteínas cinasas tales como IRAK-4 y usos de los mismos podrían proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia diversidad de pacientes.

20 La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos de aminopiridina sustituidos con heteroarilo que se ha descubierto que son inhibidores eficaces de proteínas cinasas incluyendo IRAK-4. Estos compuestos se proporcionan para ser útiles como productos farmacéuticos con estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y valores de toxicidad deseables que son importantes para su capacidad de composición de fármacos.

Sumario de la invención

25 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que son útiles como inhibidores de IRAK-4 y son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

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

35 La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos para su uso en la inhibición de IRAK-4 en un hospedador que necesita dicho tratamiento.

40 La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes e inflamatorias en un hospedador que necesita dicho tratamiento.

45 Una realización incluye tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes en donde el tratamiento de las enfermedades inflamatorias se prefiere aún más. En particular, las enfermedades inflamatorias y autoinmunes incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto frente a hospedador, rechazo de aloinjertos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, lupus cutáneo, psoriasis, síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS), fiebre mediterránea familiar (FMF), enfermedad de Still de inicio en el adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.

50 Una realización incluye tratar la gota y la artritis gotosa.

55 Una realización preferida alternativa incluye tratar enfermedades metabólicas, incluyendo la diabetes de tipo 2 y la aterosclerosis.

Una realización proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer en un hospedador que necesita dicho tratamiento.

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

65 En el presente documento también se divulga el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

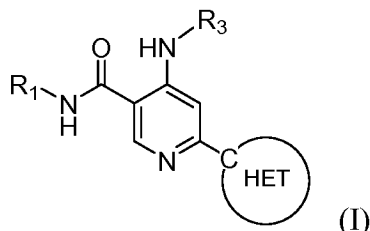
La presente invención también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

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

5

Descripción detallada

El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de fórmula (I):



10

o una de sus sales, en donde:

15

HET es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, pirazolilo, imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilo y pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo de carbono del anillo en el heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 2 R_b; cada R_b se selecciona independientemente entre H, F, Cl, -CN, -NH₂, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, -NH(alquilo C₁₋₃), -NH(hidroxi-alquilo C₁₋₄), cianofenilo, piridinilo y hidroxipirrolidinilo;

20

R₁ es:

20

(i) alquilo C₃₋₆ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃) y fluoroalcoxi C₁₋₂;

25

(ii) -(CR_yR_y)₁₋₃R_x o -(CH₂)₁₋₃C(O)R_x, en donde R_x es fenilo, oxetanilo, tetrahidropirano, morfolinilo, piperidinilo, imidazolilo, piridinilo, tiofenilo o cicloalquilo C₄₋₆, cada uno sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -OH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂ y -S(O)₂NH₂;

30

(iii) cicloalquilo C₄₋₆ sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, -(CH₂)₁₋₃O(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₆), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₃) y -NHC(O)(hidroxi-alquilo C₁₋₄);

30

(iv) tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxi-alquilo C₁₋₄, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -CH₂C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -CH₂C(O)NH(hidroxi-alquilo C₁₋₆), -CH₂C(O)NH(fluoroalquilo C₁₋₆) y -CH₂C(O)NH(hidroxi-fluoroalquilo C₁₋₆) o

(v) 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo;

35

cada R_y es independientemente H, F u -OH y

R₃ es:

40

(i) alquilo C₂₋₅, fluoroalquilo C₂₋₅, hidroxi-alquilo C₂₋₅, -(CH₂)₁₋₃R_z, -CH(CH₃)R_z o -CH(CH₂OH)CH₂R_z, en donde R_z es cicloalquilo C₄₋₆, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano o fenilo, cada uno sustituido con de cero a 1 sustituyente seleccionado entre -OH y -CH₃;

45

(ii) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, -OH, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃) y -C(O)(fluoroalquilo C₁₋₃);

50

(iii) oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, tiazolilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo o 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₄, -CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -(CH₂)₁₋₃O(alquilo C₁₋₃), -C(O)(fluoroalquilo C₁₋₃), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y metoxipirimidinilo o

50

(iv) fenilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, -OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃) y -C(O)(fluoroalquilo C₁₋₃).

Una realización proporciona al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde:

55

HET es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, pirazolilo, imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilo y pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo de carbono del anillo en el heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 2 R_b; cada R_b se selecciona independientemente entre H, F, Cl, -CN, -NH₂, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, -

NH(alquilo C₁₋₃), -NH(hidroalquilo C₁₋₄), cianofenilo, piridinilo y hidroxipirrolidinilo;

R₁ es:

- 5 (i) alquilo C₃₋₆ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -OCH₃ y -OCD₃;
- (ii) -(CR_yR_y)₁₋₃R_x o -(CH₂)₁₋₃C(O)R_x, en donde R_x es fenilo, tetrahidropirano, oxetano, morfolino o cicloalquilo C₄₋₆, cada uno sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -OH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂ y -S(O)₂NH₂;
- 10 (iii) cicloalquilo C₄₋₆ sustituido con hidroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₆), -NHC(O)(alquilo C₁₋₃) o -NHC(O)(hidroalquilo C₁₋₄);
- (iv) tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroalquilo C₁₋₄, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -CH₂C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -CH₂C(O)NH(hidroalquilo C₁₋₆), -CH₂C(O)NH(fluoroalquilo C₁₋₆) y -CH₂C(O)NH(hidroxi-fluoroalquilo C₁₋₆) o
- 15 (v) 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo;

cada R_y es independientemente H, F u -OH y

R₃ es:

- 20 (i) alquilo C₂₋₅, fluoroalquilo C₂₋₅, hidroalquilo C₂₋₅, -(CH₂)₁₋₃R_z, -CH(CH₃)R_z o -CH(CH₂OH)CH₂R_z, en donde R_z es cicloalquilo C₄₋₆, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano o fenilo, cada uno sustituido con de cero a 1 sustituyente seleccionado entre -OH y -CH₃;
- (ii) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, -OH, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃) y -C(O)(fluoroalquilo C₁₋₃);
- 25 (iii) oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, tiazolilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o biciclo[2.2.1]heptanilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, alquilo C₁₋₃, hidroalquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, -C(O)(fluoroalquilo C₁₋₃), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y metoxipirimidinilo o
- 30 (iv) fenilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, -OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃) y -C(O)(fluoroalquilo C₁₋₃).

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde:

- 35 HET es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, pirazolilo, imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilo y pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo de carbono del anillo en el heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 2 R_b; cada R_b se selecciona independientemente entre H, F, Cl, -CN, -NH₂, -CH₃, -CHF₂, -OCH₃, ciclopropilo, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂C(CH₃)₂OH, cianofenilo, piridinilo y hidroxipirrolidinilo;
- 40 R₁ es:

- 45 (i) -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂CHFC(CH₃)₂F, -CH₂CH₂C(CH₃)₂CN, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(CH₂OH)₂OH, -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH(CH₃)NHC(O)CH₃, -CH₂CHFC(CH₃)₂OCD₃, -CH₂CHFC(CH₃)₂OCHF₂ o -CH₂CH₂CH₂S(O)₂CH₃;
- (ii) -CH₂CH₂(sulfamoiifenilo), -CH₂CH₂(fluorotetrahidropirano), -CH₂CH₂(hidrotetrahidropirano), -CH₂CHF(hidroxi oxetano), -CH₂CH₂C(O)(morfolino), -CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂(tiofenilo), -CH₂CH₂(hidroxiciclopentilo), -CH₂CH₂(hidroxi, metoxiciclohexilo), -CH₂CH₂(dihidroxi, metilciclohexilo), -CH₂CH₂CH₂(imidazolilo), -CH₂CHF(piperidinilo) o -CH₂CHF(dimetil tetrahidropirano);
- 50 (iii) ciclohexilo sustituido con -OH, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)NH(ciclopropilo), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)C(CH₃)₂OH o -NHC(O)CH(OH)CH₃;
- (iv) piperidinilo, pirazolilo o tetrahidropirano, cada uno sustituido con -CH₂OH, -S(O)₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH₃ o -CH₂C(O)NHCH₂CHFC(CH₃)₂OH o
- 55 (v) 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo y

R₃ es:

- 60 (i) -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CHF₂, -CH₂CH(CH₃)F, -CH₂CH₂CHFCH₃, -CH₂C(CH₃)₂F, -CH(CH₃)CH₂F, -CH(CH₃)CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)fenilo, -CH₂(hidroxi oxetano), -CH₂(metil oxetano), -CH₂(hidroxiciclobutilo), -CH₂(hidroxitetrahidropirano) o -CH(CH₂OH)CH₂(fenilo);
- 65 (ii) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂F, -OCH₃ y -OCH(CH₃)₂;
- (iii) oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, tiazolilo,

biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo o 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirazinilo; cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂(ciclopropilo), cicloalquilo C₃₋₄, -S(O)₂CH₃, difluorociclobutilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y metoxipirimidinilo o

(iv) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -C(O)NH₂ y -C(O)NHCH₃.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde:

HET es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, pirazolilo, imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilo y pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo de carbono del anillo en el heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 2 R_b; cada R_b se selecciona independientemente entre H, F, Cl, -CN, -NH₂, -CH₃, -OCH₃, ciclopropilo, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂C(CH₃)₂OH, cianofenilo, piridinilo y hidroxipirrolidinilo;

R₁ es:

(i) -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(CH₂OH)₂OH o -CH₂CHFC(CH₃)₂OCD₃;

(ii) -CH₂CH₂(sulfamoilfenilo), -CH₂CH₂(fluorotetrahidropiranilo), -CH₂CH₂(hidrotetrahidropiranilo), -CH₂CHF(hidroxioxetanilo), -CH₂CH₂C(O)(morfolinilo), -CH₂CH₂(hidroxi, metoxiciclohexilo) o -CH₂CH₂(dihidroxi, metilciclohexilo);

(iii) ciclohexilo sustituido con -C(CH₃)₂OH, -OCH₃, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)NH(ciclopropilo), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)C(CH₃)₂OH o -NHC(O)CH(OH)CH₃;

(iv) piperidinilo, pirazolilo o tetrahidropiranilo, cada uno sustituido con -CH₂OH, -S(O)₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH₃ o -CH₂C(O)NHCH₂CHFC(CH₃)₂OH o

(iv) 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo;

R₃ es:

(i) -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH(CH₃)F, -CH₂C(CH₃)₂F, -CH(CH₃)CH₂F, -CH(CH₃)CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)fenilo, -CH₂(hidroxioxetanilo), -CH₂(metiloxetanilo), -CH₂(hidroxiciclobutilo), -CH₂(hidroxitetrahidropiranilo) o -CH(CH₂OH)CH₂(fenilo);

(ii) cicloalquilo C₃₋₅ sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -OCH₃ y -OCH(CH₃)₂;

(iii) oxetanilo, tetrahidrofuranilo, fluorotetrahidrofuranilo, difluorotetrahidrofuranilo, hidroxitetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fluorotetrahidropiranilo, hidroxipropil tiazolilo, trifluoropropanoil-piperidinilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, pirimidinil-pirrolidinilo, fluoropirimidinil-pirrolidinilo, metoxipirimidinil-pirrolidinilo, tetrahidropiranil-pirazolilo, oxetanil-pirazolilo, difluoroetilpirazolilo o metilsulfamilpiperidinilo o

(iv) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -C(O)NH₂ y -C(O)NHCH₃.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde HET es un heteroarilo seleccionado entre imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilo y pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, cada uno sustituido con de cero a 2 R_b; y R₁, R₃ y R_b se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que HET es imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilo o pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo sustituido con Cl o -CN. También están incluidos compuestos en los que R₃ es -CH(CH₃)₂.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde HET es pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo sustituido con de cero a 2 R_b; cada R_b es independientemente H, F, Cl, -CN, -NH₂ o ciclopropilo; R₁ es:

(i) -CH₂CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂CH₂C(CH₃)₂CN, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(CH₂OH)₂OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OCHF₂, -CH₂CHFC(CH₃)₂OCD₃, -CH₂CH₂CH₂S(O)₂CH₃ o -CH₂CH₂CH(CH₃)NHC(O)CH₃; (ii) -CH₂CH₂(sulfamoilfenilo), -CH₂CH₂(fluorotetrahidropiranilo), -CH₂CH₂(hidrotetrahidropiranilo), -CH₂CHF(hidroxioxetanilo), -CH₂CH₂C(O)(morfolinilo), -CH₂CH₂(hidroxi, metoxiciclohexilo) o -CH₂CH₂(dihidroxi, metilciclohexilo); (iii) ciclohexilo sustituido con -C(CH₃)₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)NH(ciclopropilo), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)C(CH₃)₂OH o -NHC(O)CH(OH)CH₃; (iv) piperidinilo, pirazolilo o tetrahidropiranilo, cada uno sustituido con -CH₂OH, -S(O)₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH₃ o -CH₂C(O)NHCH₂CHFC(CH₃)₂OH o (v) 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo y R₃ es:

(i) -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH(CH₃)CH₂F, -CH₂CH(CH₃)F, -CH₂CHFCH₂CH₃, -CH₂CH₂CHFCH₃, -CH₂C(CH₃)₂F, -CH(CH₃)CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)fenilo, -CH₂(hidroxioxetanilo), -CH₂(metiloxetanilo), -CH₂(hidroxiciclobutilo), -CH₂(hidroxitetrahidropiranilo) o -CH(CH₂OH)CH₂(fenilo); (ii) cicloalquilo C₃₋₅ sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -OCH₃ y -OCH(CH₃)₂; (iii) oxetanilo, tetrahidrofuranilo, fluorotetrahidrofuranilo, difluorotetrahidrofuranilo, hidroxitetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fluorotetrahidropiranilo, hidroxipropil tiazolilo, trifluoropropanoil-piperidinilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, pirimidinil-

pirrolidinilo, fluoropirimidinil-pirrolidinilo, metoxipirimidinil-pirrolidinilo, tetrahidropiraniil-pirazolilo, oxetanil-pirazolilo, difluoroetilpirazolilo o metilsulfamilpiperidinilo o (iv) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃ y -C(O)CH₂CF₃. Es esta realización están incluidos compuestos en los que R_b es H, Cl o -CN. También están incluidos compuestos en los que R₁ es -CH₂CHFC(CH₃)₂OH.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde HET es pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo sustituido con de cero a 2 R_b; cada R_b es independientemente H, F, Cl, -CN, -NH₂ o ciclopropilo; R₁ es: (i) -CH₂CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(CH₂OH)₂OH o -CH₂CHFC(CH₃)₂OCD₃; (ii) -CH₂CH₂(sulfamoilfenilo), -CH₂CH₂(fluorotetrahidropiraniilo), -CH₂CH₂(hidrotetrahidropiraniilo), -CH₂CHF(hidroxiometanilo), -CH₂CH₂C(O)(morfolinilo), -CH₂CH₂(hidroxi, metoxiciclohexilo) o -CH₂CH₂(dihidroxi, metilciclohexilo); (iii) ciclohexilo sustituido con -C(CH₃)₂OH, -OCH₃, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)NH(ciclopropilo), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)C(CH₃)₂OH o -NHC(O)CH(OH)CH₃; (iv) piperidinilo, pirazolilo o tetrahidropiraniilo, cada uno sustituido con -CH₂OH, -S(O)₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH₃ o -CH₂C(O)NHCH₂CHFC(CH₃)₂OH o (v) 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo y R₃ es: (i) -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH(CH₃)F, -CH₂C(CH₃)₂F, -CH(CH₃)CH₂F, -CH(CH₃)CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)fenilo, -CH₂(hidroxiometanilo), -CH₂(metiloxetanilo), -CH₂(hidroxiciclobutilo), -CH₂(hidroxitetrahidropiraniilo) o -CH(CH₂OH)CH₂(fenilo); (ii) cicloalquilo C₃₋₅ sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -OCH₃ y -OCH(CH₃)₂; (iii) oxetanilo, tetrahidrofuranilo, fluorotetrahidrofuranilo, difluorotetrahidrofuranilo, hidroxitetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo, fluorotetrahidropiraniilo, hidroxipropil tiazolilo, trifluoropropanoil-piperidinilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, pirimidinil-pirrolidinilo, fluoropirimidinil-pirrolidinilo, metoxipirimidinil-pirrolidinilo, tetrahidropiraniil-pirazolilo, oxetanil-pirazolilo, difluoroetilpirazolilo o metilsulfamilpiperidinilo o (iv) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃ y -C(O)CH₂CF₃. Es esta realización están incluidos compuestos en los que R_b es H, Cl o -CN. También están incluidos compuestos en los que R₁ es -CH₂CHFC(CH₃)₂OH.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde HET es imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilo sustituido con de cero a 1 R_b; R_b es H, Cl, -CN, -NH₂, -CH₃, -CHF₂, -OCH₃, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂C(CH₃)₂OH o hidroxipirrolidinilo; R₁ es (i) -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH o -CH₂CHFC(CH₃)₂F; (ii) ciclohexilo sustituido con -OH, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃ o -NHC(O)OCH₃ o (iii) -CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂(tiofenilo), -CH₂CH₂(hidroxiciclopentilo), -CH₂CHF(piperidinilo), -CH₂CHF(dimetil tetrahidropiraniilo) o -CH₂CH₂CH₂(imidazolilo) y R₃ es (i) -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH(CH₃)CH₂F, -CH₂C(CH₃)₂F, -CH(CH₃)CH₂OH o -CH₂C(CH₃)₂OH; (ii) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre H, -CH₃, -OCH₃, -C(CH₃)₂OH y -C(CH₃)₂F o (iii) oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo o 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂(ciclopropilo), ciclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo y fluoropirimidinilo. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₁ es -CH₂CHFC(CH₃)₂OH. También están incluidos compuestos en los que R₃ es -CH(CH₃)₂, oxetanilo o pirazolilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂(ciclopropilo), ciclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo y fluoropirimidinilo.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde HET es imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilo sustituido con de cero a 1 R_b; R_b es H, Cl, -CN, -NH₂, -CH₃, -OCH₃, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂C(CH₃)₂OH o hidroxipirrolidinilo; R₁ es -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH o ciclohexilo sustituido con -C(CH₃)₂OH; y R₃ es -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, ciclopropilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo o hidroxitetrahidrofuranilo. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₁ es -CH₂CHFC(CH₃)₂OH. También están incluidos compuestos en los que R₃ es -CH(CH₃)₂ u oxetanilo.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde HET es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo y pirazolilo, cada uno sustituido con de cero a 2 R_b; y R₁, R₃ y R_b se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que HET es oxazolilo o pirazolilo sustituido con cianofenilo o piridinilo. También están incluidos compuestos en los que R₃ es -CH(CH₃)₂.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₁ es alquilo C₃₋₆ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃) y fluoroalcoxi C₁₋₂; y HET y R₃ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₁ es alquilo C₄₋₆ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -OH, -OCH₃ y -OCD₃; y compuestos en los que R₁ es pentilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃ y -S(O)₂CH₃. También están incluidos compuestos en los que R₁ es -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂CN, -CH₂CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)NHC(O)CH₃, -CH₂CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -

CH₂CHFC(CH₂OH)₂OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂F, -CH₂CHFC(CH₃)₂OCD₃, -CH₂CHFC(CH₃)₂OCHF₂ y -
CH₂CHFC(CH₃)₂OH.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₁ es alquilo C₃₋₆ sustituido
5 con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -OCH₃ y -OCD₃; y HET y R₃ se definen
en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₁ es alquilo C₄₋₆ sustituido con de 1
a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -OCH₃ y -OCD₃; y compuestos en los que R₁ es
pentilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -OCH₃ y -OCD₃.
10 También están incluidos compuestos en los que R₁ es -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂F, -
CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(CH₂OH)₂OH o -CH₂CHFC(CH₃)₂OCD₃.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₁ es -(CR_yR_y)₁₋₃R_x o -
(CH₂)₁₋₃C(O)R_x, en donde R_x es fenilo, tetrahidropiraniolo, oxetaniolo, morfolinilo, piperidinilo, imidazolilo, tiofenilo,
15 piridinilo o cicloalquilo C₄₋₆, cada uno sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente
entre F, Cl, -OH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂ y -S(O)₂NH₂; y HET, R₃ y R_y se definen en el primer aspecto. En esta
realización están incluidos compuestos en los que R₁ es -(CR_yR_y)₁₋₃R_x o -(CH₂)₁₋₂C(O)R_x o compuestos en los que R₁
es -(CR_yR_y)₃R_x o -(CH₂)₂C(O)R_x, en donde R_x es fenilo, tetrahidropiraniolo, oxetaniolo, morfolinilo o cicloalquilo C₄₋₆,
20 cada uno sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -OCH₃ y -
S(O)₂NH₂. También están incluidos compuestos en los que R₁ es -CH₂CH₂(hidroxitetrahidropiraniolo), -
CH₂CH₂(fluorotetrahidropiraniolo), -CH₂CH₂(sulfamoilfenilo), -CH₂CHF(hidroxioxetaniolo), -CH₂CH₂(dihidroxi,
metilciclohexilo), -CH₂CH₂C(O)(morfolinilo), -CH₂CH₂(hidroxi, metoxiciclohexilo), -CH₂CHF(dimetiltetrahidropiraniolo), -
CH₂CHF(piperidinilo), -CH₂CHF(dimetiltetrahidropiraniolo), -CH₂CH₂(tiofenilo), -CH₂CH₂CH₂(imidazolilo), -
CH₂CH₂(piridinilo) o -CH₂CH₂(hidroxiciclopentilo).

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₁ es -(CR_yR_y)₁₋₃R_x o -
(CH₂)₁₋₃C(O)R_x, en donde R_x es fenilo, tetrahidropiraniolo, oxetaniolo, morfolinilo o cicloalquilo C₄₋₆, cada uno sustituido
25 con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -OH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂ y -
S(O)₂NH₂; y HET, R₃ y R_y se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que
R₁ es -(CR_yR_y)₁₋₂R_x o -(CH₂)₁₋₂C(O)R_x o compuestos en los que R₁ es -(CR_yR_y)₂R_x o -(CH₂)₂C(O)R_x, en donde R_x
es fenilo, tetrahidropiraniolo, oxetaniolo, morfolinilo o cicloalquilo C₄₋₆, cada uno sustituido con de cero a 3 sustituyentes
30 seleccionados independientemente entre F, Cl, -OH, -CH₃, -OCH₃ y -S(O)₂NH₂. También están incluidos compuestos
en los que R₁ es -CH₂CH₂(sulfamoilfenilo), -CH₂CH₂(fluorotetrahidropiraniolo), -CH₂CH₂(hidrotetrahidropiraniolo), -
CH₂CHF(hidroxioxetaniolo), -CH₂CH₂C(O)(morfolinilo), -CH₂CH₂(hidroxi, metoxiciclohexilo) o -CH₂CH₂(dihidroxi,
metilciclohexilo).

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₁ es cicloalquilo C₄₋₆
sustituido con -OH, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, -(CH₂)₁₋₃O(alquilo C₁₋₂), -N(alquilo C₁₋₂)₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -
C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₆), -NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₃) o -NHC(O)(hidroxialquilo C₁₋₄); y HET y R₃
40 se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₁ es cicloalquilo C₅₋₆
sustituido con -OH, hidroxialquilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₂, -(CH₂)₂₋₃OCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -
C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₄), -NHC(O)(alquilo C₁₋₂) o -NHC(O)(hidroxialquilo C₂₋₄) y compuestos en los que R₁ es
ciclohexilo sustituido con hidroxialquilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₄), -
NHC(O)(alquilo C₁₋₂) o -NHC(O)(hidroxialquilo C₂₋₄). También están incluidos compuestos en los que R₁ es
ciclohexilo sustituido con -OH, -C(CH₃)₂OH, alcoxi C₁₋₂, -C(CH₃)₂OCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -
45 C(O)NH(ciclopropilo), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)C(CH₃)₂OH o -NHC(O)CH(OH)CH₃.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₁ es cicloalquilo C₄₋₆
sustituido con hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₆), -NHC(O)(alquilo C₁₋₃)
50 o -NHC(O)(hidroxialquilo C₁₋₄); y HET y R₃ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos
compuestos en los que R₁ es cicloalquilo C₅₋₆ sustituido con hidroxialquilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -
C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₄), -NHC(O)(alquilo C₁₋₂) o -NHC(O)(hidroxialquilo C₂₋₄) y compuestos en los que R₁ es
ciclohexilo sustituido con hidroxialquilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₄), -
NHC(O)(alquilo C₁₋₂) o -NHC(O)(hidroxialquilo C₂₋₄). También están incluidos compuestos en los que R₁ es
ciclohexilo sustituido con -C(CH₃)₂OH, -OCH₃, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)NH(ciclopropilo), -
55 NHC(O)CH₃, -NHC(O)C(CH₃)₂OH o -NHC(O)CH(OH)CH₃.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₁ es tetrahidrofuranilo,
tetrahidropiraniolo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con de cero
60 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxialquilo C₁₋₄, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -
CH₂C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -CH₂C(O)NH(hidroxialquilo C₁₋₆), -CH₂C(O)NH(fluoroalquilo C₁₋₆) y -CH₂C(O)NH(hidroxi-
fluoroalquilo C₁₋₆); y HET y R₃ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los
que R₁ es tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, piperidinilo o piperazinilo, cada uno sustituido con de cero a 1
sustituyente seleccionado entre hidroxialquilo C₁₋₂, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -CH₂C(O)NH(alquilo C₁₋₂), -
CH₂C(O)NH(hidroxialquilo C₃₋₆), -CH₂C(O)NH(fluoroalquilo C₃₋₆) y -CH₂C(O)NH(hidroxi-fluoroalquilo C₃₋₆) y
65 compuestos en los que R₁ es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con de cero a 1
sustituyente seleccionado entre hidroxialquilo C₁₋₂, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -CH₂C(O)NH(alquilo C₁₋₂), -

CH₂C(O)NH(hidroxiálquilo C₃₋₆), -CH₂C(O)NH(fluroalquilo C₃₋₆) y -CH₂C(O)NH(hidroxi-fluroalquilo C₃₋₆). En esta realización están incluidos también compuestos en los que R₁ es piperidinilo, pirazolilo o tetrahidropiranilo, cada uno sustituido con -CH₂OH, -S(O)₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH₃ o -CH₂C(O)NHCH₂CHFC(CH₃)₂OH.

- 5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₃ es alquilo C₂₋₅, fluroalquilo C₂₋₅, hidroxiálquilo C₂₋₅, -(CH₂)₁₋₃R_Z, -CH(CH₃)R_Z o -CH(CH₂OH)CH₂R_Z, en donde R_Z es cicloalquilo C₄₋₆, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o fenilo, cada uno sustituido con de cero a 1 sustituyente seleccionado entre-OH y -CH₃; y HET y R₁ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₃ es alquilo C₂₋₄, fluroalquilo C₂₋₄ o hidroxiálquilo C₃₋₅ o compuestos en los que R₃ es -(CH₂)₁₋₂R_Z, -CH(CH₃)R_Z
- 10 o -CH(CH₂OH)CH₂R_Z, en donde R_Z es cicloalquilo C₄₋₅, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o fenilo, cada uno sustituido con cero o 1 sustituyente seleccionado entre-OH y -CH₃. En esta realización están incluidos también compuestos en los que R₃ es -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CHFCH₂CH₃, -CH₂CH₂CHFCH₃, -CH₂CH(CH₃)F, -CH₂C(CH₃)₂F, -CH(CH₃)CH₂F, -CH(CH₃)CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)fenilo, -CH₂(hidroxioxetanilo), -CH₂(metiloxetanilo), -CH₂(hidroxiciclobutilo), -CH₂(hidroxitetrahidropiranilo) o -CH(CH₂OH)CH₂(fenilo).

- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₃ es alquilo C₂₋₅, fluroalquilo C₂₋₅, hidroxiálquilo C₂₋₅, -(CH₂)₁₋₃R_Z, -CH(CH₃)R_Z o -CH(CH₂OH)CH₂R_Z, en donde R_Z es cicloalquilo C₄₋₆, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o fenilo, cada uno sustituido con de cero a 1 sustituyente seleccionado entre-OH y -CH₃; y HET y R₁ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₃ es alquilo C₂₋₄, fluroalquilo C₂₋₄ o hidroxiálquilo C₃₋₅ o compuestos en los que R₃ es -(CH₂)₁₋₂R_Z, -CH(CH₃)R_Z o -CH(CH₂OH)CH₂R_Z, en donde R_Z es cicloalquilo C₄₋₅, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o fenilo, cada uno sustituido con cero o 1 sustituyente seleccionado entre-OH y -CH₃. En esta realización están incluidos también compuestos en los que R₃ es -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH(CH₃)F, -CH₂C(CH₃)₂F, -CH(CH₃)CH₂F, -CH(CH₃)CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)fenilo, -CH₂(hidroxioxetanilo), -CH₂(metiloxetanilo), -CH₂(hidroxiciclobutilo), -CH₂(hidroxitetrahidropiranilo) o -CH(CH₂OH)CH₂(fenilo).

- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₃ es cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, -OH, alquilo C₁₋₃, fluroalquilo C₁₋₃, hidroxiálquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃) y -C(O)(fluroalquilo C₁₋₃); y HET y R₁ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₃ es cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, -OH, alquilo C₁₋₂, fluroalquilo C₁₋₃, hidroxiálquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃. También están incluidos compuestos en los que R₃ es cicloalquilo C₃₋₅ sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -C(CH₃)₂F, -C(CH₃)₂OH, -OCH₃ y -OCH(CH₃)₂.

- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₃ es cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, -OH, alquilo C₁₋₃, fluroalquilo C₁₋₃, hidroxiálquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃) y -C(O)(fluroalquilo C₁₋₃); y HET y R₁ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₃ es cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, -OH, alquilo C₁₋₂, fluroalquilo C₁₋₂, hidroxiálquilo C₁₋₂ y alcoxi C₁₋₃. También están incluidos compuestos en los que R₃ es cicloalquilo C₃₋₅ sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -OCH₃ y -OCH(CH₃)₂.

- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₃ es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo o 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, alquilo C₁₋₄, hidroxiálquilo C₁₋₃, fluroalquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₃O(alquilo C₁₋₃), -C(O)(fluroalquilo C₁₋₃), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), cicloalquilo C₃₋₆, flurocicloalquilo C₃₋₆, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y metoxipirimidinilo; y HET y R₁ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₃ es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo o 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, alquilo C₁₋₃, hidroxiálquilo C₁₋₂, fluroalquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, -CH₂(cicloalquilo C₃₋₄), -C(O)(fluroalquilo C₁₋₂), -S(O)₂(alquilo C₁₋₂), cicloalquilo C₃₋₆, flurocicloalquilo C₄₋₆, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y metoxipirimidinilo. También están incluidos compuestos en los que R₃ es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo o 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, alquilo C₁₋₄, -CHF₂, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂C(CH₃)₂F, -C(O)CH₂CF₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂(ciclopropilo), -S(O)CH₃, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y metoxipirimidinilo.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₃ es oxetanio, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, tiazolilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o biciclo[2.2.1]heptanilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, -C(O)(fluoroalquilo C₁₋₃), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), oxetanio, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y metoxipirimidinilo; y HET y R₁ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₃ es oxetanio, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, tiazolilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o biciclo[2.2.1]heptanilo, cada uno sustituido con cero o 1 sustituyente seleccionado entre F, -OH, alquilo C₁₋₂, hidroxialquilo C₁₋₂, fluoroalquilo C₁₋₂, -C(O)(fluoroalquilo C₁₋₂), -S(O)₂(alquilo C₁₋₂), oxetanio, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y metoxipirimidinilo. También están incluidos compuestos en los que R₃ es oxetanio, tetrahydrofuranilo, fluorotetrahydrofuranilo, difluorotetrahydrofuranilo, hidroxitetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, fluorotetrahidropiranilo, hidroxipropil tiazolilo, trifluoropropanoil-piperidinilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, pirimidinil-pirrolidinilo, fluoropirimidinil-pirrolidinilo, metoxipirimidinil-pirrolidinilo, tetrahidropiranil-pirazolilo, oxetanil-pirazolilo, difluoroetilpirazolilo o metilsulfamilpiperidinilo.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₃ es fenilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, -OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃) y -C(O)(fluoroalquilo C₁₋₃); y HET y R₁ se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos compuestos en los que R₃ es fenilo sustituido con de cero a 2 o con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, -C(O)NH₂ y -C(O)NHCH₃. También están incluidos compuestos en los que R₃ es fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -C(O)NH₂ y -C(O)NHCH₃.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que dicho compuesto se selecciona entre:

(R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (1); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((5-(2-hidroxi-propan-2-il)tiazol-2-il)amino)nicotinamida (2); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahydro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida (3 y 4); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (5); N-(2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-4-(isopropilamino)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)nicotinamida (6); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)nicotinamida (7); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-2-(3-hidroxi-oxetan-3-il)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (8); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3,4-dihidroxi-3-(hidroximetil)butil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (9); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(1-(2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (10); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-((1R,4R)-4-metoxiciclohexil)nicotinamida (11); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-fluoro-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (12); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((3,3-difluoro-4-metoxiciclopentil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (13 y 14); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((3,3-difluoro-4-isopropoxiciclopentil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (15 y 16); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-(1-fluoro-4-metoxiciclohexil)etil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (17); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((4,4-difluorotetrahydrofuran-3-il)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (18 y 19); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (20); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (21); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (22); N-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (23); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((2-fluoro-2-metilpropil)amino)-N-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (24); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(ciclopropilamino)-N-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (25); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-(4-sulfamoilfenetil)nicotinamida (26); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (27); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1r,4r)-4-(ciclopropilcarbamoil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (28); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-((1r,4r)-4-(isopropilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (29); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (30); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-hidroxi-propan-2-il)amino)nicotinamida (31); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (32); (R)-4-((4-carbamoilfenil)amino)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (33); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-(metilcarbamoil)fenil)amino)nicotinamida (34); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((3-ciano-2-fluorofenil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (35); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (36); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-2-(3-hidroxi-oxetan-3-il)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (37); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)nicotinamida (38); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3-hidroxi-oxetan-3-il)metil)amino)nicotinamida (39); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-propan-2-il)ciclohexil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (40); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1r,4r)-4-(ciclopropilcarbamoil)ciclohexil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (41); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-

- 2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida (42); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3R,4S)-4-fluorotetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida (43); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3R,4S)-4-fluorotetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida (44); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida (45); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinamida (46); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (47); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (48); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1S,4r)-4-((S)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (49); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1S,3S)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclopentil)amino)nicotinamida (50); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1-hidroxiciclobutil)metil)amino)nicotinamida (51); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (52); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida (53 y 54); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-(1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (55); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (56); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-trideuterometoxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (57); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)nicotinamida (58); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1r,3R)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)amino)nicotinamida (59); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (60); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-2-fluoropropil)amino)nicotinamida (61); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-(3-morfolin-3-oxopropil)nicotinamida (62); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-oxo-2-(1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)etil)nicotinamida (63); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinamida (64); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (65); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(propilamino)nicotinamida (66); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(ciclopentilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (67); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)amino)nicotinamida (68); 4-(((R)-sec-butil)amino)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (69 y 70); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (71); (R)-4-(*terc*-butilamino)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (72); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-1-il)amino)nicotinamida (73); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-(1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)nicotinamida (74); (R)-4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (75 y 76); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (77); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (78); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-(1-hidroxi-4-metoxiciclohexil)etil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (79); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metilciclopropil)amino)nicotinamida (80); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-2-hidroxiutil)amino)nicotinamida (81); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxiutil)amino)nicotinamida (82); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinamida (83 y 84); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinamida (85); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinamida (86); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (87); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (88); N-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (89); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (90); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((2-fluoro-2-metilpropil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (91); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (92); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (93); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida (94); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida (95); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (96); 4-(((R)-sec-butil)amino)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (97); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinamida (98); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (99); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)nicotinamida (100); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)amino)nicotinamida (101); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((2-fluoro-2-metilpropil)amino)-N-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (102); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxiciclopentil)amino)nicotinamida (103); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1r,4r)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (104); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-

(((1R,2S)-2-fluorociclopentil)amino)nicotinamida (105); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-fluorobutan-2-il)amino)nicotinamida (106); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((3,3-difluoro-2-hidroxiciclopentil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (107); 6-(6-ciano-6H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-3-il)amino)nicotinamida (108); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (109); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3S,4R)-4-fluorotetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida (110); (R)-4-((3-carbamoilfenil)amino)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (111); (R)-4-((4-carbamoilfenil)amino)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (112); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(piridin-3-il)etil)amino)nicotinamida (113); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)nicotinamida (114); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-(5-metoxipirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (115); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3S,4R)-4-fluorotetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida (116 y 117); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-(pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (118); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-(pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (119); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1r,4r)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (120); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3-hidroxi-oxetan-3-il)metil)amino)nicotinamida (121); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)metil)amino)nicotinamida (122 y 123); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (124); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-2-hidroxi-2-metilbutil)amino)nicotinamida (125); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (126); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)nicotinamida (127); (R)-6-(6-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (128); (R)-6-(5-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (129); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (130); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (131); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (132); N-((1r,4r)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (133); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)amino)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (134); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)amino)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (135); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (136); (S)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (137); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (138); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(6-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (139); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(6-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (140); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (141); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (142); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (143); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (144); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (145); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (146); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (147); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (148); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (149); (R)-6-(6-aminoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (150); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(6-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (151); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(6-((R)-3-hidroxi-3-pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (152); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(7-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (153); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (154); (R)-6-(2-(3-cianofenil)oxazol-5-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (155); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)nicotinamida (156); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (157); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-2-fluorobutil)amino)nicotinamida (158); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(propilamino)nicotinamida (159); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorobutil)amino)nicotinamida (160); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinamida (161); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (162); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((2,2-difluoroetil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (163); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxi-3-propil)amino)nicotinamida (164); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1r,4R)-4-metoxiciclohexil)amino)nicotinamida (165); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (166); (R)-N-(3-acetamidobutil)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-

- 4-(isopropilamino)nicotinamida (167); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-(3-(metilsulfonil)propil)nicotinamida (168); N-(3-ciano-3-metilbutil)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (169); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (170); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((2,2-difluoroetil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (171); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((2,2-difluoropropil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (172); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (173); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-((1r,4r)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexil)nicotinamida (174); 6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1r,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinamida (175); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-fluoroetil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (176); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (177); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (178); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(propilamino)nicotinamida (179); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (180); 6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinamida (181); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (182); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (183); (R)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (184); (R)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (185); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (186); (R)-4-(terc-butilamino)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (187); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (188); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (189); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinamida (190); 6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((1r,4r)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (191); 6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(3,3-dimetilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (192); (R)-6-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (193); (S)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (194); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (195); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1r,4R)-4-metoxiciclohexil)amino)nicotinamida (196); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-2-(piperidin-4-il)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (197); (S)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metilciclopropil)amino)nicotinamida (198); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclobutil)amino)nicotinamida (199); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (200); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida (201); 4-(((R)-sec-butil)amino)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (202); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-fluoroetil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (203); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1r,4R)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinamida (204); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinamida (205); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (206); (S)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metilciclopropil)amino)nicotinamida (207); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinamida (208); (S)-6-(7-difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (209); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((3,3-difluoropropil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (210); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((3,3-difluoropropil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (211); (S)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7-fluoroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (212); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-(tiofen-2-il)etil)nicotinamida (213); N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (214); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (215); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-(piridin-2-il)etil)nicotinamida (216); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(1-hidroxiciclopentil)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (217); 6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (218); N-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (219); N-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (220); (S)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (221); (R)-6-(7-(difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (222); ((1r,4r)-4-(6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexil)carbamato de metilo (223); ((1r,4r)-4-(6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-metilciclopropil)amino)nicotinamido)ciclohexil)carbamato de metilo (224); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrol-3-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (225); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (226); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (227); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrol-3-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (228); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-

b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(3-fluoropropil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (283); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (284); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (285); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-N-((1r,4r)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)nicotinamida (286); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (287) y 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (288).

Una realización proporciona compuestos de fórmula (I) que tienen valores CI_{50} de IRAK4 de $\leq 0,1 \mu M$.

Una realización proporciona compuestos de fórmula (I) que tienen valores CI_{50} de IRAK4 de $\leq 0,050 \mu M$.

Una realización proporciona compuestos de fórmula (I) que tienen valores CI_{50} de IRAK4 de $\leq 0,025 \mu M$.

Una realización proporciona compuestos de fórmula (I) que tienen valores CI_{50} de IRAK4 de $\leq 0,015 \mu M$.

Una realización proporciona compuestos de fórmula (I) que tienen valores CI_{50} de IRAK4 de $\leq 0,01 \mu M$.

Definiciones

Los expertos habituales en la técnica pueden comprender con más facilidad las características y ventajas de la invención tras la lectura de la descripción detallada a continuación. Se apreciará que ciertas características de la invención que, por motivos de claridad, se han descrito anteriormente y a continuación en el contexto de realizaciones separadas, pueden combinarse para formar una única realización. Por el contrario, varias características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, se pueden combinar también para formar subcombinaciones de las mismas. Las realizaciones identificadas en el presente documento a modo de ejemplo o preferidas, pretenden ser ilustrativas.

A menos que se indique específicamente otra cosa en el presente documento, las referencias hechas en el singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno, o a uno o más.

Tal como se usa en el presente documento, el término "compuestos" se refiere a al menos uno compuesto. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) incluye un compuesto de fórmula (I) y dos o más compuestos de fórmula (I).

A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

Las definiciones expuestas en el presente documento tienen prioridad sobre las definiciones establecidas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente incorporada en el presente documento por referencia.

A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan a lo largo de la memoria descriptiva (a menos que estén limitados de otro modo en casos específicos), ya sea de manera individual o como parte de un grupo más grande.

A lo largo de la memoria descriptiva, un experto en la técnica puede elegir los grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



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

El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

El término "oxo" se refiere al grupo =O.

El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me),

5 etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e i-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, *i*-butilo, sec-butilo y *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo particular. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" representa grupos

10 El término "fluoroalquilo", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos, saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, sustituidos con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, "fluoroalquilo C₁₋₄" pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃ y C₄ sustituidos con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, -CF₃ y -CH₂CF₃.

El término "hidroxialquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo" incluye -CH₂OH, -CH₂CH₂OH e hidroxialquilo C₁₋₄.

15 El término "hidroxi-fluoroalquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo y uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, "hidroxi-fluoroalquilo" incluye -CHFCH₂OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH e hidroxi-fluoroalquilo C₁₋₄.

20 El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de una molécula de hidrocarburo monocíclico o policíclico, no aromático, mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo saturado. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo cicloalquilo particular. Por ejemplo, "cicloalquilo C₃₋₆" representa grupos cicloalquilo con de tres a seis átomos de

25 carbono.
El término "alcoxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, grupo metoxi (-OCH₃). Por ejemplo, "Alcoxi C₁₋₃" representa grupos alcoxi con de uno a tres átomos de carbono.

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

35 Los compuestos de fórmula (I) se pueden proporcionar en forma de sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Se puede emplear la liofilización para proporcionar los compuestos de fórmula (I) en forma de sólidos amorfos.

40 Debe entenderse además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de fórmula (I) con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación se conocen en la técnica.

Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos y se describen en:

- 50 a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth *et al.*, cap. 31, (Academic Press, 1996);
b) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krosggaard-Larson y H. Bundgaard, eds. cap. 5, págs. 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991) y
d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa y Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

55 Además, los compuestos de fórmula (I), después de su preparación, se pueden aislar y purificar para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o mayor del 99 % de un compuesto de fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que se usa o se formula después tal como se describe en el presente documento. El presente documento contempla también dichos compuestos de fórmula (I) "sustancialmente puros" como parte de la presente invención.

60 "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden incluir un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incluir compuestos estables.

65 "Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente

invención junto con otros principios activos, eficaz para actuar como un inhibidor de IRAK4 o eficaz para tratar o prevenir enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide o eficaz para tratar cáncer.

5 Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano e incluye: (a) prevenir la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo y/o (c) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

10 Los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Habitualmente, los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Por ejemplo, metilo (-CH₃) incluye también grupos metilo deuterados tales como -CD₃.

20 UTILIDAD

Los compuestos de la invención modulan la actividad cinasa, incluyendo la modulación de IRAK-4. Otros tipos de actividad cinasa que se puede modular mediante los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, la familia Pelle/IRAK y mutantes de la misma.

25 En consecuencia, los compuestos de Fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la modulación de la actividad cinasa y, en particular, la inhibición selectiva de la actividad de IRAK-4 o la inhibición de IRAK y otras cinasas de la familia Pelle. Dichas afecciones incluyen enfermedades asociadas al receptor de la familia TLR/IL-1 en las que los niveles de citocinas se modulan como consecuencia de la señalización intracelular. Por otro lado, los compuestos de Fórmula (I) tienen selectividad ventajosa para la actividad de IRAK-4, preferentemente de al menos 20 veces a más de 1000 veces más selectivos.

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

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

55 Más en particular, las afecciones o enfermedades específicas que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad del injerto contra el hospedador, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de células β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de reabsorción

ósea, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a infección, formación de queloides, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, piresis, gripe, osteoporosis, artrosis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, septicemia, choque séptico y shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa provocada por lesión traumática; trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas incluyendo infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o neoplasia maligna y herpes; ictus, isquemia miocárdica, isquemia en ataques cardíacos por ictus, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 y pénfigo vulgar. Son realizaciones preferidas aquellas en las que la afección se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, rechazo de aloinjertos, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y pénfigo vulgar. Como alternativa, son realizaciones preferidas aquellas en donde la afección se selecciona de lesión de reperfusión e isquemia, incluyendo lesión de reperfusiones e isquemia cerebral debida a ictus y lesión de reperfusión e isquemia cardíaca debida a infarto de miocardio. Otra realización preferida es una en la que la afección es mieloma múltiple.

En una realización, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo macroglobulinemia de Waldenstrom (MW), linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma cutáneo difuso de linfocitos B grandes y linfoma primario del SNC.

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

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

La presente invención proporciona así al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de dichas afecciones. "Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir IRAK-4 y/o tratar enfermedades.

Las realizaciones de la presente invención para tratar afecciones asociadas con cinasa IRAK-4 pueden comprender administrar compuestos de fórmula (I) solos o en combinación entre sí y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles para tratar dichas afecciones. Por consiguiente, "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir también una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada que es eficaz para inhibir IRAK-4 y/o tratar enfermedades asociadas con IRAK-4.

Los ejemplos de dichos otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfofina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (CSAID), interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxiespergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivíricos tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); fármacos contra la malaria tales como hidroxiclороquina; fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos dirigidos contra TNF o el receptor de TNF soluble y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.

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

Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos tal como se han descrito anteriormente y se pueden formular, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado al modo de administración deseado (por

ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

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

10 Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con diversos factores que están dentro del alcance de los expertos habituales en la técnica. Estos incluyen sin limitación el tipo y la naturaleza del principio activo a formular; el sujeto al cual se vaya a administrar la composición que contiene el principio; la vía de administración prevista de la composición y la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir diversos ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, 15 incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la técnica. Las descripciones de los vehículos farmacéuticamente aceptables y los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición (1985), que se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad.

20 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden administrar por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, el cual puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o la cantidad de compuesto de fórmula (I) a administrar.

25 También está incluida dentro de esta invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos (denominados colectivamente en el presente documento materiales "transportadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis eficaz para el 30 tratamiento deseado. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, por vía mucosal o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular y por vía intraesternal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el vehículo farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de 35 magnesio y un agente disgregante tal como crospovidona. La mezcla portadora puede rellenarse en una cápsula de gelatina o comprimirse en forma de un comprimido. La composición farmacéutica se puede administrar como una forma de dosificación oral o una infusión, por ejemplo.

40 Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, cápsula líquida, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se fabrica preferentemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica se puede proporcionar en forma de un comprimido o cápsula que comprende una cantidad de ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,25 a 45 250 mg y más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente en función del estado del paciente y de otros factores, pero, puede determinarse usando métodos rutinarios.

50 Cualquier composición farmacéutica contemplada en el presente documento puede, por ejemplo, administrarse por vía oral mediante cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Los ejemplos de preparaciones orales incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas y oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas destinadas a la administración 55 oral. Con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente agradables al paladar, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener al menos un agente seleccionado entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, demulcentes, antioxidantes y agentes conservantes.

60 Un comprimido puede, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, no tóxico, adecuado para la fabricación de comprimidos. Los excipientes a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato cálcico y fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz y ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinil-pirrolidona y goma arábiga y agentes lubricantes, 65 tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Además, un comprimido puede estar sin recubrimiento o recubierto mediante técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor

desagradable o retardar la desintegración y absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, manteniendo así los efectos del principio activo durante más tiempo. Los materiales enmascarantes del sabor solubles en agua a modo de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, hidroxipropil-metilcelulosa e hidroxipropil-celulosa. Los materiales de retardo de tiempo a modo de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, etil celulosa y acetato butirato de celulosa.

5 Las cápsulas de gelatina dura pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un diluyente sólido inerte, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio; fosfato de calcio y caolín.

10 Las cápsulas de gelatina blanda pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un vehículo soluble en agua, tales como, por ejemplo, polietilenglicol y al menos un medio oleoso, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida y aceite de oliva.

15 Se puede preparar una suspensión acuosa, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa. Los excipientes a modo de ejemplo adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, tales como, por ejemplo, un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; 20 productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como, por ejemplo, heptadecaetileno-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un 25 conservante, tales como, por ejemplo, etilo y p-hidroxibenzoato de n-propilo; al menos un colorante; al menos un agente saporífero y/o al menos un agente edulcorante, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.

30 Las suspensiones oleosas pueden, por ejemplo, prepararse suspendiendo al menos un compuesto de fórmula (I) o bien en un aceite vegetal, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete; aceite de oliva; aceite de sésamo y aceite de coco o bien en aceite mineral, tales como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener al menos un agente espesante, tales como, por ejemplo, cera de abejas; parafina dura y alcohol cetílico. Con el fin de proporcionar una suspensión oleosa agradable al paladar, se pueden añadir al menos uno de los 35 agentes edulcorantes ya descritos anteriormente en el presente documento y/o al menos un agente saporífero a la suspensión oleosa. Una suspensión oleosa puede contener además al menos un conservante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, un antioxidante, tales como, por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

40 Los polvos y gránulos dispersables pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un agente dispersante y/o humectante; al menos un agente de suspensión y/o al menos un conservante. Los agentes dispersantes, agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados son como se han descrito anteriormente. Los conservantes a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, agentes edulcorantes; agentes aromatizantes y 45 agentes colorantes.

Una emulsión de al menos un compuesto de fórmula (I) del mismo puede, por ejemplo, prepararse en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase aceitosa de las emulsiones que comprenden compuestos de fórmula (I) puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. La fase oleosa se puede proporcionar por, pero sin limitación, por ejemplo, un aceite vegetal, tales como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete; un aceite mineral, tales como, por ejemplo, parafina líquida y mezclas de los mismos. Aunque la fase 50 puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de semilla de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitán y 55 productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulsionante o emulsionantes con o sin el estabilizador o estabilizadores constituyen la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante que 60 forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Una emulsión puede contener también un agente edulcorante, un agente aromatizante, un conservante y/o un antioxidante. Los emulsionantes y estabilizadores de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, diestearato de glicerilo en solitario o con una cera u otros materiales bien conocidos en la técnica.

65 Los compuestos de fórmula (I) pueden, por ejemplo, administrarse también por vía intravenosa, por vía subcutánea

y/o por vía intramuscular mediante cualquier forma inyectable farmacéuticamente aceptable y adecuada. Las formas inyectables a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tales como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico; microemulsiones estériles de aceite en agua y suspensiones acuosas u oleaginosas.

5 Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones para inyección estériles, isotónicas, acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones se pueden preparar a partir de polvos o gránulos estériles, usando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados, para su uso en las formulaciones para administración oral o utilizando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la técnica farmacéutica. El principio activo se puede administrar también mediante inyección en forma de una composición con vehículos adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización de codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

20 La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se usan convencionalmente aceites no volátiles, estériles, como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de los inyectables.

25 Una microemulsión de aceite en agua inyectable, estéril, puede, por ejemplo, prepararse 1) disolviendo al menos un compuesto de fórmula (I) en una fase oleosa, tales como, por ejemplo, una mezcla de aceite de semilla de soja y lecitina; 2) combinando la fórmula (I) que contiene la fase oleosa con una mezcla de agua y glicerol y 3) procesando la combinación para formar una microemulsión.

30 Una suspensión acuosa u oleaginosa estéril se puede preparar de acuerdo con métodos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tales como, por ejemplo, 1,3-butanodiol y se puede preparar una suspensión oleaginosa estéril con un disolvente o medio de suspensión aceptable, no tóxico, estéril, tales como, por ejemplo, aceites fijos estériles, por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, tales como, por ejemplo, ácido oleico.

35 Los transportadores, adyuvantes y vehículos que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado tal como tensioactivo CREMOPHOR (BASF) u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina. También se pueden utilizar de manera ventajosa ciclodextrinas tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas u otros derivados solubilizados, para mejorar la liberación de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

50 Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención se pueden procesar de acuerdo con métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los comprimidos y pastillas se pueden preparar además con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

60 Las cantidades de los compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención depende de diversos factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo, la condición médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de administración y el compuesto particular empleado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero se puede determinar de manera rutinaria usando métodos estándar. Una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y más preferentemente de entre aproximadamente 0,005 a 10 mg/kg de peso corporal, puede ser apropiada. La dosis diaria se puede administrar de una a cuatro dosis por día. Otros programas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

Con fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos se pueden mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico y, a continuación, se comprimen o encapsulan para una administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que se puede proporcionar en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetil celulosa.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, un agente adicional seleccionado entre cualquier transportador, adyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de esta invención comprenden un compuesto de fórmula (I) descrito en el presente documento y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Tal como se usa en el presente documento, se pretende que un artículo de fabricación incluya, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en donde la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de un trastorno cardiovascular, diuresis y/o natriuresis. En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (tal como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno cardiovascular, diuresis y/o natriuresis. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, el almacenaje, el transporte y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro envase usado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno usado para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Algunos ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión o puede acomodarse dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté fijado físicamente mediante cinta, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente fijado.

El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador u otra hoja escrita que proporciona información referente a la composición farmacéutica ubicada dentro del primer contenedor. La información proporcionada normalmente se determinará por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la oficina federal estadounidense de alimentos y fármacos). Preferentemente, el prospecto enumera específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es de un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel de aluminio, papel o plástico con reverso adhesivo) sobre el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impreso o aplicado).

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

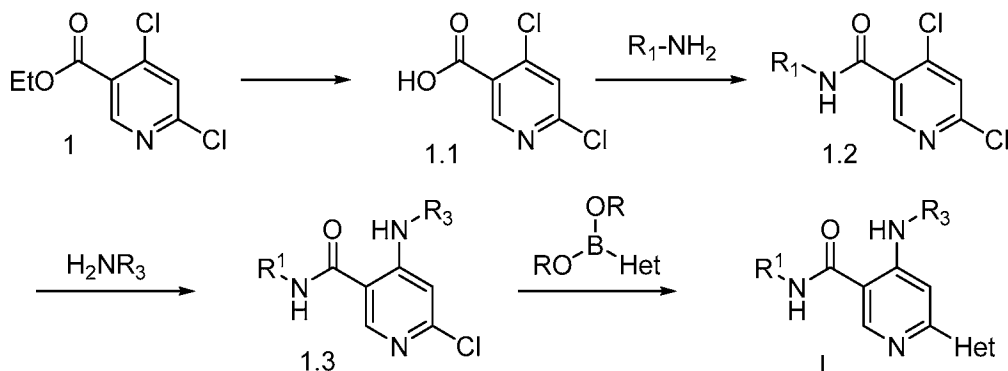
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de diversas formas bien conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica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

Las reacciones y técnicas descritas en esta sección se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas,

incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de elaboración, se seleccionan para ser condiciones estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocibles por un experto en la técnica. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y deben usarse entonces métodos alternativos. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención. También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una fuente autorizada que describe las muchas alternativas para el experto capacitado es Greene *et al.* (Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, Wiley and Sons (1999)).

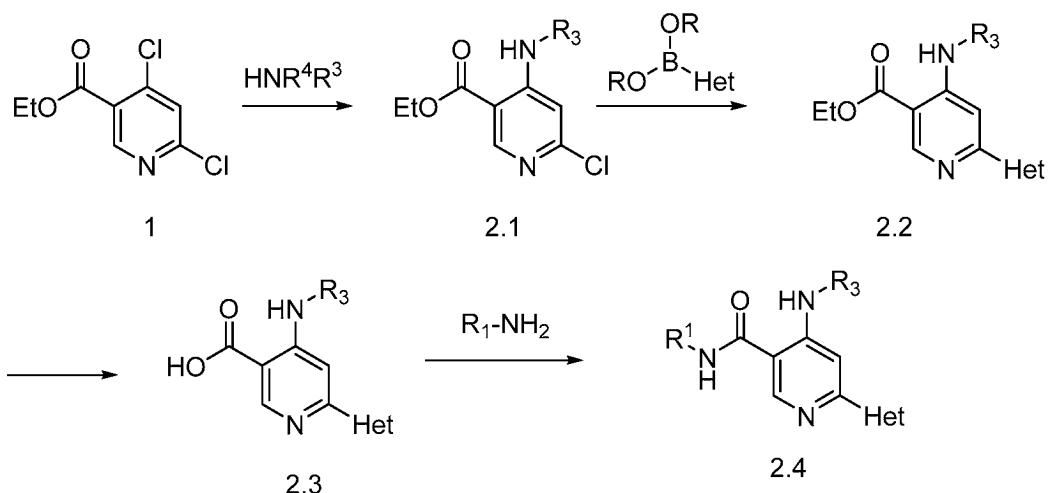
Los compuestos de fórmula general (I) se puede preparar de acuerdo con el método indicado en el esquema 1. La hidrólisis del éster (1) al ácido 1.1, seguido de reacción con una amina usando condiciones estándar de formación de enlace amida, puede proporcionar la dicloro amida 1.2. El desplazamiento selectivo del cloruro C4 haciéndolo reaccionar con una amina puede proporcionar el producto monocloro 1.3. La reacción de 1.3 con un compañero de acoplamiento que contiene boro heterocíclico apropiado, en presencia de un catalizador, tal como paladio, puede proporcionar los compuestos de fórmula general I.

ESQUEMA 1



Como alternativa, el orden de las reacciones se puede modificar para cambiar la síntesis global para permitir variaciones en diferentes posiciones de la molécula en etapas distintas de la preparación. Por ejemplo, en el esquema 2, el cloruro 1 se puede hacer reaccionar primero con para formar el éster monoclorado 2.1. La posterior reacción con un compañero de acoplamiento que contiene boro heterocíclico, puede formar el intermedio disustituido 2.2. La hidrólisis del éster al ácido 2.3 seguido de la formación de enlace de amida, puede proporcionar el análogo final 2.4.

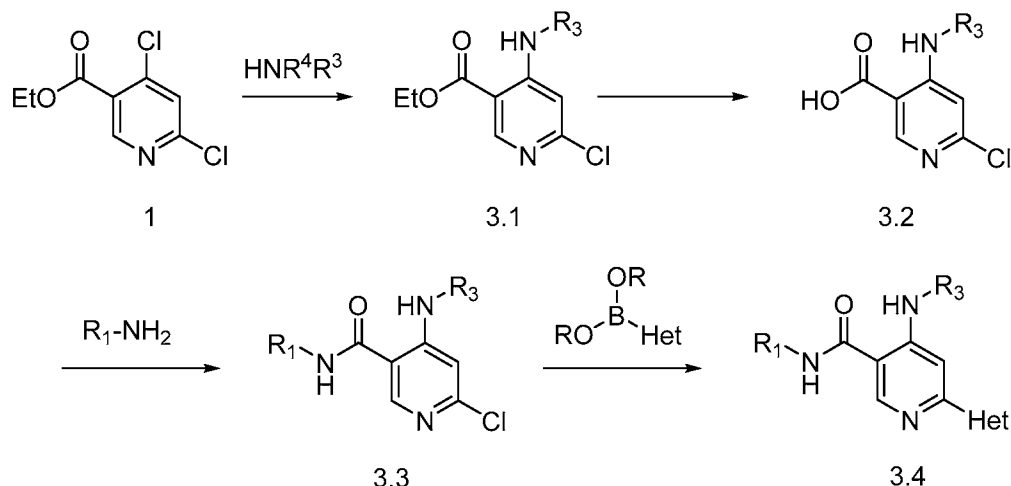
ESQUEMA 2



En el esquema 3 se muestra una variación adicional en el orden de sustitución. Primero, hacer reaccionar el

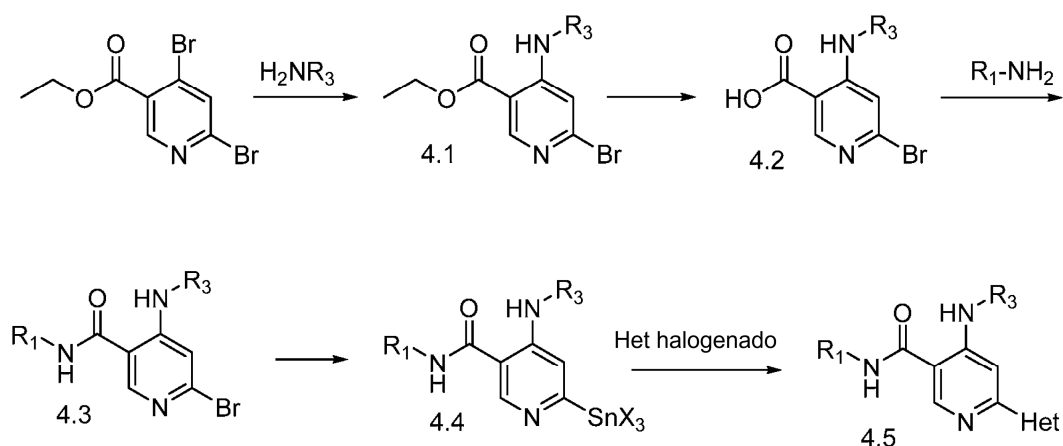
dicloruro con una amina puede proporcionar el compuesto 3.1. La hidrólisis del éster con una base, tal como NaOH o KOH, puede proporcionar el ácido 3.2. Este ácido se puede hacer reaccionar con una amina usando condiciones de reacción de formación de enlace amida estándar, tales como HOBt, EDC y DIPEA, en un disolvente apropiado para formar la amida 3.3, similar a la amida 1.3 del esquema 1. El posterior acoplamiento que contiene boro heterocíclico en presencia de un catalizador metálico tal como paladio, puede proporcionar el compuesto final 3.4.

ESQUEMA 3



Otra variación implica la síntesis de un núcleo de piridina dibromada para permitir la variación del sustituyente de Het en la última etapa de la síntesis. El 4,6-dibromonicotinato de etilo se puede hacer reaccionar con una amina, tal como isopropil amina para proporcionar la amina C4 amina sustituida 4.1. Esta se puede hacer reaccionar más con un reactivo de saponificación, tal como LiOH o NaOH para formar el ácido 4.2. Este ácido se puede hacer reaccionar con una amina usando condiciones de reacción de formación de enlace amida estándar, tales como HOBt, EDC y DIPEA, en un disolvente apropiado para formar la amida 4.3. La amida 4.3 se puede hacer reaccionar con un reactivo de estancilación, tal como hexametilditina, para proporcionar el compuesto 4.4. Finalmente, el compuesto 4.4 se puede hacer reaccionar con un heterociclo halogenado, en presencia de un catalizador tal como Pd, para proporcionar el compuesto 4.5. Como alternativa, se puede utilizar un cambio en el orden de las transformaciones, tal como hidrólisis del éster-acoplamiento del enlace amida-aminación C4, para preparar 4.3 y finalmente 4.5.

ESQUEMA 4

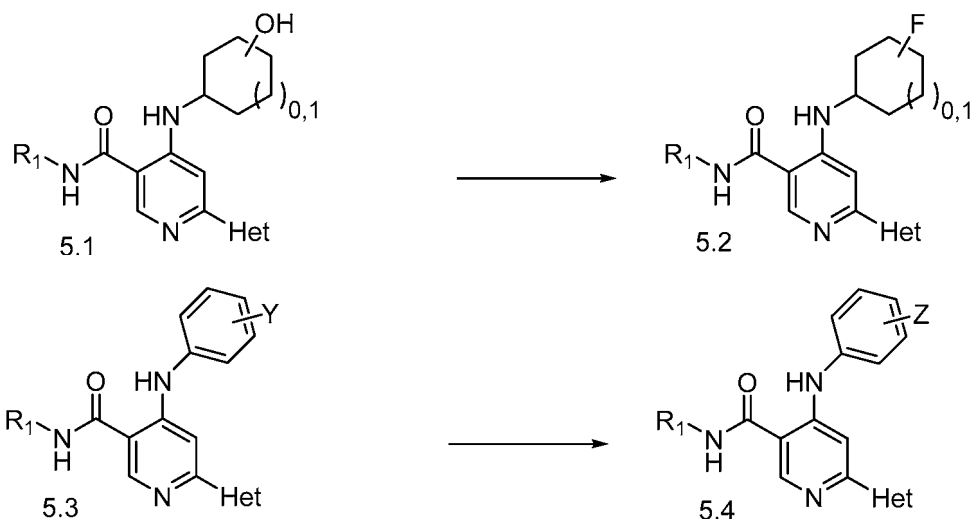


También debe entenderse y ser obvio para los expertos en la técnica, que son posibles las manipulaciones sintéticas de los grupos R₁, HET y R₃ incorporados. En el esquema 5 se muestra un ejemplo ilustrativo. El alcohol secundario incorporado en el compuesto 5.1 se puede convertir en el análogo fluoro 5.2 tras el tratamiento con un reactivo de fluoración, tal como DAST, en un disolvente apropiado, tal como DCM. Debería ser obvio para los expertos en la técnica que pueden estar presentes otras funcionalidades distintas a un alcohol para la funcionalización posterior. Por ejemplo, los grupos nitro se pueden convertir fácilmente en aminas y posteriormente funcionalizarse y los ésteres se pueden convertir fácilmente en ácidos, amidas o heterociclos. Además, los grupos arilo o heteroarilo incorporados en el compuesto 5.3 se pueden convertir, mediante manipulaciones químicas estándar, en análogos de

diversos grados de sustitución. Por ejemplo, cuando Y es nitro, la funcionalidad se puede convertir en una amina en condiciones de reducción estándar y funcionalizarse más como una amida (Z es NHCOCH₃) o sulfonamida (Z es NHSO₂CH₃). El orden de las manipulaciones sintéticas, por supuesto, se puede realizar de una manera que sea consistente con los métodos indicados en los esquemas 1-4 y no se debe limitar a la etapa final de la preparación ejemplo.

5

ESQUEMA 5

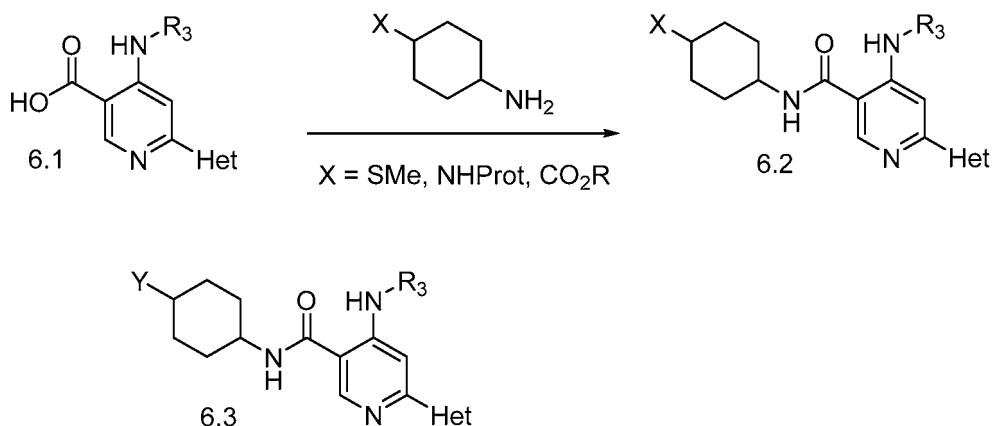


10

Además, las variaciones del grupo R₁ se pueden realizar mediante funcionalización después de incorporar sobre la estructura base de piridina. Por ejemplo, en el esquema 6, una amina, sulfuro o éster protegido apropiadamente, se puede acoplar al ácido de piridina 6.1 mediante condiciones de formación de enlace amida estándar para formar 6.2. El compuesto 6.2 se puede manipular más (desprotección de la amina /funcionalización; oxidación del sulfuro; hidrólisis del éster/formación de amida o heterociclo) para formar compuestos de fórmula general 6.3.

15

ESQUEMA 6

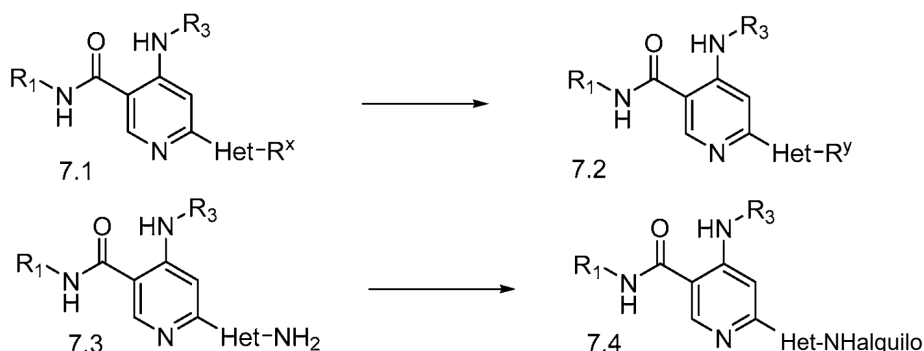


20

La sustitución en el sustituyente heterocíclico se puede realizar mediante los métodos indicados en el esquema 7. La preparación de un precursor funcionalizado apropiadamente, tal como el compuesto 7.1 (R^x es un grupo funcional tal como una amina, éster o halógeno) y la reacción con diversos reactivos, tales como aminas, parejas de acoplamiento cruzado de arilo, cianuro, puede formar compuestos de fórmula 9.2 (R^x). Por ejemplo, el compuesto 7.3 se puede convertir en el compuesto 7.4 mediante reacción con un aldehído en presencia de un agente reductor.

25

ESQUEMA 7



Ejemplos

- 5 La preparación de los compuestos de fórmula (I) y de los productos intermedios usados en la preparación de compuestos de fórmula (I), se puede realizar usando los procedimientos mostrados en los siguientes ejemplos y procedimientos relacionados. Los métodos y las condiciones usados en estos ejemplos y los compuestos reales preparados en estos ejemplos, no pretenden ser limitantes, sino que pretenden demostrar cómo se pueden preparar los compuestos de fórmula (I). Los materiales de partida y los reactivos usados en estos ejemplos, cuando no se
- 10 preparan mediante un procedimiento descrito en el presente documento, en general, están disponibles en el mercado o se informan en la bibliografía de química o se pueden preparar usando procedimientos descritos en la bibliografía de química.

- 15 En los ejemplos dados, la expresión "se secó y se concentró" se refiere, en general, a un secado de una solución en un disolvente orgánico bien sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio, seguido de la filtración y la eliminación del disolvente de la fracción filtrada (en general, a presión reducida y a una temperatura adecuada para la estabilidad del material que se está preparando). La cromatografía en columna se realizó con cartuchos de gel de sílice previamente envasados usando un aparato de cromatografía a presión media Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o la mezcla de disolventes indicados. La cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (HPLC) se realizó usando una columna de fase inversa (Waters Sunfire C₁₈, Waters Xbridge C₁₈, PHENOMENEX® Axia C₁₈, YMC S5 ODS o similar) de un tamaño apropiado para la cantidad de material que se está separando, en general, eluyendo con un gradiente de concentración creciente de metanol o acetonitrilo en agua, que contiene también ácido trifluoroacético al 0,05 % o 0,1 % o acetato amónico 10 mM, a una velocidad de elución adecuada para el tamaño de la columna y la separación que debe lograrse. Los nombres químicos se determinaron usando
- 25 ChemDraw Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Se usan las abreviaturas siguientes:

ACN	acetonitrilo
ac.	acuoso
BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BOC ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)-fosfonio
salmuera	cloruro sódico acuoso saturado
DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DTBAD	azodicarboxilato de di- <i>tert</i> -butilo
EDC	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
Et ₃ N	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
g	gramo(s)
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HOBT	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
h	horas
LCMS	cromatografía líquida-espectroscopía de masas

LDA	diisopropilamida de litio
mCPBA	ácido 3-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
Mel	yoduro de metilo
MeOH	metanol
Min	minuto o minutos
MTBE	metil t-butil éter
NBS	N-bromosuccinimida
NH ₄ OAc	acetato amónico
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio
éter de pet.	éter de petróleo
t-BuOH	alcohol t-butílico
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS-Cl	clorotrimetilsilano
TMS-CN	cianotrimetilsilano

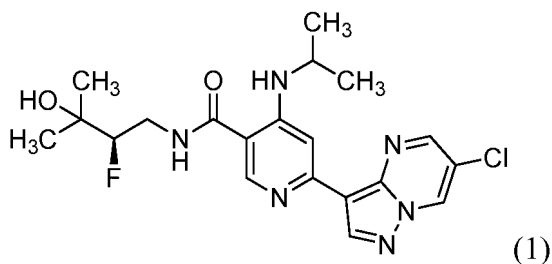
Condiciones de HPLC:

- 5 A. Sunfire C18 (4,6X150 mm), 3,5 micrómetros, fase móvil A: 95:5 agua/MeCN, TFA al 0,05 %; fase móvil B: 95:5 MeCN/agua, TFA al 0,05 %; 1 ml/min, gradiente de 12 min.
- B. Xbridge Fenil (4,6X150 mm), 3,5 micrómetros, fase móvil A: 95:5 agua/MeCN, TFA al 0,05 %; fase móvil B: 95:5 MeCN/agua, TFA al 0,05 %; 1 ml/min, gradiente de 12 min.
- 10 C. Ascentis Express C18 (2,1X50 mm), 2,7 micrómetros, fase móvil A: 95:5 agua/MeCN, NH₄OAc 10 mM; fase móvil B: 5:95 agua/MeCN, NH₄OAc 10 mM; 1,1 ml/min, gradiente de 3 min, 50 °C.
- D. Ascentis Express C18 (2,1X50 mm), 2,7 micrómetros, fase móvil A: 95:5 agua/MeCN, TFA al 0,01 %; fase móvil B: 5:95 agua/MeCN, TFA al 0,01 %; 1,1 ml/min, gradiente de 3 min, 50 °C.
- 15 E. Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 micrómetros; fase móvil A: 5:95 MeCN:agua con acetato amónico 10 mM; fase móvil B: 95:5 MeCN:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.
- F. Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 micrómetros; fase móvil A: 5:95 MeCN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 MeCN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.
- 20 G. Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 10-50 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.
- 25 H. Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 5-100 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.

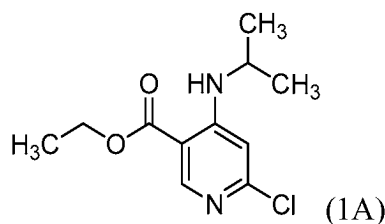
(R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida

Ejemplo 1

30

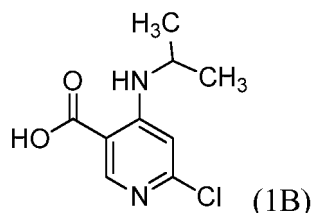


Intermedio 1A: 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo



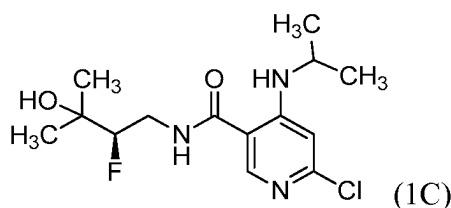
A una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (10 g, 45 mmol) en DMA (40 ml) se le añadió propan-2-amina (5,3 g, 91 mmol) y DIPEA (31,7 ml, 182 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE y se lavó con agua (3x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice (EtOAc al 10 %:éter de pet. como eluyente) para proporcionar 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (8,3 g, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido cristalino. LCMS *m/z* 243,7 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,29 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

Intermedio 1B: Ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico



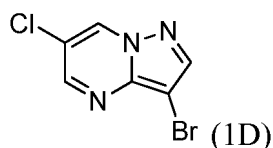
A una solución de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (7 g, 28,8 mmol) en EtOH (70 ml) se le añadió agua (30 ml) y LiOH (2,1 g, 87 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se concentró al vacío y se acidificó con HCl 1,5 N. Los sólidos resultantes se recogieron y se secaron para proporcionar ácido 6-cloro-4-isopropilaminonicotínico (5,3 g, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS *m/z* 215,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,32 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

Intermedio 1C: (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



A una solución en agitación de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (2,9 g, 13,51 mmol) en DMF se le añadió (R)- 4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (1,637 g, 13,51 mmol) (documento WO 2014/074675 A1), HATU (6,16 g, 16,21 mmol) y DIPEA (9,44 ml, 54,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10-40 %/éter de pet.) para proporcionar (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (2,8 g, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS *m/z* 318,1 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,44 (d a, J = 10,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,64 (m 2H), 3,42 (m, 1H), 1,16 (m, 12H).

Intermedio 1D: 3-bromo-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina

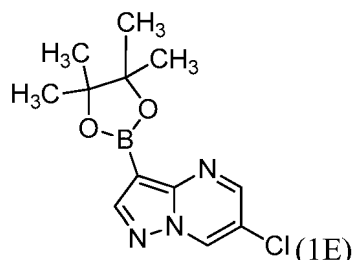


A una solución en agitación de 6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,3 g, 1,954 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió NBS (0,348 g, 1,954 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a la misma temperatura. La mezcla se

diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. LCMS m/z 231,8 (M+H); RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,63 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H).

5

Intermedio 1E: 6-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



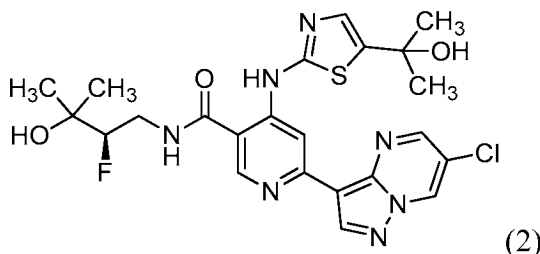
- 10 A una solución de 3-bromo-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,290 g, 1,247 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,426 g, 5,61 mmol) seguido de acetato potásico (0,441 g, 4,49 mmol) y la solución se desgasificó durante 5 min con nitrógeno. A esta mezcla de reacción, se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,044 g, 0,062 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 15 min. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con dioxano. El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por columna para proporcionar 6-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina. LCMS m/z 198,0 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,63 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 1,31 (s, 13H).

20 Ejemplo 1:

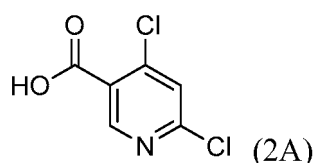
- Se disolvió (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (0,085 g, 0,267 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y 0,2 ml de agua. Se añadió 6-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,075 g, 0,267 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 min. Después se añadió acetato de potasio (0,079 g, 0,802 mmol) seguido de paladio tetraquis (0,062 g, 0,053 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h en un microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por TLC preparativa. Este procedimiento proporcionó (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida en forma de un sólido de color amarillo claro (0,032 g, 27,4 %). LCMS m/z 435 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,65-9,68 (m, 1H) 8,79-8,84 (m, 2H) 8,61-8,67 (m, 2H) 8,43 (d, $J=7,53$ Hz, 1H) 7,74 (s, 1H) 4,82 (s, 1H) 4,27-4,45 (m, 1H) 3,63-3,83 (m, 2H) 3,36-3,45 (m, 1H) 1,27 (d, $J=6,53$ Hz, 6H) 1,17 (dd, $J=5,27, 1,25$ Hz, 6H); Tr de HPLC 7,14 min, condiciones B.

Ejemplo 2

- 35 (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-2-il)amino)nicotinamida



- 40 Intermedio 2A: Ácido 4,6-dicloronicotínico

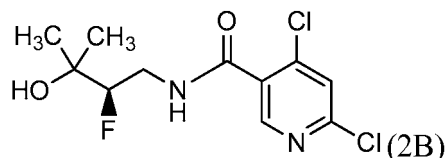


A una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (8 g, 36,4 mmol) en THF (50 ml), etanol (25 ml) y agua (25 ml) se le

añadió LiOH (2,61 g, 109 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se acidificó a pH neutro con HCl 1,5 N. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (2 x 30 ml). El sólido se secó al vacío para proporcionar ácido 4,6-dicloronicotínico (6,5 g, 83 % de rendimiento). LCMS m/z 194,1 (M+2); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

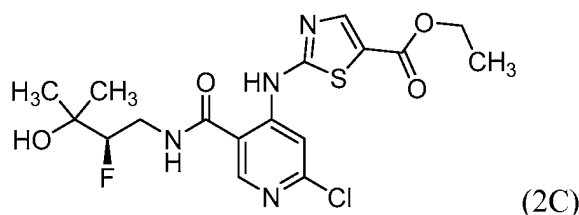
5

Intermedio 2B: (R)-4,6-dicloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida



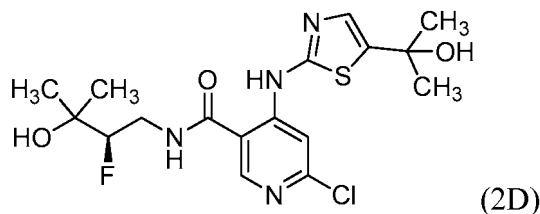
- 10 A una solución de ácido 4,6-dicloronicotínico (5 g, 26,0 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (3,16 g, 26,0 mmol) y TEA (18,15 ml, 130 mmol) a 0 °C seguido de la adición de ácido 1-propanofosfónico cíclico anhídrido (50 % en acetato de etilo) (24,86 g, 78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 40 %/éter de pet.) para proporcionar (R)-4,6-dicloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (3,6 g, 46 % de rendimiento). LCMS m/z 297,2 (M+2); RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,98-8,81 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,46-4,33 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,89-3,66 (m, 2H), 1,17 (dd, $J=7,5, 1,5$ Hz, 9H).

- 20 Intermedio 2C: 2-((2-cloro-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-4-il)amino)tiazol-5-carboxilato de (R)-etilo



- 25 A una solución de (R)-4,6-dicloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (1,1 g, 3,73 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió 2-aminotiazol-5-carboxilato de etilo (0,642 g, 3,73 mmol) y Cs_2CO_3 (2,429 g, 7,45 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se extrajo con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-((2-cloro-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-4-il)amino)tiazol-5-carboxilato de (R)-etilo (1,0 g, 42 % de rendimiento). LCMS m/z 431,3 (M+H).

Intermedio 2D: (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-2-il)amino)nicotinamida



35

A una solución de 2-((2-cloro-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-4-il)amino)tiazol-5-carboxilato de (R)-etilo (0,430 g, 0,998 mmol) en THF (15 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metil magnesio (3 M en THF) (1,996 ml, 5,99 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de NH_4Cl a 0 °C y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía en columna para dar (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-2-il)amino)nicotinamida (0,17 g, 37 % de rendimiento). LCMS m/z 417,3 (M+H).

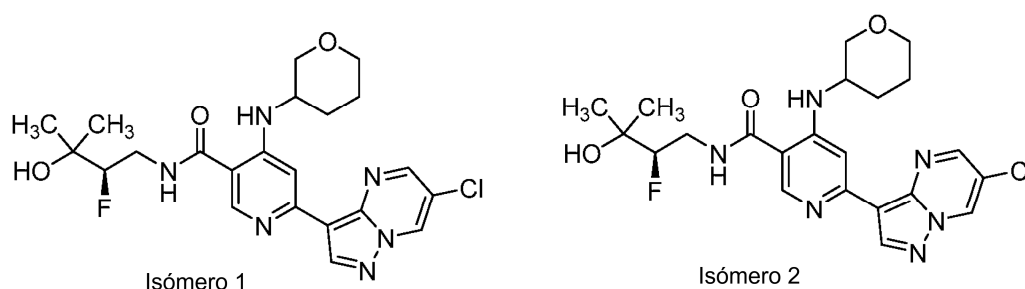
45 Ejemplo 2:

A una solución de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-2-il)amino)nicotinamida (0,07 g, 0,168 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadieron 0,2 ml de agua seguido de 6-cloro-

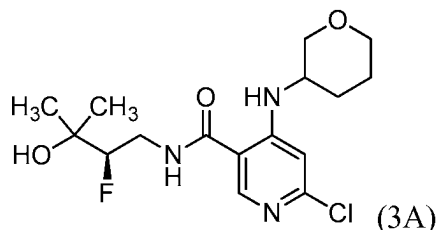
3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,070 g, 0,252 mmol) y acetato potásico (0,049 g, 0,504 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min, después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,039 g, 0,034 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante otros 15 min. El tubo de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 1 h en un microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con dioxano. El filtrado se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa para obtener (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-2-il)amino)nicotinamida en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS m/z 534,1 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,89 (s a, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,24 (s a, 1H), 8,93-8,72 (m, 3H), 7,20 (s a, 1H), 5,51 (s a, 1H), 4,87 (s a, 1H), 4,51-4,28 (m, 1H), 3,93-3,70 (m, 1H), 3,54-3,37 (m, 1H), 1,63-1,47 (m, 6H), 1,26-1,12 (m, 6H); Tr de HPLC 5,94 min, condiciones A.

Ejemplos 3 (isómero 1) y ejemplo 4 (isómero 2)

6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahydro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida



Intermedio 3A: 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahydro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida



A una solución en agitación de ácido 6-cloro-4-((tetrahydro-2H-piran-3-il)amino)nicotínico (0,5 g, 1,948 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió DIPEA (1,021 ml, 5,84 mmol) y HATU (1,111 g, 2,92 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0,236 g, 1,948 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 h a 25 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución al 10 % de NaHCO_3 , se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto en bruto se purificó usando cromatografía en columna para proporcionar 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahydro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida en forma de un sólido de color blanquecino (0,57 g, 81 %). LCMS m/z 360,3 (M+H).

Ejemplos 3 y 4:

A una solución de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahydro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida (0,1 g, 0,278 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió 0,2 ml de agua seguido de 6-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,117 g, 0,417 mmol) y acetato potásico (0,082 g, 0,834 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min y después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,064 g, 0,056 mmol). La solución resultante se desgasificó durante otros 10 min. El tubo de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 1 h en un microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con dioxano. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar los productos deseados en forma de una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron por SFC.

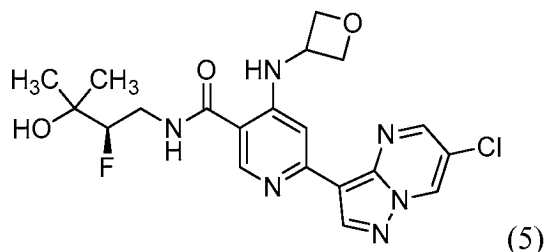
Ejemplo 3 (Isómero 1) LCMS m/z 477,2 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,68-9,64 (m, 1H), 8,85-8,79 (m, 2H), 8,73-8,63 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,46-4,28 (m, 1H), 3,91-3,73 (m, 1H), 3,71-3,54 (m, 2H), 3,47-3,36 (m, 1H), 2,01 (dd, $J=8,8, 4,3$ Hz, 1H), 1,79-1,54 (m, 3H), 1,18 (dd, $J=5,8, 1,3$ Hz, 6H); Tr de HPLC 7,17 min, condiciones B.

Ejemplo 4 (Isómero 2) LCMS m/z 477,2 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,67 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,84-8,79

(m, 2H), 8,76-8,65 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,46-4,27 (m, 1H), 3,91-3,72 (m, 2H), 3,72-3,53 (m, 4H), 3,47-3,36 (m, 2H), 2,00 (dd, $J=8,8, 4,3$ Hz, 1H), 1,78-1,53 (m, 3H), 1,18 (dd, $J=6,0, 1,0$ Hz, 6H); Tr de HPLC 5,55 min, condiciones A.

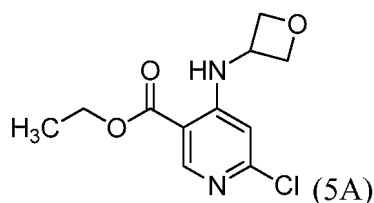
5 Ejemplo 5

(R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida



10

Intermedio 5A: 6-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinato de etilo

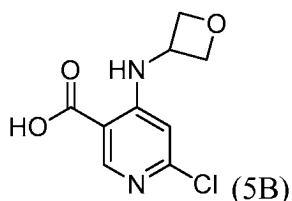


15 Se transfirió 4,6-dicloronicotinato de etilo (3,91 g, 17,79 mmol) a un tubo cerrado herméticamente y se añadieron DMA (10 ml), oxetan-3-amina (1,3 g, 17,79 mmol) y DIPEA (12,43 ml, 71,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 25 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (100 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 15 %:éter de pet.) para proporcionar 6-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinato de etilo (2,4 g, 44 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56-8,60 (m, 1H) 8,45 (d, $J=5,52$ Hz, 1H) 6,63 (s, 1H) 4,87-4,93 (m, 2H) 4,77-4,87 (m, 1H) 4,46-4,52 (m, 2H) 4,34 (c, $J=7,03$ Hz, 2H) 1,30-1,37 (m, 3H).

20

Intermedio 5B: Ácido 6-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)nicotínico

25

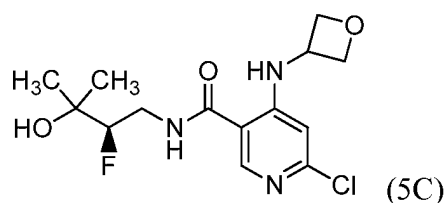


A una solución en agitación de 6-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinato de etilo (2,35 g, 9,16 mmol) en una mezcla de THF (10 ml), etanol (4 ml) y agua (4 ml) se le añadió LiOH (0,658 g, 27,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en agua (5 ml) y se acidificó a pH 4 usando solución acuosa saturada de ácido cítrico. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron para proporcionar ácido 6-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)nicotínico (1,9 g, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (s a, 1H) 8,53 (s, 1H) 6,56 (s, 1H) 4,87-4,93 (m, 2H) 4,75-4,84 (m, 1H) 4,43-4,49 (m, 2H).

30

35

Intermedio 5C: (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida



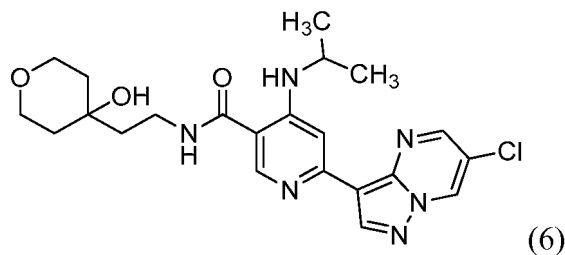
A una solución en agitación de ácido 6-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)nicotínico (0,6 g, 2,62 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añadió DIPEA (2,292 ml, 13,12 mmol), HATU (1,996 g, 5,25 mmol) y (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0,318 g, 2,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 3,5 %:cloroformo) para proporcionar (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (0,6 g, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS *m/z* 332 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (d, *J*=6,53 Hz, 1H) 8,83 (t, *J*=5,52 Hz, 1H) 8,43 (s, 1H) 6,52 (s, 1H) 4,86-4,92 (m, 2H) 4,83 (s, 1H) 4,71-4,77 (m, 1H) 4,27-4,46 (m, 3H) 3,63-3,79 (m, 1H) 3,34-3,45 (m, 1H) 1,17 (dd, *J*=5,52, 1,51 Hz, 6H).

Ejemplo 5:

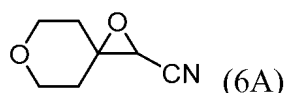
(R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (0,07 g, 0,211 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (4 ml) y 0,2 ml de agua. Se añadió 6-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,088 g, 0,316 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 min seguido de la adición de acetato potásico (0,062 g, 0,633 mmol) y paladio tetraquis (0,049 g, 0,042 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min más y se calentó a 100 °C durante 2 horas en un microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH al 10 %\DCM (100 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 3,5 %:cloroformo) para proporcionar (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (0,0046 g, 5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS *m/z* 449,2 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,68 (d, *J*=2,01 Hz, 1H) 8,88 (d, *J*=2,01 Hz, 1H) 8,79-8,82 (m, 2H) 8,74 (t, *J*=5,52 Hz, 1H) 8,70 (s, 1H) 7,44 (s, 1H) 4,99 (t, *J*=6,78 Hz, 2H) 4,84 (s, 1H) 4,70-4,77 (m, 1H) 4,53 (t, *J*=6,53 Hz, 2H) 4,30-4,47 (m, 1H) 3,66-3,82 (m, 1H) 3,36-3,48 (m, 1H) 1,16-1,21 (m, 6H); Tr de HPLC 5,58 min, condiciones B.

Ejemplo 6

N-(2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-4-(isopropilamino)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)nicotinamida

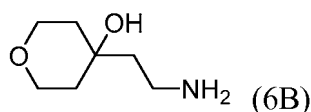


Intermedio 6A: 1,6-dioxaespiro[2.5]octan-2-carbonitrilo



A una mezcla de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,5 g, 25 mmol) y 2-cloroacetronitrilo (1,89 g, 25 mmol) se le añadió una solución de *tert*-butóxido de potasio en *tert*-butanol (1,0 M, 25 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10-60 %/éter de pet.) para proporcionar 1,6-dioxaespiro[2.5]octan-2-carbonitrilo (2,9 g, 83 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,95-3,80 (m, 4H), 3,35 (s, 1H), 2,18-2,01 (m, 1H), 1,96-1,76 (m, 2H), 1,67-1,50 (m, 1H).

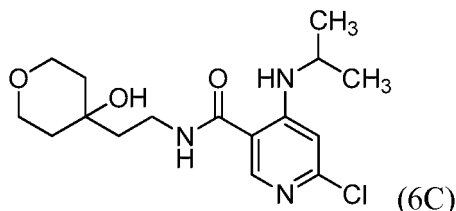
Intermedio 6B: 4-(2-aminoetil)tetrahydro-2H-piran-4-ol



Una mezcla de 1,6-dioxaespiro[2.5]octan-2-carbonitrilo (3,0 g, 22 mmol) y Pd al 10 % sobre C (0,3 g) en metanol (40 ml) se agitó durante 2 h en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (50 ml). La solución se añadió gota a gota a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (1,6 g, 43 mmol) y THF (100 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura de reflujo. Después

de enfriar hasta 0 °C, se añadieron Na₂SO₄·10H₂O (16 g) y KF (2,5 g) y la mezcla se agitó durante una noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se acidificó con HCl 4 N en 1,4-dioxano. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se cristalizó en etanol-éter. El precipitado se filtró para proporcionar 4-(2-aminoetil)tetrahydro-2H-piran-4-ol (2,1 g, 67 % de rendimiento) en forma de la sal de HCl. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,94-3,65 (m, 6H), 2,57 (s, 2H), 1,95-1,51 (m, 6H).

Intermedio 6C: 6-cloro-N-(2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



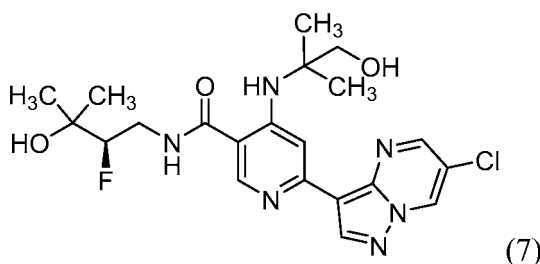
10 A una solución de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (0,1 g, 0,47 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió HOBT (0,7 g, 0,51 mmol) y EDC (0,1 g, 0,51 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A esta mezcla se le añadió después clorhidrato de 4-(2-aminoetil)tetrahydro-2H-piran-4-ol (0,09 g, 0,49 mmol) y DIPEA (0,17 ml, 0,978 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, después se inactivó con agua, se agitó y se filtró para dar 6-cloro-N-(2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (67 mg, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó sin purificación.

Ejemplo 6:

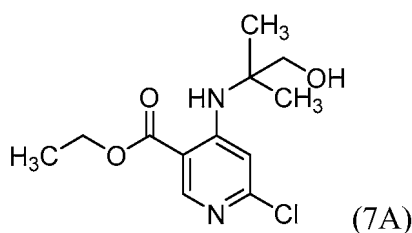
20 A una solución de 6-cloro-N-(2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (10 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió 6-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (9,0 mg, 0,032 mmol), solución acuosa 2 M de K₃PO₄ (0,044 ml, 0,088 mmol) y PdCl₂(dppf) (2,14 mg, 2,9 μmol). La mezcla se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 4 h. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 25 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 5-55 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 55 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Este procedimiento proporcionó N-(2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-4-(isopropilamino)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)nicotinamida (0,6 mg, 4,5 % de rendimiento) en forma de una sal TFA. LCMS *m/z* 460,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,65 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,88-8,75 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,44-3,27 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,60-1,41 (m, 4H), 1,33-1,18 (m, 6H); Tr de HPLC 1,57 min, condiciones F.

Ejemplo 7

35 (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)nicotinamida

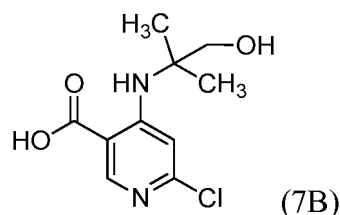


40 Intermedio 7A: 6-cloro-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)nicotinato de etilo



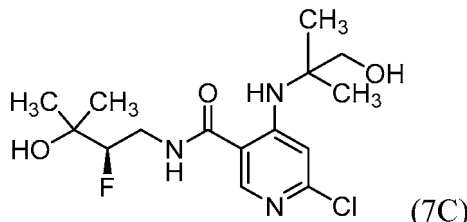
A una solución en agitación de 4,6-dicloronicotinato de etilo (2,5 g, 11,36 mmol) en DMA (12,5 ml) se le añadió DIPEA (5,95 ml, 34,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió 2-amino-2-metilpropan-1-ol (1,114 g, 12,50 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a 25 °C, seguido de 16 h a 85 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), seguido de solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 50 %/éter de pet.) para proporcionar 6-cloro-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)nicotinato de etilo (2,1 g, 68 % de rendimiento). LCMS *m/z* 273,1 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,27 (t, *J*=5,3 Hz, 1H), 4,29 (c, *J*=7,2 Hz, 2H), 3,43 (d, *J*=5,0 Hz, 2H), 1,37-1,25 (m, 9H).

Intermedio 7B: Ácido 6-cloro-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)nicotínico



A una solución en agitación de 6-cloro-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino) nicotinato de etilo (600 mg, 2,200 mmol) en etanol (12 ml) y agua (6 ml) se le añadió LiOH (79 mg, 3,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en agua (5 ml), se acidificó con HCl 1,5 N (pH 5) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar ácido 6-cloro-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)nicotínico (450 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS *m/z* 245 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,66-12,92 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,35-5,05 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 1,42-1,17 (m, 6H).

Intermedio 7C: (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)nicotinamida



A una solución en agitación de ácido 6-cloro-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino) nicotínico (500 mg, 2,044 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió DIPEA (1,785 ml, 10,22 mmol) y HATU (1554 mg, 4,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (272 mg, 2,248 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ y agua seguido de solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 60 %/éter de pet.) para proporcionar (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)nicotinamida (300 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS *m/z* 348,1 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,72 (t, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,17 (t, *J*=5,3 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,44-4,21 (m, 1H), 3,76-3,56 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 3H), 1,35-1,25 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 6H).

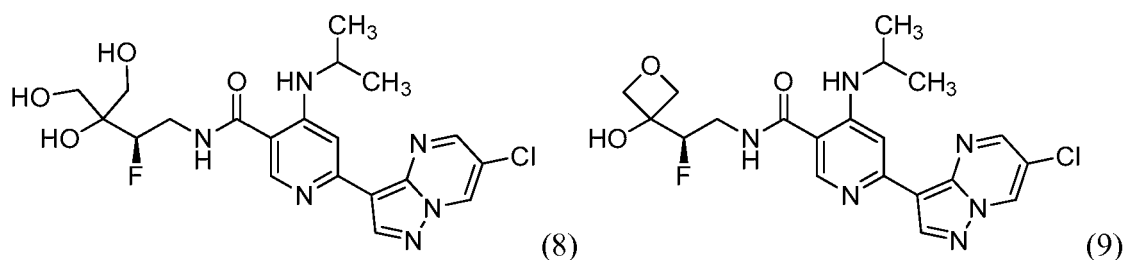
Ejemplo 7:

A una solución en agitación de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)nicotinamida (50 mg, 0,144 mmol) y 6-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (60,3 mg, 0,216 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml)/agua (0,5 ml) se le añadió acetato potásico (42,3 mg, 0,431 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y se añadió Pd(PPh₃)₄ (33,2 mg, 0,029 mmol). La mezcla se desgasificó durante otros 10 min y después se calentó a 100 °C durante 2 h en un microondas. La mezcla de reacción se enfrió después a 25 °C y se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en MeOH al 10 %/CHCl₃ y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío. El material bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Waters Xbridge C18, 19x150 mm, 5 μm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19x10 mm, 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 5-35 % de B durante 25 minutos, seguido de una parada de 10

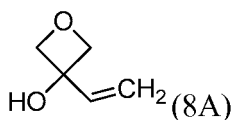
minutos al 35 % de B y una parada de 5 minutos al 100 % de B; Velocidad:15 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y secaron usando un evaporador centrífugo Genevac. Este procedimiento proporcionó (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)nicotinamida (13,7 mg, 19 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z 465,1 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,68 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,87-8,77 (m, 3H), 8,64-8,54 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 5,12 (t, $J=5,0$ Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,49-4,25 (m, 1H), 3,73 (s a, 1H), 3,50 (d, $J=5,0$ Hz, 2H), 3,45-3,36 (m, 1H), 1,42 (s, 6H), 1,18 (dd, $J=5,8, 1,3$ Hz, 6H); Tr de HPLC 1,17 min, condiciones C.

Ejemplos 8 y 9

6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida y 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3,4-dihidroxi-3-(hidroximetil)butil)-4-(isopropilamino)nicotinamida

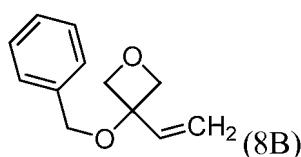


Intermedio 8A: 3-viniloxetan-3-ol



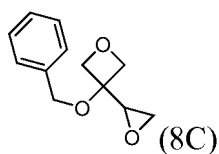
En un matraz seco, en atmósfera de nitrógeno, una solución en agitación de oxetan-3-ona (2,1 g, 29,1 mmol) en THF anhidro (100 ml) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF) (50 ml, 50,0 mmol) a una velocidad que mantuviera una temperatura interna inferior a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro de amonio saturado (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo 4X con éter dietílico (75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-viniloxetan-3-ol (2,66 g, 91 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó tal cual en la etapa siguiente. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 6,31 (dd, $J=17,4, 10,8$ Hz, 1H), 5,44 (dd, $J=17,4, 0,7$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J=10,8, 0,7$ Hz, 1H), 4,70 (c, $J=7,0$ Hz, 4H), 2,31 (s, 1H).

Intermedio 8B: 3-(benciloxi)-3-viniloxetano



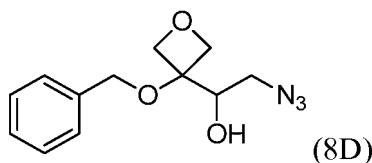
Una solución en agitación de 3-viniloxetan-3-ol (1,0 g, 9,99 mmol) en THF anhidro (50 ml) se enfrió a 5 °C y se trató con hidróxido sódico (al 60 % en aceite mineral) (0,799 g, 19,98 mmol). La mezcla se agitó a 5 °C durante 1 hora, después se trató con bromuro de bencilo (2,495 ml, 20,98 mmol) y yoduro de tetrabutil amonio (0,369 g, 0,999 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas, punto en el cual se juzgó que se había completado mediante TLC (3:1 de hexanos/acetato de etilo; UV/KMnO $_4$). Aproximadamente la mitad del THF se evaporó mediante un evaporador rotatorio y la solución restante se vertió en cloruro de amonio saturado. La mezcla turbia se extrajo tres veces con éter dietílico, después las fases de éter combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 80 g, eluyendo a 60 ml/min con del 5 % al 25 % de acetona/hexanos sobre 10 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron al vacío para producir 3-(benciloxi)-3-viniloxetano (1,58 g, 83 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,45-7,29 (m, 5H), 6,14 (dd, $J=17,6, 10,8$ Hz, 1H), 5,54 (dd, $J=17,6, 0,7$ Hz, 1H), 5,49 (dd, $J=10,9, 0,8$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,65 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 4,42 (s, 2H).

Intermedio 8C: 3-(benciloxi)-3-(oxiran-2-il)oxetano



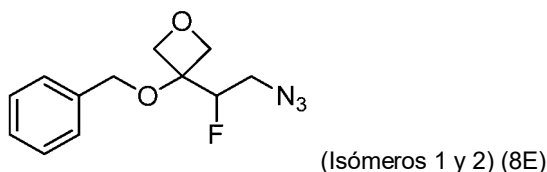
Una solución en agitación de 3-(benciloxi)-3-viniloxetano (3,13 g, 16,45 mmol) en diclorometano (50 ml) se enfrió a 5 °C y se trató con mCPBA (8,11 g, 36,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió después a temperatura ambiente y se agitó durante 42 horas, punto en el que se juzgó que se había completado mediante LCMS. La mezcla se enfrió a 5 °C y se trató con bisulfito sódico semisaturado (150 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, después la mayoría del DCM se evaporó mediante un evaporador rotatorio. La mezcla heterogénea resultante se extrajo 3X con acetato de etilo (30 ml), después las fases orgánicas combinadas se lavaron 3X con una solución de saturada de bicarbonato sódico y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir 3-(benciloxi)-3-(oxiran-2-il)oxetano (3,32 g, 98 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,45-7,30 (m, 5H), 4,75 (d, J=6,6 Hz, 1H), 4,68 (d, J=6,6 Hz, 1H), 4,66 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,48 (d, J=6,6 Hz, 1H), 4,40 (d, J=7,3 Hz, 1H), 3,35 (dd, J=3,6, 2,8 Hz, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,94-2,90 (m, 1H).

Intermedio 8D: 2-azido-1-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etanol



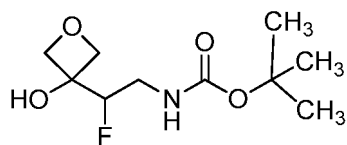
Una mezcla de 3-(benciloxi)-3-(oxiran-2-il)oxetano (3,7 g, 17,94 mmol) y azida sódica (1,749 g, 26,9 mmol) en acetona/agua (1:1) (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mayoría de la acetona se evaporó y el resto de la mezcla de reacción se trató con cloruro de amonio saturado (20 ml). La solución turbia se extrajo tres veces con diclorometano (30 ml) y las fases acuosas combinadas se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió por MPLC sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo a 40 ml/min con un gradiente del 5 % al 50 % de cloruro de metileno/hexanos sobre 12 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron al vacío para producir 2-azido-1-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etanol (2,31 g, 52 % de rendimiento) en forma de un aceite de color ámbar. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,45-7,31 (m, 5H), 4,94-4,81 (m, 4H), 4,79 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 2H), 2,38 (d, J=6,6 Hz, 1H).

Intermedio 8E: 3-(2-azido-1-fluoroetil)-3-(benciloxi)oxetano



Una solución en agitación de 2-azido-1-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etanol (1,2 g, 4,81 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con trifluoruro de dietilaminoazufre (1,209 ml, 9,15 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 42 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de carbonato de sodio, enfriada con hielo, en agitación (200 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió por MPLC sobre una columna de gel de sílice de 80 g, eluyendo a 60 ml/min con un gradiente del 5 % al 30 % de acetona/hexanos sobre 10 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron al vacío para producir 3-(2-azido-1-fluoroetil)-3-(benciloxi)oxetano (0,65 g, 54 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,46-7,31 (m, 5H), 5,04-4,82 (m, 5H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,63 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,70 (ddd, J=19,6, 13,6, 7,0 Hz, 1H), 3,58-3,43 (m, 1H). Los enantiómeros se resolvieron por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando las condiciones siguientes: Instrumento: Thar Preparative SFC-350; Columna: Chiralpak AD (5x25 cm, 5 μm); presión BPR: 10 MPa (100 bar); Temperatura: 30 °C; Velocidad: 270 ml/min; Fase móvil: CO₂/MeOH (87/13); Longitud de onda del detector: 212 nm; Programa de separación: Inyección de secuencia; Inyección: 0,90 ml con un tiempo de ciclo de 3,25 min. La separación proporcionó: Primer isómero de elución: 3-(2-azido-1-fluoroetil)-3-(benciloxi)oxetano, Isómero 1 (0,25 g, 77 % de rendimiento); Segundo isómero de elución: 3-(2-azido-1-fluoroetil)-3-(benciloxi)oxetano, Isómero 2 (0,19 g, 53 % de rendimiento).

Intermedio 8F: (2-fluoro-2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)carbamato de *terc*-butilo



(Isómero 2) (8F)

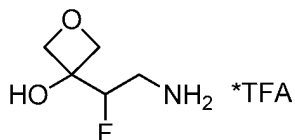
5

Se cargó una botella Parr con hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (100 mg, 0,142 mmol) en atmósfera de nitrógeno y el catalizador se humedeció con metanol. El recipiente se cargó con una solución de 3-(2-azido-1-fluoroetil)-3-(benciloxi)oxetano, Isómero 2 (122 mg, 0,486 mmol) en metanol (5 ml) y BOC-anhídrido (0,135 ml, 0,583 mmol), y la mezcla se desgasificó vaciando el recipiente tres veces al vacío y volviendo a presurizar con nitrógeno. La mezcla se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) durante 9 horas, punto en el que se juzgó que se había completado la reacción mediante LCMS. El catalizador se retiró por filtración y se aclaró a fondo con metanol. El filtrado combinado y los aclarados se concentraron al vacío para producir (2-fluoro-2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)carbamato de *terc*-butilo, isómero 2 (135 mg) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo, que se usó tal cual en la etapa siguiente. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo -d) δ 4,96 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 4,89 (d, J=5,7 Hz, 1H), 4,76-4,67 (m, 2H), 4,66-4,48 (m, 3H), 3,77-3,58 (m, 1H), 3,45 (tdd, J=15,8, 6,2, 4,2 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

10

15

Intermedio 8G: 3-(2-amino-1-fluoroetil)oxetan-3-ol, TFA



20

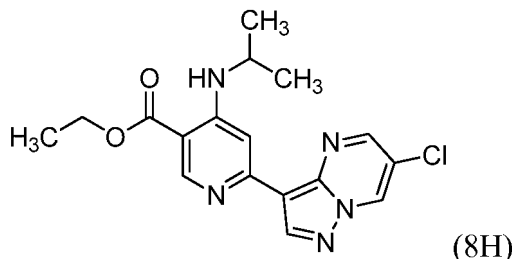
(Isómero 2)

Una solución de (2-fluoro-2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)carbamato de *terc*-butilo, isómero 2 (0,6 g, 2,55 mmol) en cloruro de metileno anhidro (3 ml) se enfrió a 5 °C y se trató con TFA (3 ml, 38,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, punto en el que se juzgó que se había completado mediante TLC. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se concentró una vez con 1:1 DCM/tolueno (10 ml), después dos veces con DCM (10 ml) para eliminar el resto de TFA. El residuo se secó al vacío durante 3 horas para producir 3-(2-amino-1-fluoroetil)oxetan-3-ol, isómero 2, TFA (0,66 g) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 5,11-4,94 (m, 1H), 4,75 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,66-4,58 (m, 3H), 3,30-3,23 (m, 1H).

25

30

Intermedio 8H: 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo



(8H)

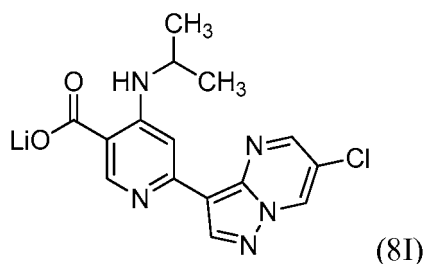
35

En un vial de vidrio de paredes gruesas, una mezcla de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (109 mg, 0,449 mmol), 6-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (251 mg, 0,898 mmol), fosfato potásico 2 M (ac.) (0,988 ml, 1,976 mmol) y dioxano (3 ml) se desgasificó con burbujeando nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió PdCl₂(dppf) (32,9 mg, 0,045 mmol), la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos y el vial se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 3 horas, punto en el que se juzgó que se había completado mediante LCMS. La mayoría del dioxano se evaporó de la mezcla y el resto se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La mezcla se filtró a través de un papel filtro de fibra de vidrio y el filtrado se lavó 3X con bicarbonato sódico saturado, una vez con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente del 1 % al 10 % de metanol/cloruro de metileno). Este procedimiento proporcionó 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (95 mg, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color ámbar. LCMS *m/z* 360,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,96 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,77 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,58 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,35 (c, J=7,2 Hz, 2H), 3,93 (dd, J=13,2, 6,4 Hz, 1H), 1,42-1,37 (m, 3H), 1,36 (d, J=6,4 Hz, 6H).

40

45

Intermedio 8I: 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinato de litio



5 Una suspensión de 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (95 mg, 0,264 mmol) en metanol/THF/agua (2:2:1) (5 ml) se trató con hidróxido de litio (14 mg, 0,585 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 8 horas. Se juzgó que se había completado la reacción mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se concentró dos veces con isopropanol para eliminar el resto del agua para
10 proporcionar 6-(6-cloropirazolo[1,5-a] pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinato de litio. Este producto se usó tal cual en la siguiente etapa. LCMS m/z 332,3 (M+H)⁺.

Ejemplos 8 y 9:

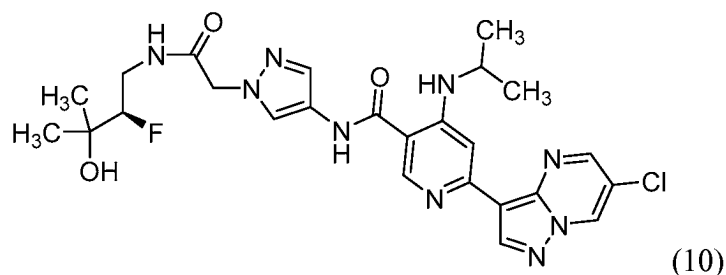
15 Una mezcla en agitación de 3-(2-amino-1-fluoroetil)oxetan-3-ol, isómero 2, TFA (26,9 mg, 0,108 mmol), 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinato de litio (28 mg, 0,083 mmol) y trietilamina (0,046 ml, 0,332 mmol) en DMF (2 ml) se trató con BOP (55,0 mg, 0,124 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, punto en el que se juzgó que se había completado mediante LCMS. Se detectaron dos
20 productos. La mezcla de reacción se filtró y los productos se aislaron por HPLC usando las condiciones siguientes.

EJEMPLO 8: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 0-40 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 40 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El
25 material se purificó otra vez mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-55 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 55 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3,4-dihidroxi-3-(hidroximetil)butil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (2,5 mg, 6 % de rendimiento). LCMS m/z 467,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,66 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,85-8,79 (m, 2H), 8,66 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49 (d, *J*=6,7 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,79-4,62 (m, 2H), 3,88-3,29 (m, 4H), 1,27 (d, *J*=6,1 Hz, 6H); Tr de HPLC 1,21 min, condiciones E.

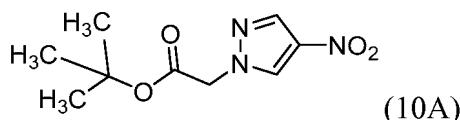
35 EJEMPLO 9: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 0-40 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 40 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó otra vez mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19
40 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-65 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (4,9 mg, 13 % de rendimiento). LCMS m/z 449,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,55-9,44 (m, 1H), 9,33-9,27 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,00-4,64 (m, 1H), 4,61 (d, *J*=6,7 Hz, 1H), 4,56-4,43 (m, 3H), 4,09-3,95 (m, 1H), 3,79-3,38 (m, 2H), 2,86-2,78 (m, 1H), 1,33 (d, *J*=6,1 Hz, 6H); Tr de HPLC 1,35 min, condiciones E.

Ejemplo 10

50 (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(1-(2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida

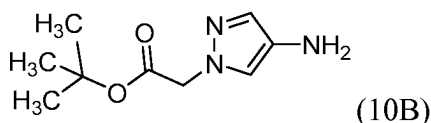


Intermedio 10A: 2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)acetato de *tert*-butilo



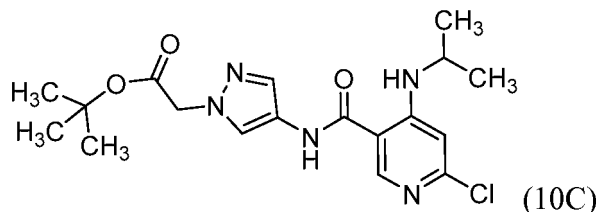
A una solución en agitación de KOH (9,9 g, 177 mmol) en agua (75 ml) se le añadió una solución de 4-nitro-1H-pirazol (10 g, 88 mmol) en acetona (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 2-bromoacetato de *tert*-butilo (17,3 g, 88 mmol) en acetona (40 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La acetona se eliminó al vacío y la fase acuosa se acidificó a pH 4-5. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 20 %/éter de pet.) para proporcionar 2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (13,8 g, 65 % de rendimiento) en forma de cristales incoloros. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,87 (s, 1H) 8,30 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 1,43 (s, 9H).

Intermedio 10B: 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)acetato de *tert*-butilo



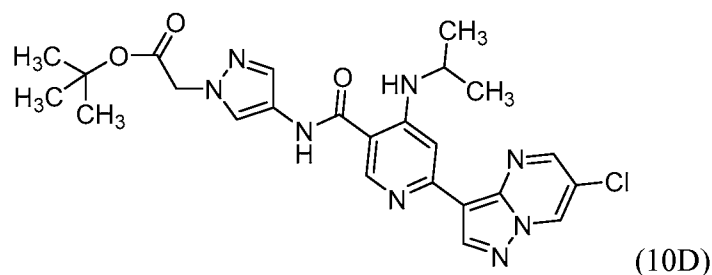
A una solución de 2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (5 g, 22 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió Pd/C (1,2 g, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (5 kg) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (4 g, 54 % de rendimiento) que se usó tal cual en la reacción siguiente. LCMS *m/z* 198 (M+H).

Intermedio 10C: 2-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-1H-pirazol-1-il)acetato de *tert*-butilo



Un matraz se cargó con ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (2 g, 9,3 mmol), 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (1,8 g, 9,3 mmol) y DMF (50 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadió HATU (7,1 g, 18,6 mmol) y DIPEA (4,9 ml, 28 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se extrajo con EtOAc (50 ml). El extracto orgánico se lavó con NaHCO₃ al 10 %, agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10 %/hexano) para proporcionar 2-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-1H-pirazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (3,1 g, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10,53 (s, 1H) 8,48 (s, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,83-3,76 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,19-1,17 (m, 6H).

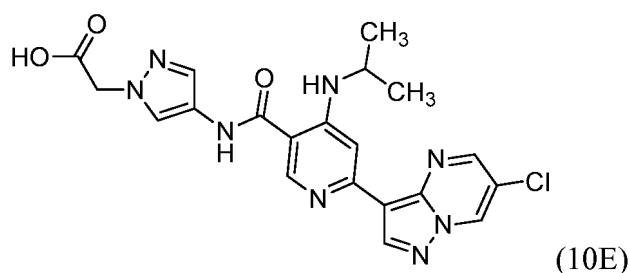
Intermedio 10D: 2-(4-(6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-1H-pirazol-1-il)acetato de *tert*-butilo



5 A una solución de 2-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-1H-pirazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (1 g, 2,54 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió 0,2 ml de agua seguido de 6-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (1,065 g, 3,81 mmol) y acetato potásico (0,748 g, 7,62 mmol). La solución se desgasificó durante 10 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,587 g, 0,508 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se desgasificó durante otros 15 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 2 horas en un microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH al 10 %\DCM (100 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo en bruto. El residuo se purificó por

10 cromatografía en columna para proporcionar 2-(4-(6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-1H-pirazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,8 g, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS *m/z* 511,2 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,45 (s, 1H), 9,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,86-8,81 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,82 (dd, *J*=13,3, 6,3 Hz, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,47-1,43 (m, 9H), 1,30 (d, *J*=6,5 Hz, 6H).

15 Intermedio 10E: Ácido 2-(4-(6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-1H-pirazol-1-il)acético



20 A una solución en agitación de 2-(4-(6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-1H-pirazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,8 g, 1,566 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1,206 ml, 15,66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 25 °C. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto. El residuo se trituró con éter de pet. para proporcionar ácido 2-(4-(6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-1H-pirazol-1-il)acético (0,65 g, 77 % de rendimiento). LCMS *m/z* 455,0 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,06 (s, 1H), 10,92 (s a, 1H), 9,88 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 9,25 (s a, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,02 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,57-7,42 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,05 (dd, *J*=12,8, 6,8 Hz, 1H), 1,36 (d, *J*=6,5 Hz, 6H).

30 Ejemplo 10:

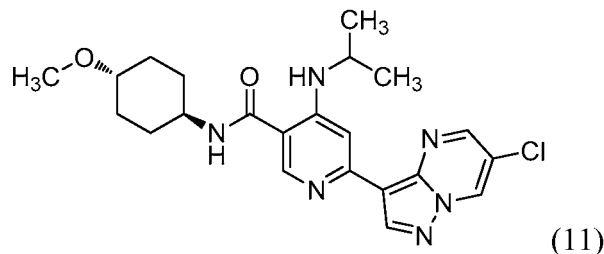
A una solución en agitación de ácido 2-(4-(6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-1H-pirazol-1-il)acético (0,05 g, 0,110 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió DIPEA (0,019 ml, 0,110 mmol) seguido de HATU (0,042 g, 0,110 mmol) y (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0,013 g, 0,110 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo en bruto. El material bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Waters Xbridge C18, 19x150 mm, 5 μm; Columna de protección: Waters Xbridge C18, 19x10 mm, 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: 10-35 % de B durante 25 minutos, seguido de una parada de 10 minutos al 35 % de B y una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 15 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron usando un evaporador centrífugo Genevac. Este procedimiento proporcionó (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(1-(2-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (0,019 g, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS *m/z* 558,1 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,12 (dd, *J*=6,78, 1,25 Hz, 6H) 1,34 (d, *J*=6,52 Hz, 6H) 3,10-3,26 (m, 2H) 3,52-3,71 (m, 1H) 4,02 (d, *J*=6,53 Hz, 1H) 4,10-4,29 (m, 1H) 4,84 (s, 2H) 7,59-7,65 (m, 1H) 7,80 (s, 1H) 8,07-8,13 (m, 1H) 8,33 (t, *J*=5,52 Hz, 1H) 8,72 (s, 1H) 9,00 (d, *J*=1,76 Hz, 1H) 9,06 (s, 1H) 9,85 (s, 1H) 10,85 (s a, 1H) 13,60 (s a, 1H); Tr de HPLC 1,443 min, condiciones C.

45

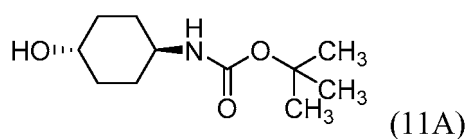
Ejemplo 11

6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-((1R,4R)-4-metoxiciclohexil)nicotinamida

5

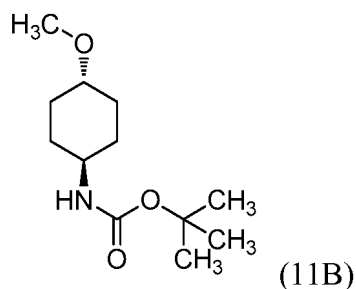
Intermedio 11A: ((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

10



A una solución de (1R,4R)-4-aminociclohexanol (1,0 g, 8,68 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de bicarbonato sódico (1,459 g, 17,37 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,217 ml, 9,55 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10 %/éter de pet.) para proporcionar ((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,5 g, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS *m/z* 160,2 (M-tBu); RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 6,48 (s, 1H), 3,46-3,54 (m, 1H), 3,31-3,33 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 4H), 1,40-1,43 (m, 9H), 1,18-1,30 (m, 4H).

20

Intermedio 11B: ((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

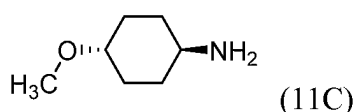
25

Se disolvió ((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,4 g, 1,858 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (0,067 g, 2,79 mmol) en porciones. Después de agitar durante 5 minutos, se añadió MeI (0,116 ml, 1,858 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10 %/éter de pet.) para proporcionar ((1R,4R)-4-metoxiciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,32 g, 75 % de rendimiento) en forma de un jarabe incoloro. LCMS *m/z* 230,2 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,38 (s, 1H), 3,45-3,46 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,10-3,16 (m, 1H), 2,03-2,06 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,10-1,46 (m, 4H).

30

35

Intermedio 11C: (1r,4r)-4-metoxiciclohexanamina



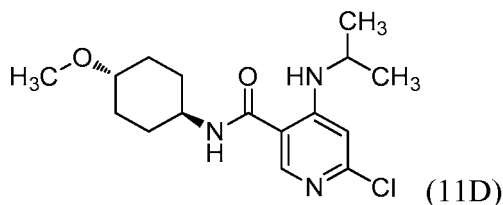
40

Se añadió ((1R,4R)-4-metoxiciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,4 g, 1,744 mmol) a una solución de HCl 4 M (0,436 ml, 1,744 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar (1R,4R)-4-metoxiciclohexanamina HCl (0,2 g, 89 % de rendimiento)

en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 3,19-3,30 (m, 1H), 2,97-3,06 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,16-2,18 (m, 4H), 1,37-1,51 (m, 4H).

Intermedio 11D: 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-((1R,4r)-4-metoxiciclohexil)nicotinamida

5



A una solución de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (0,3 g, 1,398 mmol) en DMF (5,0 ml), se le añadió (1R,4R)-4-metoxiciclohexanamina (0,181 g, 1,398 mmol), HATU (0,531 g, 1,398 mmol) y trietilamina (0,205 ml, 1,468 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto obtenido se extrajo en acetato de etilo (15 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (5 ml), NaHCO₃ al 10 % (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (metanol al 3%/cloroformo) para proporcionar 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)nicotinamida (0,45 g, 66 % de rendimiento). LCMS *m/z* 326,1 (M+H).

15

Ejemplo 11:

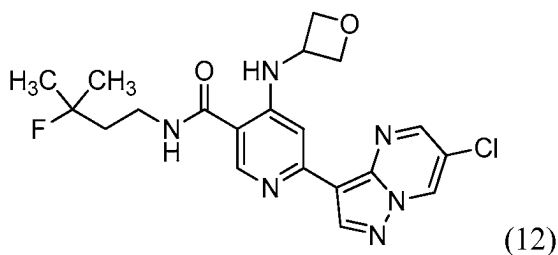
Se cargó un recipiente de microondas con 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-((1R,4R)-4-metoxiciclohexil)nicotinamida (0,1 g, 0,307 mmol), ácido (6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)borónico (0,091 g, 0,460 mmol) y 1,4-dioxano (5,0 ml). A esta mezcla se le añadió acetato potásico (0,090 g, 0,921 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,071 g, 0,061 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min más. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h en un microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite que se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5%/CHCl₃) para proporcionar 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-((1R,4R)-4-metoxiciclohexil)nicotinamida (21 mg, 15 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS *m/z* 443,2 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 1,13-1,25 (m, 4H), 1,29-1,39 (m, 8H), 1,45-1,49 (m, 2H), 1,93-2,07 (m, 2H), 2,13-2,16 (m, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 4,07-4,14 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,48 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H); Tr de HPLC 6,885 min, condiciones A.

20

25

Ejemplo 12

6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-fluoro-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida



35

Una solución de 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (20 mg, 0,046 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a -78 °C. A esta solución se le añadió DAST (0,012 ml, 0,093 mmol). Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-60 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Este procedimiento proporcionó 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-fluoro-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (1,9 mg, 9 % de rendimiento). LCMS *m/z* 433,2 (M+H); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,71 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 9,04 (s a, 2H), 8,90 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,70 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,98 (t, *J*=6,7 Hz, 2H), 4,80-4,72 (m, 1H), 4,54 (t, *J*=6,2 Hz, 2H), 3,47-3,30 (m, 1H), 1,90 (dt, *J*=19,8, 7,8 Hz, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); Tr de HPLC 1,31 min, condiciones F.

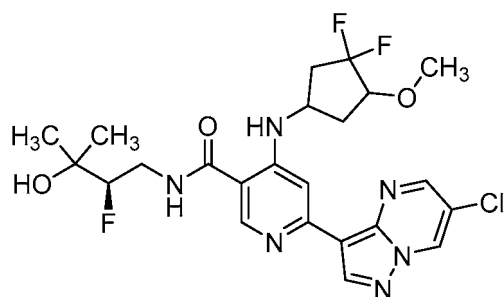
40

45

Ejemplos 13 y 14

50

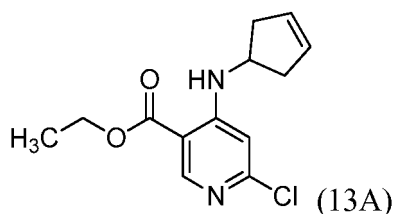
6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((3,3-difluoro-4-metoxiciclopentil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida



(13 y 14)

5

Intermedio 13A: 6-cloro-4-(ciclopent-3-en-1-ilamino)nicotinato de etilo

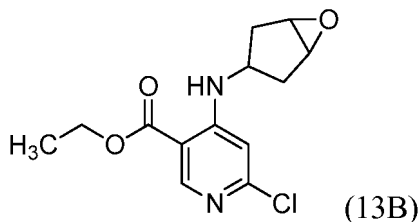


(13A)

- 10 A una solución en agitación de 4,6-dicloronicotinato de etilo (2,2 g, 10,00 mmol) en DMA (20 ml) se le añadió ciclopent-3-enamina (0,914 g, 11,00 mmol) y DIPEA (5,24 ml, 30,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 15 %/éter de pet.) para proporcionar 6-cloro-4-(ciclopent-3-en-1-ilamino)nicotinato (0,2 g, 7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS *m/z* 267 (M+H).

15

Intermedio 13B: 4-(6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilamino)-6-cloronicotinato de etilo



(13B)

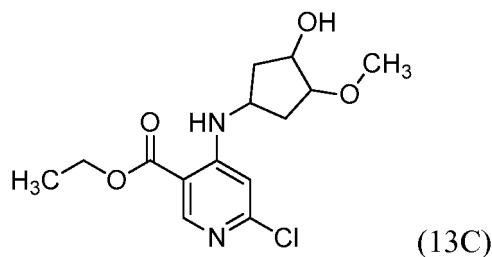
20

- Se disolvió 6-cloro-4-(ciclopent-3-en-1-ilamino)nicotinato de etilo (1,5 g, 5,62 mmol) en DCM (20 ml). A esta solución se le añadió mCPBA (9,70 g, 56,2 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 20 %/éter de pet.) para proporcionar 4-(6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilamino)-6-cloronicotinato de etilo (0,5 g, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS *m/z* 283 (M+H).

25

Intermedio 13C: 6-cloro-4-((3-hidroxi-4-metoxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo

30



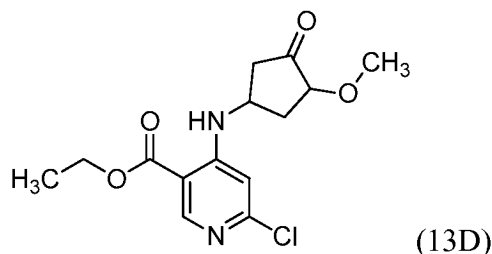
(13C)

Se disolvió 4-(6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilamino)-6-cloronicotinato de etilo (0,3 g, 1,061 mmol) en MeOH (10 ml). A esta solución se le añadió H₂SO₄ (0,057 ml, 1,061 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La

mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 . El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 6-cloro-4-((3-hidroxi-4-metoxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo que se usó tal cual en la reacción siguiente. LCMS m/z 315 (M+H).

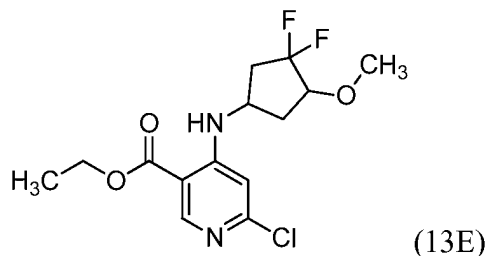
5

Intermedio 13D: 6-cloro-4-((3-metoxi-4-oxociclopentil)amino)nicotinato de etilo



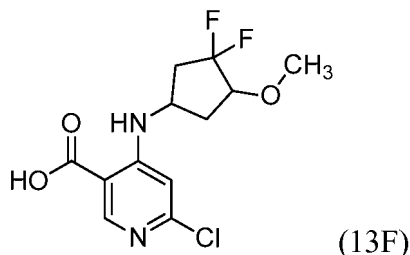
- 10 A una solución en agitación de 6-cloro-4-((3-hidroxi-4-metoxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo (0,23 g, 0,731 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (0,930 g, 2,192 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 . El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Este procedimiento proporcionó 6-cloro-4-((3-metoxi-4-oxociclopentil)amino)nicotinato de etilo que se usó tal cual en la reacción
- 15 siguiente. LCMS m/z 313 (M+H).

Intermedio 13E: 6-cloro-4-((3,3-difluoro-4-metoxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo



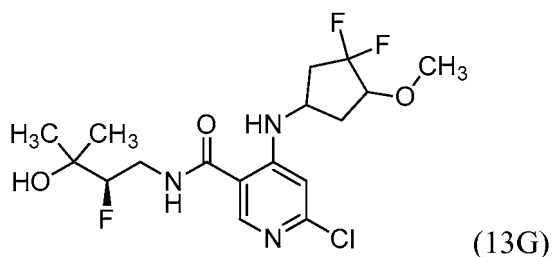
- 20 A una solución de 6-cloro-4-((3-metoxi-4-oxociclopentil)amino)nicotinato de etilo (0,23 g, 0,735 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DAST (0,291 ml, 2,206 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 . El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Este procedimiento proporcionó 6-cloro-4-((3,3-difluoro-4-metoxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo que se usó tal cual en la reacción siguiente. LCMS m/z 335 (M+H).
- 25

Intermedio 13F: Ácido 6-cloro-4-((3,3-difluoro-4-metoxiciclopentil)amino)nicotínico



- 30 Se disolvió 6-cloro-4-((3,3-difluoro-4-metoxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo (0,22 g, 0,657 mmol) en MeOH (10 ml) y agua (2 ml). A esta solución se le añadió LiOH (0,047 g, 1,972 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto obtenido se disolvió en agua y el pH se ajustó a 4. El sólido obtenido se filtró y se secó al vacío. Este procedimiento proporcionó
- 35 ácido 6-cloro-4-((3,3-difluoro-4-metoxiciclopentil)amino)nicotínico en forma de un sólido de color blanquecino que se usó tal cual en la reacción siguiente. LCMS m/z 307 (M+H).

Intermedio 13G: 6-cloro-4-((3,3-difluoro-4-metoxiciclopentil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida



A una solución de ácido 6-cloro-4-((3,3-difluoro-4-metoxiciclopentil)amino)nicotínico (0,15 g, 0,489 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (0,372 g, 0,978 mmol), (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0,119 g, 0,978 mmol) y DIPEA (0,256 ml, 1,467 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (metanol al 5 %/cloroformo) para proporcionar 6-cloro-4-((3,3-difluoro-4-metoxiciclopentil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS m/z 410 (M+H).

10 Ejemplos 13 y 14:

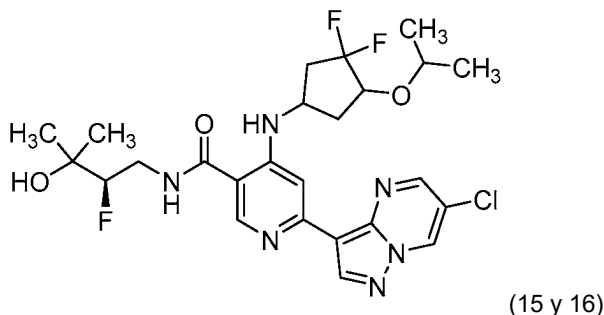
A una solución de 6-cloro-4-((3,3-difluoro-4-metoxiciclopentil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (0,15 g, 0,366 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió 6-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,205 g, 0,732 mmol) y acetato potásico (0,108 g, 1,098 mmol). El vial se desgasificó durante 10 min. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,085 g, 0,073 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min más. Después, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un microondas durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (metanol al 4 %/cloroformo) para proporcionar el producto deseado en forma de una mezcla de diaestereoisómeros de baja pureza (<70 %). La repurificación por HPLC preparativa, seguida de purificación por HPLC preparativa quiral proporcionó los compuestos quirales deseados.

Ejemplo 13: 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((3,3-difluoro-4-metoxiciclopentil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida: LCMS m/z 527,2 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 1,31 (d, *J*=1,51 Hz, 6H) 2,04-2,19 (m, 2H) 2,45-2,53 (m, 1H) 2,76-2,94 (m, 1H) 3,54 (s, 4H) 3,81-4,03 (m, 2H) 4,28-4,41 (m, 1H) 4,47-4,61 (m, 1H) 7,84-7,89 (m, 1H) 8,52-8,61 (m, 1H) 8,74-8,78 (m, 1H) 8,79-8,83 (m, 1H) 9,23-9,34 (m, 1H); Tr de HPLC 8,42 min, condiciones B.

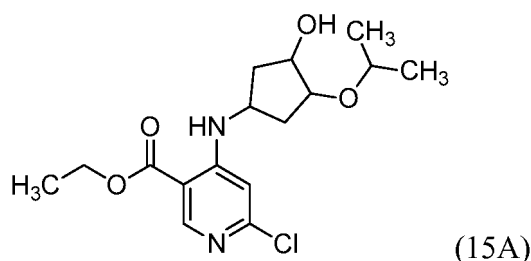
Ejemplo 14: 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((3,3-difluoro-4-metoxiciclopentil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida. LCMS m/z 527,2 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 1,31 (d, *J*=1,51 Hz, 6H) 2,04-2,19 (m, 2H) 2,45-2,53 (m, 1H) 2,76-2,94 (m, 1H) 3,54 (s, 4H) 3,81-4,03 (m, 2H) 4,28-4,41 (m, 1H) 4,47-4,61 (m, 1H) 7,84-7,89 (m, 1H) 8,52-8,61 (m, 1H) 8,74-8,78 (m, 1H) 8,79-8,83 (m, 1H) 9,23-9,34 (m, 1H); Tr de HPLC 8,40 min, condiciones B.

35 Ejemplos 15 y 16

6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((3,3-difluoro-4-isopropoxiciclopentil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida

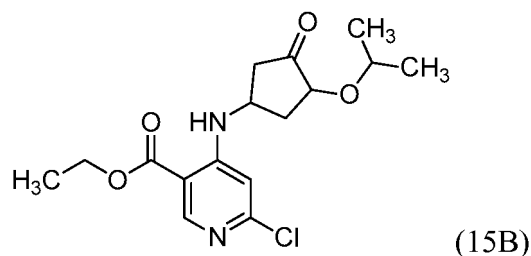


Intermedio 15A: 6-cloro-4-((3-hidroxi-4-isopropoxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo



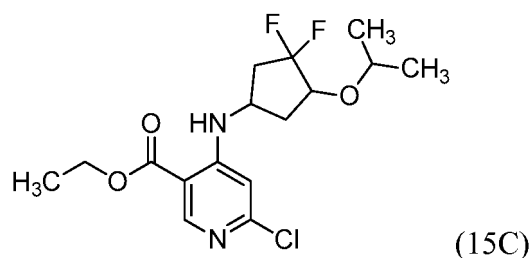
5 Se disolvió 4-(6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilamino)-6-cloronicotinato de etilo (0,5 g, 1,769 mmol) en 2-propanol (20 ml). A esta mezcla se le añadió H₂SO₄ (0,094 ml, 1,769 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Este procedimiento proporcionó 6-cloro-4-((3-hidroxi-4-isopropoxi)ciclopentil)amino)nicotinato de etilo (0,4 g, 66 % de rendimiento), que se usó tal cual en la reacción siguiente. LCMS *m/z* 343 (M+H).

10 Intermedio 15B: 6-cloro-4-((3-isopropoxi-4-oxociclopentil)amino)nicotinato de etilo



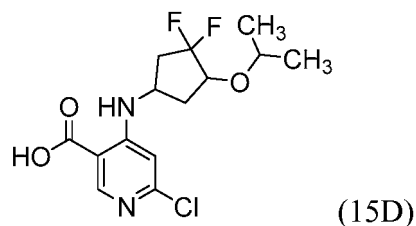
15 A una solución en agitación de 6-cloro-4-((3-hidroxi-4-isopropoxi)ciclopentil)amino)nicotinato de etilo (0,4 g, 1,167 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (1,485 g, 3,50 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Este procedimiento proporcionó 6-cloro-4-((3-isopropoxi-4-oxociclopentil)amino)nicotinato de etilo, que se usó tal cual en la reacción siguiente. LCMS *m/z* 341 (M+H).

20 Intermedio 15C: 6-cloro-4-((3,3-difluoro-4-isopropoxi)ciclopentil)amino)nicotinato de etilo



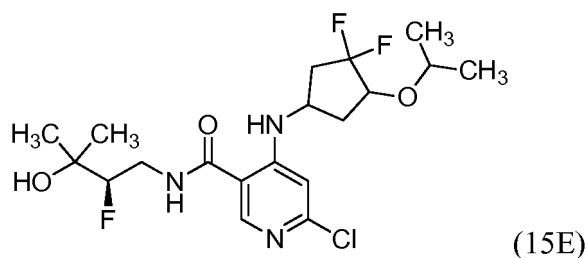
25 A una solución de 6-cloro-4-((3-isopropoxi-4-oxociclopentil)amino)nicotinato de etilo (0,23 g, 0,675 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DAST (0,267 ml, 2,025 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Este procedimiento proporcionó 6-cloro-4-((3,3-difluoro-4-isopropoxi)ciclopentil)amino)nicotinato que se usó tal cual en la reacción siguiente. LCMS *m/z* 363 (M+H).

30 Intermedio 15D: Ácido 6-cloro-4-((3,3-difluoro-4-isopropoxi)ciclopentil)amino)nicotínico



Se disolvió 6-cloro-4-((3,3-difluoro-4-isopropoxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo (0,22 g, 0,606 mmol) en MeOH (10 ml) y agua (2 ml). A esta mezcla se le añadió LiOH (0,044 g, 1,819 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto obtenido se disolvió en agua y el pH se ajustó a 4. El sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para proporcionar ácido 4-((4-

Intermedio 15E: 6-cloro-4-((3,3-difluoro-4-isopropoxiciclopentil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida



A una solución de ácido 4-((4-(isopropoxi)-3,3-difluorociclopentil)amino)-6-cloronicotínico (0,15 g, 0,430 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (0,327 g, 0,860 mmol), (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0,052 g, 0,430 mmol) y DIPEA (0,300 ml, 1,720 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (metanol al 5%/cloroformo) para proporcionar 6-cloro-4-((3,3-difluoro-4-isopropoxiciclopentil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS m/z 415 (M+H).

20 Ejemplos 15 y 16:

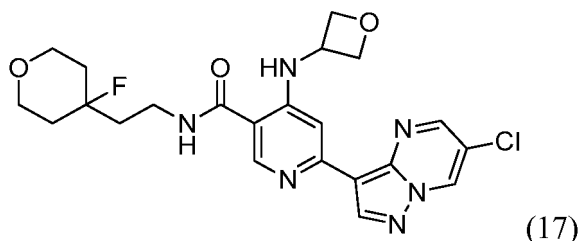
A una solución de 6-cloro-4-((3,3-difluoro-4-isopropoxiciclopentil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (0,15 g, 0,343 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió 6-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,192 g, 0,685 mmol) y acetato potásico (0,101 g, 1,028 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,079 g, 0,069 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 15 min más. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un microondas durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró después a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (metanol al 4%/cloroformo) para proporcionar el compuesto deseado en forma parcialmente pura (<70 %). El compuesto se repurificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto en forma de una mezcla de diaestereoisómeros. La purificación por HPLC preparativa quiral proporcionó los compuestos quirales deseados.

Ejemplo 15: 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((3,3-difluoro-4-isopropoxiciclopentil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida: LCMS m/z 555,2 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 1,21-1,25 (m, 6H) 1,30-1,32 (m, 6H) 1,90-2,21 (m, 1H) 2,35-2,47 (m, 1H) 2,70-2,96 (m, 2H) 3,44-3,54 (m, 1H) 3,77-3,99 (m, 2H) 4,14-4,26 (m, 1H) 4,30-4,42 (m, 1H) 4,46-4,61 (m, 1H) 7,79-7,92 (m, 1H) 8,53-8,60 (m, 1H) 8,71-8,83 (m, 2H) 9,26-9,35 (m, 1H); Tr de HPLC 6,11 min, condiciones A.

Ejemplo 16: 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((3,3-difluoro-4-isopropoxiciclopentil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida. LCMS m/z 555,2 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 1,21-1,25 (m, 6H) 1,30-1,32 (m, 6H) 1,90-2,21 (m, 1H) 2,35-2,47 (m, 1H) 2,70-2,96 (m, 2H) 3,44-3,54 (m, 1H) 3,77-3,99 (m, 2H) 4,14-4,26 (m, 1H) 4,30-4,42 (m, 1H) 4,46-4,61 (m, 1H) 7,79-7,92 (m, 1H) 8,53-8,60 (m, 1H) 8,71-8,83 (m, 2H) 9,26-9,35 (m, 1H); Tr de HPLC 6,19 min, condiciones A.

45 Ejemplo 17

6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-(1-fluoro-4-metoxiciclohexil)etil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida

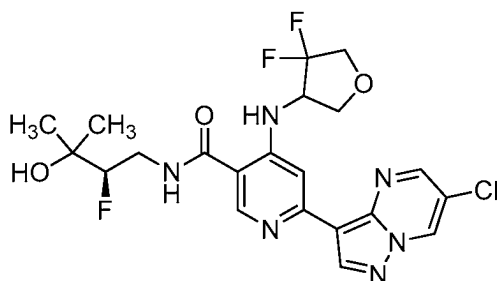


50

Una solución de 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-(1-hidroxi-4-metoxiciclohexil)etil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (10 mg, 0,020 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a 0 °C. A esta solución se le añadió DAST (5,27 µl, 0,040 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico helado, se extrajo con DCM (20 ml) y se lavó con salmuera. El extracto orgánico se concentró al vacío. El material bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge RP18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 10-65 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Este procedimiento proporcionó 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-(1-fluoro-4-metoxiciclohexil)etil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (1,4 mg, 13 % de rendimiento) en forma de una sal TFA. LCMS m/z 503,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,72 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 9,58 (s a, 1H), 8,99-8,90 (m, 3H), 8,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,03-4,95 (m, 2H), 4,90 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 4,58 (t, *J*=6,2 Hz, 2H), 3,40 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,94-1,59 (m, 10H); Tr de HPLC 1,36 min, condiciones F.

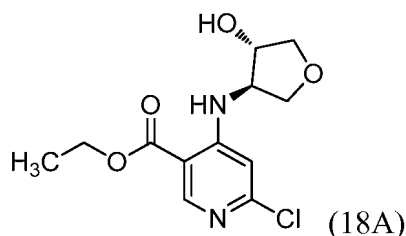
Ejemplos 18 y 19

6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida



(18 y 19)

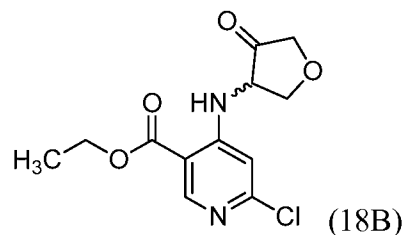
Intermedio 18A: 6-cloro-4-(((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinato de etilo



(18A)

A una solución en agitación de 4,6-dicloronicotinato de etilo (2,134 g, 9,70 mmol) en DMA (20 ml) se le añadió (3S,4R)-4-aminotetrahidrofuran-3-ol (1, 9,70 mmol)[trans racémico] y DIPEA (5,08 ml, 29,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en agua y se agitó durante 30 min. El compuesto deseado precipitó en forma de grumos de color blanquecino. El sólido se recogió y se purificó por cromatografía en columna usando (acetato de etilo al 10-25 %/éter de pet.) para proporcionar 6-cloro-4-(((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinato de etilo [racemato trans] (2,5 g, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 287 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (s, 1H), 8,09 (d, *J*=7,18 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,57 (d, *J*=3,02 Hz, 1H), 4,30 (c, *J*=7,18 Hz, 2H), 3,99-4,13 (m, 2H), 3,92 (dd, *J*=9,44, 4,53 Hz, 2H), 3,70 (dd, *J*=9,25, 1,70 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J*=9,82, 1,89 Hz, 1H), 1,27-1,37 (m, 3H).

Intermedio 18B: 6-cloro-4-((4-oxotetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinato de etilo

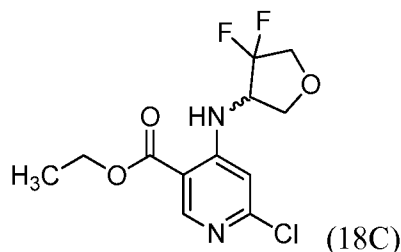


(18B)

Una solución en agitación de 6-cloro-4-(((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il) amino)nicotinato de etilo (600 mg,

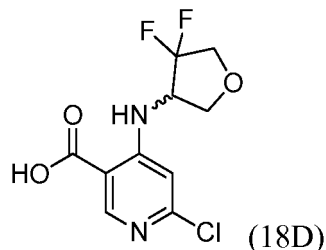
2,093 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C. A esta solución se le añadió peryodinano de Dess-Martin (2,7 g, 6,28 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Después se añadió más peryodinano de Dess-Martin (1,5 g, 3,49 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h más. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ al 10 %. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 5-15 %/éter de pet.) para proporcionar 6-cloro-4-((4-oxotetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinato de etilo (450 mg, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS *m/z* 285 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,28 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,84-4,72 (m, 1H), 4,63 (t, *J*=8,3 Hz, 1H), 4,39-4,26 (m, 2H), 4,21 (d, *J*=16,1 Hz, 1H), 3,99 (d, *J*=17,1 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J*=10,0, 8,5 Hz, 1H), 1,38-1,28 (m, 3H).

Intermedio 18C: 6-cloro-4-((4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinato de etilo



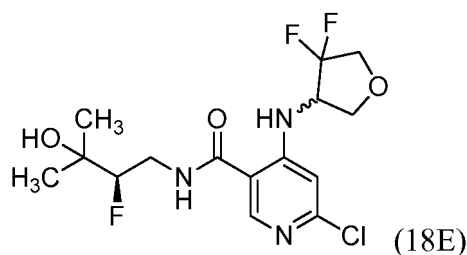
A una solución en agitación de 6-cloro-4-((4-oxotetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinato de etilo (0,250 g, 0,878 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió DAST (0,290 ml, 2,195 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió después a 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución al 10 % de NaHCO₃. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 5-10 %/éter de pet.) para proporcionar 6-cloro-4-((4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinato de etilo (110 mg, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS *m/z* 307 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,34 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,81 (d quint., *J*=14,4, 7,2 Hz, 1H), 4,43-4,26 (m, 3H), 4,21-3,98 (m, 2H), 3,83-3,72 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 3H).

Intermedio 18D: Ácido 6-cloro-4-((4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)amino)nicotínico



A una solución en agitación de 6-cloro-4-((4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinato de etilo (110 mg, 0,359 mmol) en etanol (2 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió LiOH (25,8 mg, 1,076 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en agua y se neutralizó usando una solución de HCl 1,5 N. El precipitado resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Este procedimiento proporcionó ácido 6-cloro-4-((4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)amino)nicotínico (80 mg, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS *m/z* 279 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,64 (s a, 1H), 8,68-8,54 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,86-4,69 (m, 1H), 4,38 (dd, *J*=9,5, 7,5 Hz, 1H), 4,22-3,95 (m, 2H), 3,75 (dd, *J*=8,5, 7,0 Hz, 1H).

Intermedio 18E: 6-cloro-4-((4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida



5 A una solución en agitación de ácido 6-cloro-4-((4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)amino) nicotínico (80 mg, 0,287 mmol) en DMF (0,8 ml) se le añadió HATU (109 mg, 0,287 mmol), (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (34,8 mg, 0,287 mmol) y DIPEA (0,201 ml, 1,148 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 20-50 %/éter de pet.) para proporcionar 6-cloro-4-((4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (100 mg, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS *m/z* 382 (M+H; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98-8,87 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,70 (dt, *J*=14,3, 7,4 Hz, 1H), 4,43-4,25 (m, 2H), 4,31-4,25 (m, 1H), 4,18-3,96 (m, 2H), 3,80-3,61 (m, 2H), 3,48-3,35 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 1,16 (dd, *J*=6,0, 1,5 Hz, 6H).

15 Ejemplos 18 y 19:

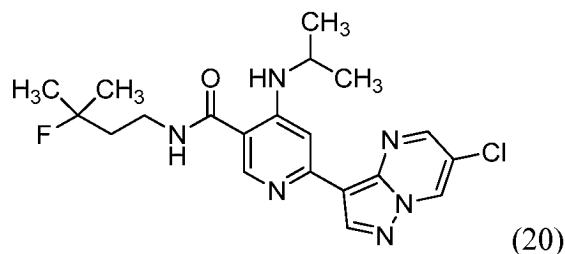
20 A una solución de 6-cloro-4-((4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (0,1 g, 0,262 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió acetato potásico (0,077 g, 0,786 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min. Después se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,061 g, 0,052 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el lecho de celite se lavó con DCM y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5 %/CHCl₃) para obtener un producto parcialmente puro, que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado en forma de una mezcla de diaestereoisómeros. Esta mezcla se sometió a separación quiral por HPLC preparativa quiral para proporcionar los diastereómeros individuales.

30 **Ejemplo 18:** 6-(6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-4-((4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (37 mg); LCMS *m/z* 499,2 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,38 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 4,49-4,57 (m, 2H), 4,36-4,39 (m, 1H), 3,95-4,19 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,53-3,55 (m, 1H), 1,40 (s, 6H); Tr de HPLC 5,915 min, condiciones A.

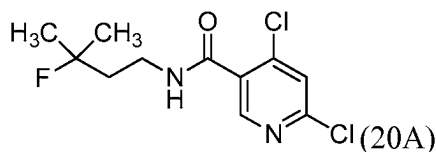
35 **Ejemplo 19:** 6-(6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-4-((4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (18 mg). LCMS *m/z* 499,2 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,38 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 4,49-4,57 (m, 2H), 4,36-4,39 (m, 1H), 3,95-4,19 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,53-3,55 (m, 1H), 1,40 (s, 6H); Tr de HPLC 5,954 min, condiciones A.

Ejemplo 20

40 6-(6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-N-(3-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida

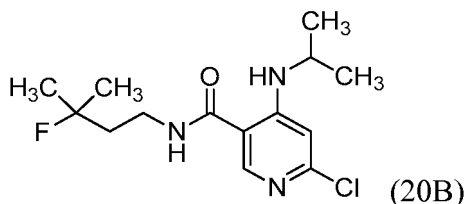


45 Intermedio 20A: 4,6-dicloro-N-(3-fluoro-3-metilbutil)nicotinamida



5 A una solución de ácido 4,6-dicloronicotínico (250 mg, 1,302 mmol), 3-aminopropanoato de etilo clorhidrato (210 mg, 1,367 mmol) y piridina (0,263 ml, 3,26 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió tricloruro de fosforilo (319 mg, 2,083 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se extrajo con DCM (50 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.) y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El intermedio en bruto, 3-(4,6-dicloronicotinamido)propanoato de etilo, se disolvió después en THF seco (5 ml) y se puso en atmósfera de nitrógeno. La solución obtenida se enfrió a 0 °C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (2,60 ml, 7,81 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (ac.), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El intermedio en bruto 4,6-dicloro-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida se disolvió en DCM (5 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió DAST (0,189 ml, 1,432 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó después con una solución saturada de NaHCO₃ (ac.), se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4,6-dicloro-N-(3-fluoro-3-metilbutil)nicotinamida (126 mg, 35 % de rendimiento). LCMS *m/z* 279,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 7,48-7,38 (m, 1H), 6,70-6,50 (m, 1H), 3,74-3,59 (m, 2H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,43-1,42 (m, 3H).

20 Intermedio 20B: 6-cloro-N-(3-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



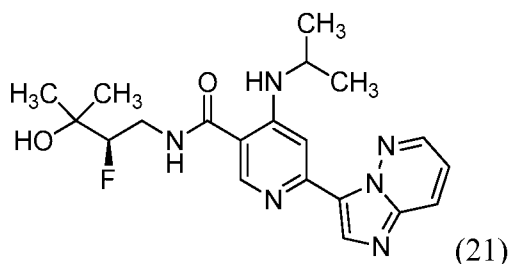
25 A una solución de 4,6-dicloro-N-(3-fluoro-3-metilbutil)nicotinamida (60 mg, 0,215 mmol) en DMA (0,2 ml) se le añadió clorhidrato de propan-2-amina (22,60 mg, 0,236 mmol) y DIPEA (0,078 ml, 0,451 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 4 h. El producto en bruto se purificó por HPLC para proporcionar 6-cloro-N-(3-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (42 mg, 65 % de rendimiento).

30 Ejemplo 20

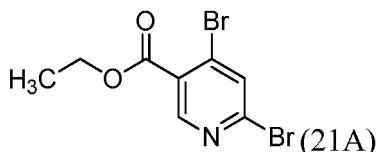
35 A una suspensión de 6-cloro-N-(3-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (15 mg, 0,050 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), se le añadió 6-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (13,89 mg, 0,050 mmol), solución acuosa 2 M de K₃PO₄ (0,075 ml, 0,149 mmol) y PdCl₂(dppf) (2,91 mg, 3,98 μmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 2 h. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Este procedimiento proporcionó 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (3,9 mg, 19 % de rendimiento). LCMS *m/z* 419,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,63 (s, 1H), 8,83-8,75 (m, 2H), 8,57-8,53 (m, 2H), 8,46 (d, *J*=7,1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,40-3,28 (m, 2H), 1,87 (dt, *J*=19,8, 7,8 Hz, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (d, *J*=6,1 Hz, 6H). Tr de HPLC 1,91 min. Condiciones F.

45 Ejemplo 21

(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida



Intermedio 21A: 4,6-dibromonicotinato de etilo

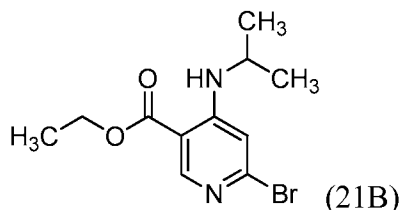


5

A una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (45 g, 204 mmol) en tolueno (500 ml) se le añadió oxibromuro fosforoso (205 g, 716 mmol) y se calentó a 130 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente a una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con MTBE (3x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación por columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 %/éter de pet. proporcionó 4,6-dibromonicotinato de etilo (62 g, 98 % de rendimiento) en forma de un jarabe incoloro. LCMS [m/z 307,9 (M+H)]; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70-8,75 (m, 1H) 8,24 (s, 1H) 4,30-4,44 (m, 2H) 1,28-1,38 (m, 3H).

10

15 Intermedio 21B: 6-bromo-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo

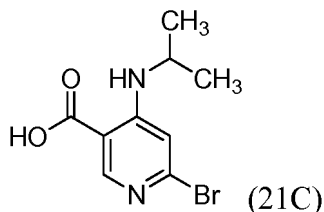


20

A una solución en agitación de 4,6-dibromonicotinato de etilo (25 g, 81 mmol), en DMA (100 ml) se le añadió isopropilamina (20,80 ml, 243 mmol) y DIPEA (70,7 ml, 405 mmol) y se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta un residuo, que se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico (4x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por columna de gel de sílice [ISCO, 120 g, inyección líquida] usando acetato de etilo al 0-8 %/éter de pet. proporcionó 6-bromo-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (22 g, 95 % de rendimiento) en forma de un jarabe incoloro. LCMS [m/z 289 (M+H)] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H) 7,99 (s a, 1H) 6,97 (s, 1H) 4,19-4,35 (m, 2H) 3,76-3,95 (m, 1H) 1,30 (t, J=7,28 Hz, 3H) 1,10-1,24 (m, 6H).

25

Intermedio 21C: Ácido 6-bromo-4-(isopropilamino)nicotínico



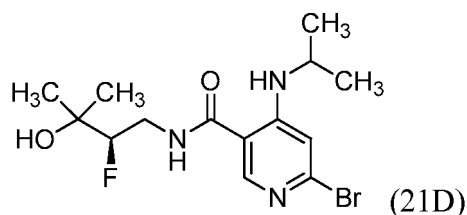
30

A una solución en agitación de 6-bromo-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (22 g, 77 mmol) en etanol (80 ml) y agua (10 ml) se le añadió LiOH (3,67 g, 153 mmol) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró para dar una sal en bruto, que se disolvió en agua y se neutralizó usando HCl 1,5 N. El sólido obtenido se filtró y se secó para dar ácido 6-bromo-4-(isopropilamino)nicotínico (19 g, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS [m/z 261 (M+H)] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,36 (s a, 1H) 8,38-8,53 (m, 1H) 8,17 (d, J=7,53 Hz, 1H) 6,92 (s, 1H) 3,72-3,91 (m, 1H) 1,11-1,26 (m, 6H).

35

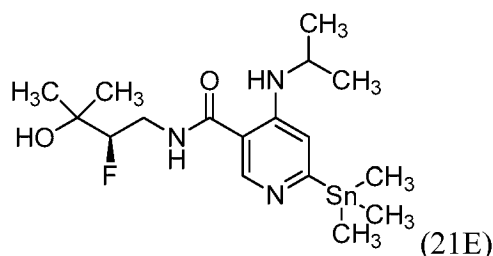
Intermedio 21D: (R)-6-bromo-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida

40



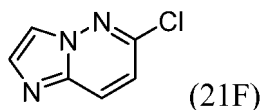
A una solución en agitación de ácido 6-bromo-4-(isopropilamino)nicotínico (1,2 g, 4,63 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió HATU (1,761 g, 4,63 mmol), (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0,561 g, 4,63 mmol) y DIPEA (0,809 ml, 4,63 mmol) sucesivamente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se concentró. Se añadió agua (25 ml) al compuesto en bruto y se agitó durante 15 minutos. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para dar (R)-6-bromo-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (1,2 g, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS: [m/z 364 (M+H)] RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (t, *J*=5,29 Hz, 1H) 8,37-8,50 (m, 1H) 8,32 (s, 1H) 6,84 (s, 1H) 4,83 (s, 1H) 4,16-4,47 (m, 1H) 3,55-3,85 (m, 2H) 3,35-3,45 (m, 1H) 1,07-1,21 (m, 12 H).

Intermedio 21E: (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(trimetilestannil)nicotinamida



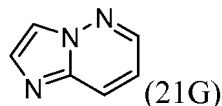
A una solución en agitación de (R)-6-bromo-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (125 mg, 0,345 mmol) en un tubo a presión, se le añadió hexametilditina (0,107 ml, 0,518 mmol) en tolueno (4 ml). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (80 mg, 0,069 mmol) y se calentó a 115 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(trimetilestannil)nicotinamida [200 mg] es forma de un jarabe de color negro, que se usó sin ninguna purificación. LCMS [m/z 448 (M+H)].

Intermedio 21F: 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina



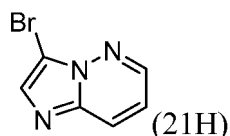
A una solución de 2-cloroacetaldehído (55,1 g, 386 mmol) se le añadió 6-cloropiridazin-3-amina (5 g, 38,6 mmol) y se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró, se suspendió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó usando solución de NaHCO₃ y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua fría para proporcionar después del secado 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (3 g, 51 %) en forma de un sólido de color pardo claro. LCMS [m/z 153,9 (M+H)] RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (s, 1H) 8,19-8,27 (m, 1H) 7,85 (d, *J*=1,13 Hz, 1H) 7,37 (d, *J*=9,44 Hz, 1H).

Intermedio 21G: Imidazo[1,2-b]piridazina



A una solución en agitación de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (800 mg, 5,21 mmol) en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió trietilamina (0,8 ml, 5,74 mmol) seguido de Pd/C (100 mg, 0,094 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el lecho de celite se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró, después se suspendió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró para dar el imidazo[1,2-b]piridazina (550 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS [m/z 120 (M+H)]; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (dd, *J*=4,53, 1,51 Hz, 1H) 8,29 (d, *J*=0,76 Hz, 1H) 8,05-8,19 (m, 1H) 7,79 (d, *J*=1,13 Hz, 1H) 7,22 (dd, *J*=9,44, 4,53 Hz, 1H).

Intermedio 21H: 3-bromoimidazo[1,2-b]piridazina



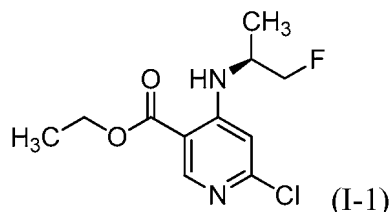
5 A una solución en agitación de imidazo[1,2-b]piridazina (200 mg, 1,679 mmol) en ácido acético (10 ml) se le añadió bromo (0,2 ml, 3,88 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido sódico 1 N, se vertió en EtOAc (20 ml) y solución al 10 % de NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 3-bromoimidazo[1,2-b]piridazina (120 mg, 36 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,68 (dd, *J*=4,52, 1,51 Hz, 1H) 8,19 (dd, *J*=9,54, 1,51 Hz, 1H) 7,94 (s, 1H) 7,28-7,39 (m, 1H).

Ejemplo 21:

15 A una solución en agitación del compuesto (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(trimetilestannil)nicotinamida (200 mg, 0,448 mmol) en dioxano (10 ml), 3-bromoimidazo[1,2-b]piridazina (98 mg, 0,493 mmol), CuI (8,54 mg, 0,045 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (51,8 mg, 0,045 mmol) se le añadió y se desgasificó con nitrógeno durante 15 min, después se calentó a 100 °C durante 30 min en un reactor de microondas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido de color pardo oscuro que se purificó por TLC prep. (MeOH al 10 %/CHCl₃) para proporcionar un sólido de color amarillo claro, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para dar (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (9,8 mg, 5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS [401,2 (M+H)]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,12-1,21 (m, 6H) 1,29 (d, *J*=5,52 Hz, 6H) 3,37-3,47 (m, 1H) 3,71-3,87 (m, 2H) 4,28-4,46 (m, 1H) 4,83 (s, 1H) 7,33-7,41 (m, 1H) 8,04 (s, 1H) 8,25-8,33 (m, 1H) 8,46 (s, 1H) 8,54 (d, *J*=7,03 Hz, 1H) 8,66-8,72 (m, 2H) 8,76 (dd, *J*=4,27, 1,76 Hz, 1H).

INTERMEDIO I-1

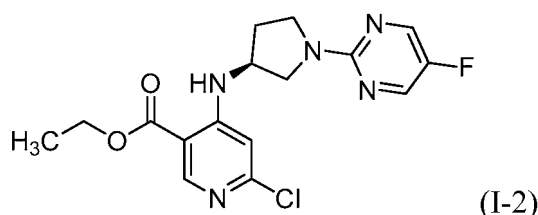
30 6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinato de (S)-etilo



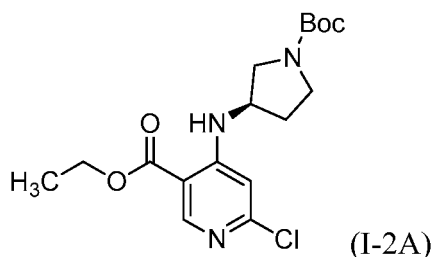
35 A una solución en agitación de 6-cloro-4-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinato de (S)-etilo (100 mg, 0,387 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TEA (0,054 ml, 0,387 mmol) y Deoxofluor (0,107 ml, 0,580 mmol) gota a gota a -20 °C y la mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se interrumpió con solución al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por placa de TLC preparativa usando EtOAc al 20 %:éter de pet. para proporcionar 6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinato de (S)-etilo (40 mg, 40 % de rendimiento). LCMS *m/z* 261 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,93-8,49 (m, 1H), 8,33 (s a, 1H), 6,72-6,54 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 3H), 3,87 (td, *J*=12,8, 6,6 Hz, 1H), 1,64-1,51 (m, 3H), 1,45-1,30 (m, 3H).

INTERMEDIO I-2

45 6-cloro-4-((1-(5-fluoropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinato de (R)-etilo

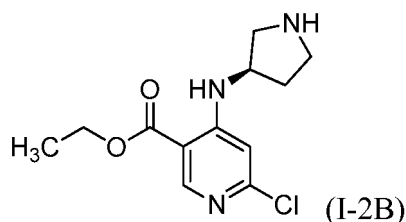


Intermedio I-2A: 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)amino)-6-cloronicotinato de (R)-etilo



- 5 A una solución en agitación de 4,6-dicloronicotinato de etilo (1 g, 4,54 mmol) en DMA (10 ml) se le añadió 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (1,016 g, 5,45 mmol) y DIPEA (3,17 ml, 18,18 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó por
- 10 cromatografía en columna (acetato de etilo al 10%:éter de pet.) para proporcionar 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)amino)-6-cloronicotinato de (R)-etilo (1,3 g, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS *m/z* 370,4 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55-8,61 (m, 1H) 8,13 (s a, 1H) 6,99 (s, 1H) 4,31 (c, *J*=7,03 Hz, 3H) 3,63 (dd, *J*=10,54, 6,02 Hz, 1H) 3,35-3,42 (m, 2H) 3,16 (dd, *J*=11,04, 4,02 Hz, 1H) 2,21 (s a, 1H) 1,88 (s a, 1H) 1,37-1,47 (m, 9H) 1,28-1,36 (m, 3H).

- 15 Intermedio I-2B: 6-cloro-4-(pirrolidin-3-ilamino)nicotinato de (R)-etilo



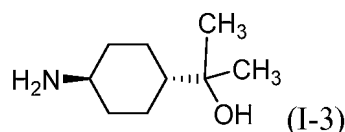
- A una solución en agitación de 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)amino)-6-cloronicotinato de (R)-etilo (1,3 g, 3,52 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió HCl en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol, 4,0 M) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para conseguir 6-cloro-4-(pirrolidin-3-ilamino)nicotinato de (R)-etilo (800 mg, 84 %), que se usó sin más purificación. LCMS *m/z* 270,4 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,30-9,60 (m, 2H) 8,54-8,62 (m, 1H) 8,15 (d, *J*=7,53 Hz, 1H) 6,96 (s, 1H) 4,38-4,49 (m, 1H) 4,25-4,37 (m, 2H) 3,45-3,60 (m, 2H) 3,05-3,39 (m, 3H) 2,36 (dc, *J*=13,87, 6,92 Hz, 1H) 1,85-2,00 (m, 1H) 1,26-1,38 (m, 3H).
- 25

Intermedio 1-2:

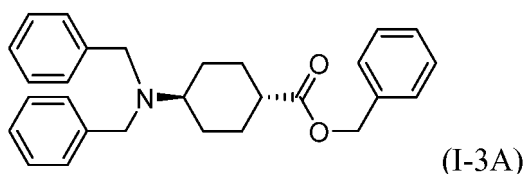
- A una solución en agitación de 6-cloro-4-(pirrolidin-3-ilamino)nicotinato de (R)-etilo (0,8 g, 2,97 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 2-cloro-5-fluoropirimidina (0,393 g, 2,97 mmol) y Et₃N (2,067 ml, 14,83 mmol) y la agitación continuó durante 13 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con agua (2x30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10%:éter de pet.) para proporcionar 6-cloro-4-((1-(5-fluoropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinato de (R)-etilo (0,8 g, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS *m/z* 366,1 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,68-8,72 (m, 1H) 8,42 (d, *J*=6,00 Hz, 1H) 8,21-8,26 (m, 2H) 6,62 (s, 1H) 4,29-4,37 (m, 2H) 4,18-4,27 (m, 1H) 3,96 (dd, *J*=11,51,6,00 Hz, 1H) 3,72-3,81 (m, 2H) 3,60 (dd, *J*=11,51,3,75 Hz, 1H) 2,43 (dtd, *J*=13,16, 7,80, 7,80, 5,75 Hz, 1H) 2,08-2,20 (m, 1H) 1,34-1,42 (m, 3H).
- 35

INTERMEDIO 1-3

- 40 2-((1R,4R)-4-aminociclohexil)propan-2-ol

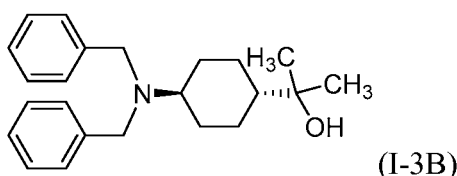


- 45 Intermedio I-3A: 4-(dibencilamino)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-bencilo



A una suspensión en agitación de clorhidrato de ácido (1R,4R)-4-aminociclohexanocarboxílico (5,6 g, 31,2 mmol) en acetonitrilo (120 ml) se le añadió carbonato potásico (15,08 g, 109 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución de bromuro de bencilo (12,98 ml, 109 mmol) en acetonitrilo (30 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de celite y se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró al vacío para obtener 4-(dibencilamino)ciclohexanocarboxilato de (1R,4R)-bencilo que se usó más adelante sin purificación. LCMS m/z 414,8 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,53-7,10 (m, 15H), 5,08 (s, 2H), 3,62 (s, 4H), 2,64-2,41 (m, 1H), 2,33-2,17 (m, 1H), 2,12-1,86 (m, 4H), 1,47-1,24 (m, 4H).

Intermedio I2-((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)propan-2-ol



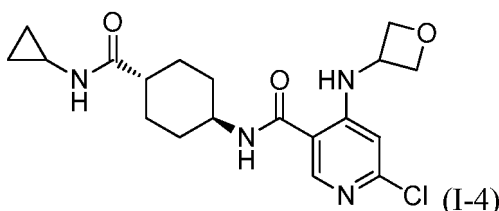
A una solución en agitación de 4-(dibencilamino)ciclohexanocarboxilato de (1R,4R)-bencilo (12,8 g, 31,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (130 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (36,1 ml, 108 mmol) gota a gota a 0 °C durante 20 min. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h más. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con solución saturada de NH_4Cl y se añadió EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua seguida de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10 %/éter de pet.) para proporcionar 2-((1R,4R)-4-(dibencilamino)ciclohexil)propan-2-ol (10,5 g, 86 % de rendimiento). LCMS m/z 339 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40-7,25 (m, 8H), 7,24-7,13 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,58 (s, 4H), 2,34 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 1,84 (t, $J=13,3$ Hz, 4H), 1,33 (d, $J=12,0$ Hz, 2H), 1,18-1,07 (m, 1H), 0,97 (s, 6H), 0,84 (d, $J=12,5$ Hz, 2H).

Intermedio 1-3:

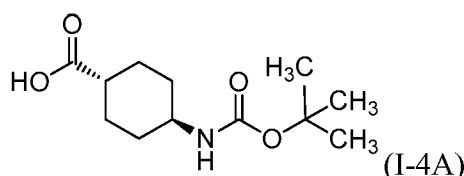
Se disolvió 2-((1R,4R)-4-(dibencilamino)ciclohexil)propan-2-ol (11,2 g, 33,2 mmol) en metanol (120 ml). Se añadió Pd/C (3,53 g, 3,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 25 °C en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho de celite se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró al vacío para proporcionar 2-((1R,4R)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (4,8 g, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,97 (s a, 1H), 2,47-2,34 (m, 1H), 1,85-1,62 (m, 4H), 1,15-0,82 (m, 10H).

INTERMEDIO 1-4

6-cloro-N-((1R,4R)-4-(ciclopropilcarbamoil)ciclohexil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida

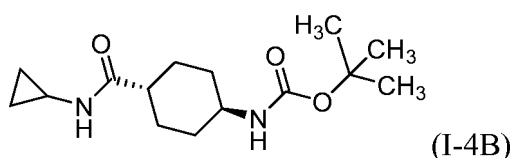


Intermedio I-4A: Ácido (1r,4r)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexanocarboxílico



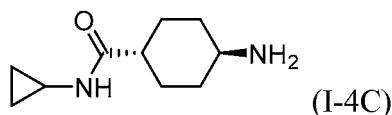
Se disolvió ácido (1R,4R)-4-aminociclohexanocarboxílico (2 g, 13,97 mmol) en *tert*-butanol (10 ml). Se añadió una solución de hidróxido sódico (0,670 g, 16,76 mmol) en agua a esta mezcla seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,89 ml, 16,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N a 0 °C hasta alcanzar un pH 7. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (1R,4R)-4-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)ciclohexanocarboxílico, que se usó tal cual en la reacción siguiente.

Intermedio I-4B: ((1R,4R)-4-(ciclopropilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



A una solución de ácido (1R,4R)-4-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)ciclohexanocarboxílico (1,5 g, 6,17 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se le añadió HATU (2,344 g, 6,17 mmol), DIPEA (2,154 ml, 12,33 mmol) y ciclopropanamina (0,352 g, 6,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío. Al residuo obtenido se le añadió una solución de bicarbonato sódico saturado (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con MTBE (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ((1R,4R)-4-(ciclopropilcarbamoil)ciclohexil) carbamato de *tert*-butilo, que se usó tal cual en la reacción siguiente.

Intermedio I-4C: (1R,4R)-4-amino-N-ciclopropilciclohexanocarboxamida



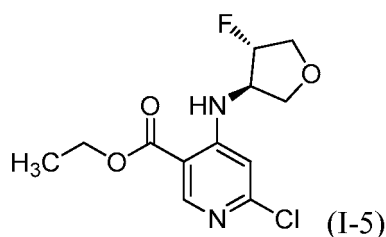
A una solución de ((1R,4R)-4-(ciclopropilcarbamoil)ciclohexil) carbamato de *tert*-butilo (1,4 g, 4,96 mmol) en metanol (10 ml) a 0 °C se le añadió HCl en dioxano (15 ml, 60,0 mmol, 4 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se trituró con éter dietílico (5 ml) y se secó a presión reducida. Este procedimiento proporcionó ácido 6-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)nicotínico que se usó tal cual en la reacción siguiente.

Intermedio 1-4:

A una solución en agitación de ácido 6-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)nicotínico (0,25 g, 1,093 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añadió DIPEA (0,955 ml, 5,47 mmol) y HATU (0,832 g, 2,187 mmol) seguido de (1R,4R)-4-amino-N-ciclopropilciclohexano carboxamida (0,199 g, 1,093 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 3,5 %/cloroformo) para proporcionar 6-cloro-N-((1R,4R)-4-(ciclopropilcarbamoil)ciclohexil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (0,23 g, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS *m/z* 393,1 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,32-0,40 (m, 2H), 0,55-0,63 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 4H), 1,74 (d, *J*=11,04 Hz, 2H), 1,89 (d, *J*=9,04 Hz, 2H), 1,94-2,05 (m, 1H), 2,60 (tq, *J*=7,47, 3,89 Hz, 1H), 2,86-2,93 (m, 1H), 3,68-3,78 (m, 1H), 4,43 (t, *J*=6,02 Hz, 2H), 4,72 (dc, *J*=12,86, 6,09 Hz, 1H), 4,85-4,92 (m, 2H), 6,46-6,51 (m, 1H), 7,77 (d, *J*=4,02 Hz, 1H), 8,34-8,42 (m, 2H), 8,89 (d, *J*=6,53 Hz, 1H).

INTERMEDIO 1-5

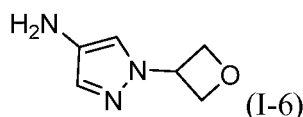
6-cloro-4-(((3R,4S)-4-fluorotetrahydrofuran-3-il)amino)nicotinato de etilo



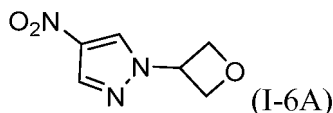
5 A una solución en agitación de 6-cloro-4-(((3R,4S)-4-hidroxitetrahydrofuran-3-il)amino)nicotinato de etilo (1 g, 3,49 mmol) (racemato trans) en DCM (10 ml) a -78 °C se le añadió DAST (0,922 ml, 6,98 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C durante un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se vertió gota a gota en una solución saturada acuosa de NaHCO₃ a 0 °C. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-15 %/éter de pet.) para proporcionar 6-cloro-4-(((3R,4S)-4-fluorotetrahydrofuran-3-il)amino)nicotinato de etilo en la forma del racemato trans (730 mg, 63 % de rendimiento). LCMS *m/z* 289 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55-8,64 (m, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,13-5,34 (m, 1H), 4,46 (ddd, *J* = 6,53, 9,79, 16,31 Hz, 1H), 4,32 (c, *J* = 7,03 Hz, 2H), 4,12-4,23 (m, 1H), 3,87-4,08 (m, 2H), 3,73 (dd, *J* = 3,51, 9,54 Hz, 1H), 1,32 (t, *J* = 7,03 Hz, 3H).

INTERMEDIO 1-6

15 1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina



20 Intermedio I-6A: 4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol



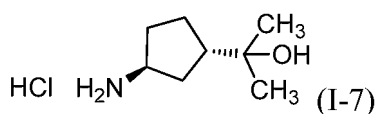
25 A una solución en agitación de 4-nitro-1H-pirazol (1,0 g, 8,84 mmol) y oxetan-3-ol (0,655 g, 8,84 mmol) en tetrahydrofurano (20 ml) se le añadió trifenilfosfina (2,78 g, 10,61 mmol) seguido de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (2,65 g, 11,50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El compuesto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 60 %/éter de pet.) para proporcionar 4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol (1,2 g, 80 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05-9,01 (s, 1H), 8,43-8,39 (s, 1H), 5,63 (m, 2H), 4,98-4,85 (m, 2H), 4,61 (m, 1H).

Intermedio 1-6:

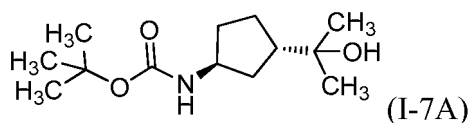
35 A una solución en agitación de 4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol (1,2 g, 7,09 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió Pd/C (0,755 g, 0,709 mmol). La mezcla de reacción se colocó en atmósfera de hidrógeno (globo) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite que se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina en forma de un aceite. El compuesto en bruto se usó tal cual en la reacción siguiente. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,17 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,36 (c, *J*=7,1 Hz, 1H), 4,91-4,75 (m, 4H), 3,89 (s a, 2H).

INTERMEDIO 1-7

2-((1S,3S)-3-aminociclopentil)propan-2-ol, HCl



45 Intermedio I-7A: ((1S,3S)-3-(2-hidroxipropan-2-il)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo



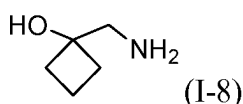
5 A una solución de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentano carboxilato de (1*S*,3*S*)-metilo (600 mg, 2,466 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C se le añadió metililitio 3 M en dietoximetano (3,29 ml, 9,86 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con metanol. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar ((1*S*,3*S*)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (550 mg, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 487,3 (M+H)⁺.

10 Intermedio 1-7:

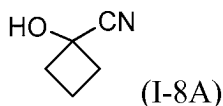
15 A una solución en agitación de ((1*S*,3*S*)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (550 mg, 2,034 mmol) en dioxano (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió HCl 4 N en dioxano (2,54 ml, 10,17 mmol). Después de 72 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío con cloruro de metileno (5x) para proporcionar 2-((1*S*,3*S*)-3-aminociclopentil)propan-2-ol, HCl (300 mg, 74 % de rendimiento) en forma de un aceite. LCMS m/z 144,2 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 1-8

20 1-(aminometil)ciclobutanol



25 Intermedio I-8A: 1-hidroxiciclobutanocarbonitrilo



30 Una solución de ciclobutanona (5,000 g, 71,3 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se enfrió a 0 °C. A esta solución se le añadió TMS-CN (11,48 ml, 86 mmol) y yoduro de cinc (0,023 g, 0,071 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (acetato de etilo al 10 %/éter de pet.) para proporcionar 1-hidroxiciclobutanocarbonitrilo (2,8 g, 40 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,76 (s, 1H) 2,62-2,69 (m, 2H) 2,30-2,38 (m, 2H) 1,94-2,01 (m, 2H).

35

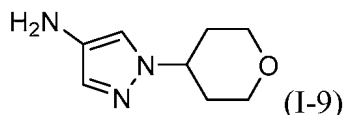
Intermedio 1-8:

40 A una solución de 1-hidroxiciclobutanocarbonitrilo (2,0 g, 20,59 mmol) en THF seco (40 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de litio y aluminio (15,45 ml, 30,9 mmol, solución 2,0 M) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h y la agitación continuó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml), solución 2 M de NaOH (5 ml) y agua (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con THF. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Este procedimiento proporcionó 1-(aminometil)ciclobutanol que se usó tal cual en la reacción siguiente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,90 (s, 1H) 1,80-1,94 (m, 6H) 1,55-1,60 (m, 2H) 1,37-1,40 (m, 2H).

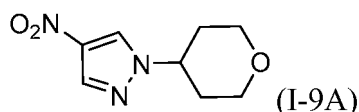
45

INTERMEDIO 1-9

50 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina



Intermedio I-9A: 4-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol



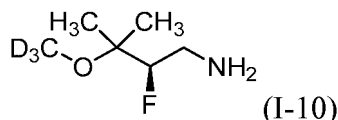
5 A una solución en agitación de 4-nitro-1H-pirazol (1,0 g, 8,84 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,903 g, 8,84 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió trifenilfosfina (2,78 g, 10,61 mmol) seguido de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (2,65 g, 11,50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 60 %/éter de pet.) para proporcionar 4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (1,3 g, 75 % de rendimiento). LCMS m/z 198,1 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,67-7,59 (m, 4H), 7,59-7,50 (m, 4H), 4,52 (tt, $J=10,5, 5,3$ Hz, 1H).

Intermedio 1-9:

15 A una solución en agitación de 4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (1,2 g, 6,09 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió Pd/C (0,648 g, 0,609 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se colocó en atmósfera de hidrógeno (globo) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite que se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina que se usó tal cual en la reacción siguiente. LCMS m/z 168,0 (M+H).

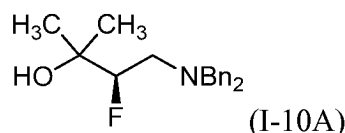
20 INTERMEDIO I-10

(R)-2-fluoro-3-deutero-metoxipropan-1-amina



25

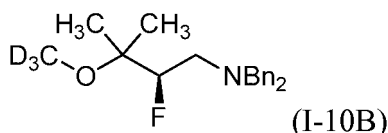
Intermedio I-10A: (R)-4-(dibencilamino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol



30 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-metilo (2,0 g, 6,64 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Después, se añadió bromuro de metil magnesio 1,4 M (10,43 ml, 14,60 mmol) gota a gota a esta solución durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se enfrió después a 0 °C y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Este procedimiento proporcionó (R)-4-(dibencilamino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (1,8 g, 80 % de rendimiento). LCMS m/z 301,5 (M+H)⁺.

35

Intermedio I-10B: (R)-4-(dibencilamino)-3-fluoro-2-trideuterometilbutan-2-ol



40

45 Se disolvió (R)-4-(dibencilamino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (900 mg, 2,99 mmol) en THF (10 ml) y DMF (10 ml). La solución obtenida se colocó en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (143 mg, 3,58 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Después se añadió deutero-yodometano (0,185 ml, 2,99 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadieron otros 0,5 equiv. de NaH (60 mg, 1,50 mmol) y deutero-yodometano (0,09 ml, 1,50 mmol). Después de 1 h, se añadieron otros 0,5 equiv. de NaH (60 mg, 1,50 mmol) y deutero-yodometano (0,09 ml, 1,50 mmol). La reacción se inactivó cuidadosamente con la adición gota a gota de agua. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con LiCl al 10 % (2x), bicarbonato sódico saturado (1x) y LiCl al 10 % (1x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Este procedimiento proporcionó (R)-N,N-dibencil-2-fluoro-3-deutero-metoxipropan-1-amina (900 mg, 85 %) de un aceite incoloro. LCMS m/z 319,4 (M+H)⁺.

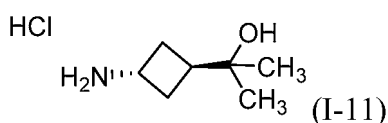
50

Intermedio I-10:

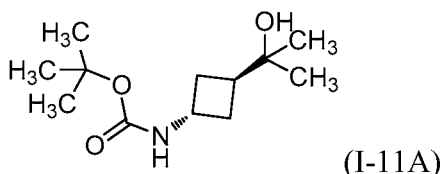
5 En atmósfera de nitrógeno, se cargó cuidadosamente una botella Parr con Pd al 10 %/C (135 mg, 0,127 mmol) y metanol (10 ml). El recipiente se cargó con una solución de (R)-N,N-dibencil-2-fluoro-3-deutero-metoxipropan-1-amina (900 mg, 2,54 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió una pequeña cantidad de DCM para mejorar la solubilidad. La mezcla se hidrogenó a una presión de 344,74 kPa (50 psi) durante 16 horas. Después la mezcla se desgasificó y se filtró en atmósfera de nitrógeno a través de un papel de filtro de fibra de vidrio. La torta de filtro se aclaró en profundidad con metanol (25 ml) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar (R)-2-fluoro-3-deutero-metoxipropan-1-amina (350 mg, 90 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro que se usó tal cual en la reacción siguiente.

INTERMEDIO I-11

15 2-((1R,3R)-3-aminociclobutil)propan-2-ol, HCl



20 Intermedio I-11A: ((1r,3r)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo



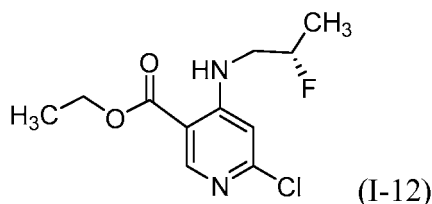
25 Se disolvió 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclobutanocarboxilato de (1R,3R)-metilo (600 mg, 2,224 mmol) en THF (15 ml) y la solución se enfrió a -78 °C. Después, se añadió metililitio 3 M en dietoximetano (2,97 ml, 8,90 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, después a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se inactivó con metanol y se concentró al vacío. Este procedimiento proporcionó ((1R,3R)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo (500 mg, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. LCMS *m/z* 215,0 (M+H)⁺.

30 Intermedio I-11:

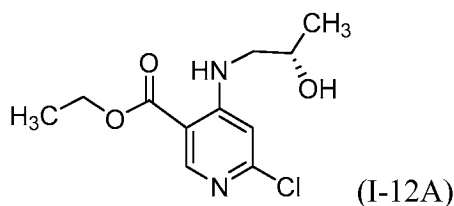
A una solución en agitación de ((1R,3R)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo (500 mg, 1,635 mmol) en dioxano (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió HCl 4 N en dioxano (2,044 ml, 8,18 mmol). Después de 20 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío con cloruro de metileno (5x) para proporcionar 2-((1R,3R)-3-aminociclobutil)propan-2-ol, HCl (250 mg, 0,755 mmol, 46,1 % de rendimiento).

INTERMEDIO I-12

40 6-cloro-4-((2-hidroxiopropil)amino)nicotinato de (S)-etilo



Intermedio I-12A: 6-cloro-4-((2-hidroxiopropil)amino)nicotinato de (S)-etilo



A una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (500 mg, 2,272 mmol) y (S)-1-aminopropan-2-ol (171 mg, 2,272 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió DIPEA (1,191 ml, 6,82 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se aclaró con LiCl al 10 % (2x), bicarbonato sódico saturado (1x) y LiCl al 10 % (1x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 6-cloro-4-((2-hidroxiopropil)amino)nicotinato de (S)-etilo (600 mg, 77 % de rendimiento) en forma de un aceite de color ámbar. LCMS *m/z* 259,0 (M+H)⁺.

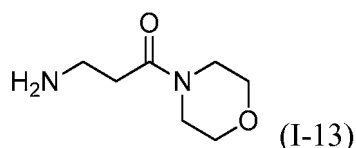
10 Intermedio 1-12:

Una solución de 6-cloro-4-((2-hidroxiopropil)amino)nicotinato de (S)-etilo (600 mg, 1,739 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a -40 °C. Se añadió DAST (0,460 ml, 3,48 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se aclaró después con fosfato potásico dibásico 2 M y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 6-cloro-4-((2-hidroxiopropil)amino)nicotinato de (S)-etilo (450 mg, 84 % de rendimiento) en forma de un aceite de color ámbar. LCMS *m/z* 261,1 (M+H)⁺.

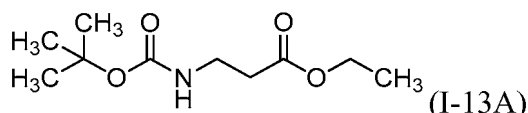
INTERMEDIO I-13

20

3-amino-1-morfolinopropan-1-ona

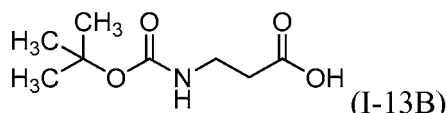


25 Intermedio I-13A: 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de etilo



A una solución en agitación de 3-aminopropanoato de etilo (10 g, 85 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (35,7 ml, 256 mmol) seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (21,80 ml, 94 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con agua y NaHCO₃ al 10 %. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo/éter de pet. para proporcionar 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de etilo (15 g, 81 % de rendimiento) en forma de un jarabe incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,04 (s, 1H), 4,10-4,21 (m, 2H), 3,38-3,44 (m, 2H), 2,51-2,55 (m, 2H), 1,46-1,49 (m, 9H), 1,25-1,31 (m, 3H).

Intermedio I-13B: Ácido 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico

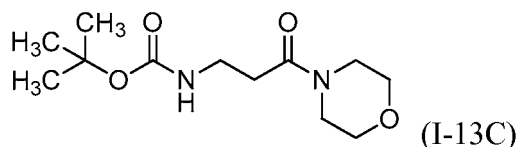


40

Se disolvió 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de etilo (1,4, 6,44 mmol) en etanol (10 ml) y se añadió una solución de hidróxido de litio (0,154 g, 6,44 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo en bruto que se disolvió en agua y se lavó con DCM. La capa acuosa se neutralizó con HCl 6 N y el sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para proporcionar ácido 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (1,1 g, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS *m/z* 188,2 (M-H); RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 3,29 (t, *J* = 11,20 Hz, 2H), 2,47 (t, *J* = 13,60 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H).

45

Intermedio I-13C: (3-morfolin-3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo



- 5 A una solución en agitación de ácido 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (0,6 g, 3,17 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió morfolina (0,276 g, 3,17 mmol), trietilamina (0,464 ml, 3,33 mmol) y HATU (1,206 g, 3,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo en bruto, que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (5 ml) y NaHCO₃ al 10 % (10 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ para proporcionar (3-morfolin-3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo (0,77 g, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS *m/z* 259,2 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 3,52-3,63 (m, 4H), 3,64-3,69 (m, 4H), 3,11-3,15 (m, 2H), 2,55-2,63 (m, 2H), 1,43 (m, 9H).

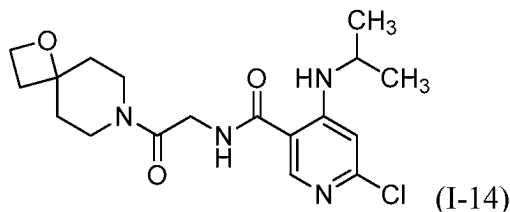
Intermedio I-13:

- 15 Se disolvió (3-morfolin-3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo (0,8 g, 3,10 mmol) en DCM (5,0 ml) y se enfrió a 0 °C. Después se añadió TFA (3,58 ml, 46,5 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 3-amino-1-morfolinopropan-1-ona (0,48 g, 98 % de rendimiento) en forma de una sal TFA. LCMS *m/z* 159,2 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 3,45-3,75 (m, 8H), 3,19-3,24 (m, 2H), 2,75-2,82 (m, 2H).

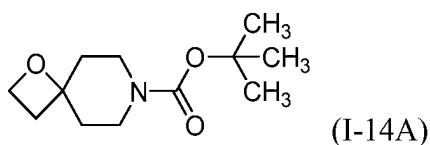
INTERMEDIO I-14

6-cloro-4-(isopropilamino)-N-(2-oxo-2-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)etil)nicotinamida

25



Intermedio I-14A: 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo

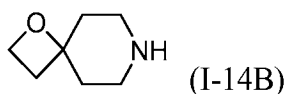


30

- A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (13,81 g, 62,7 mmol) en t-BuOH (20 ml) se le añadió *tert*-butóxido de potasio (7,04 g, 62,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. A esta mezcla se le añadió una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 g, 25,09 mmol) en t-BuOH (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 15 %/éter de pet. para proporcionar 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (2,3 g, 40 % de rendimiento). LCMS *m/z* 128,2 (M-Boc); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,51-4,55 (m, 2H), 3,40-3,42 (m, 4H), 2,36-2,40 (m, 2H), 1,86-1,90 (m, 2H), 1,73-1,78 (m, 2H), 1,44-1,46 (m, 9H).

40

Intermedio I-14B: 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano



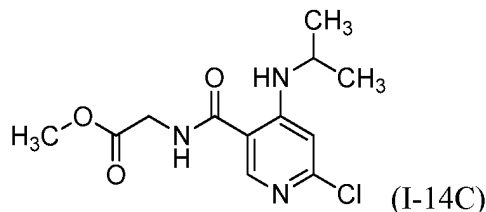
45

Una solución de 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (2,0 g, 8,80 mmol) en DCM (2,0 ml) se enfrió a 0 °C. Después se añadió TFA (0,452 ml, 5,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano (0,72 g, 97 % de

rendimiento) en forma de una sal TFA y un líquido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 5,62 (s, 1H), 4,51-4,60 (m, 2H), 3,64-3,69 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,53-3,56 (m, 2H), 2,38-2,40 (m, 2H), 1,76-1,83 (m, 2H).

Intermedio I-14C: 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)acetato de metilo

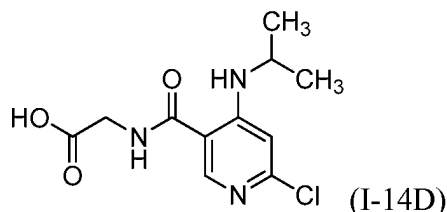
5



A una solución de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (1,0 g, 4,66 mmol) y 2-aminoacetato de metilo (0,415 g, 4,66 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió trietilamina (0,682 ml, 4,89 mmol) y HATU (1,771 g, 4,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua (5 ml) y NaHCO₃ al 10 % (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ para proporcionar 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)acetato de metilo (0,72 g, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS *m/z* 286,0 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,30 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 1,22-1,22 (m, 6H).

15

Intermedio I-14D: Ácido 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)acético



20

A una solución de 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)acetato de metilo (1,0 g, 3,50 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (0,251 g, 10,50 mmol) en agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto obtenido se disolvió en agua y se lavó con DCM. La capa acuosa se neutralizó usando HCl 6 N y el sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para proporcionar ácido 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)acético (0,55 g, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS *m/z* 272,0 (M+H).

25

Intermedio 1-14:

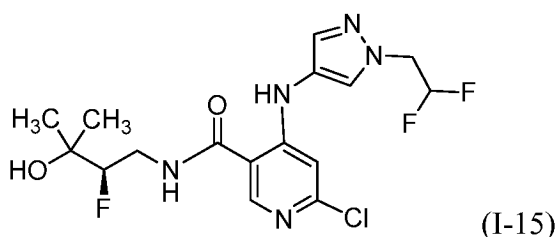
A una solución en agitación de ácido 2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)acético (0,3 g, 1,104 mmol) y 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano (0,140 g, 1,104 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió DIPEA (0,771 ml, 4,42 mmol) y HATU (0,672 g, 1,767 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se concentró al vacío. El residuo en bruto obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua (5 ml) y NaHCO₃ al 10 % (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando MeOH al 3 %/CHCl₃ para obtener 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-(2-oxo-2-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)etil)nicotinamida (0,41 g, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS *m/z* 381 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,74-8,76 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,30 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 4,19-4,19 (m, 1H), 4,05-4,10 (m, 2H), 3,65-3,80 (m, 6H), 2,27-2,29 (m, 2H), 1,23-1,28 (m, 6H).

35

40

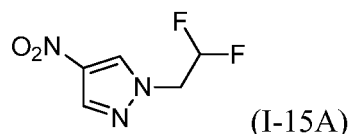
INTERMEDIO I-15

(R)-6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida



45

Intermedio I-15A: 1-(2,2-difluoroetil)-4-nitro-1H-pirazol



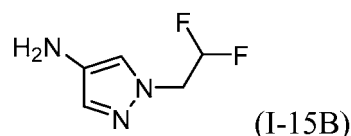
5

A una solución en agitación de 4-nitro-1H-pirazol (5 g, 44,2 mmol) en DMF (60 ml) se le añadió K_2CO_3 (12,22 g, 88 mmol) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 1,1-difluoro-2-yodoetano (11,03 g, 57,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 90 °C. Después la mezcla de reacción se repartió entre agua (150 ml) y EtOAc (150 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1-(2,2-difluoroetil)-4-nitro-1H-pirazol (5,2 g, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,75 (td, $J=15, 3,5$ Hz, 2H).

10

15

Intermedio I-15B: 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina



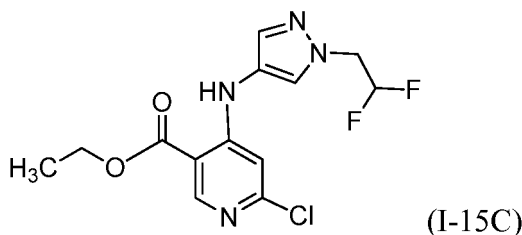
20

En atmósfera de nitrógeno, se cargó cuidadosamente una botella Parr con Pd al 10 % sobre carbono (1,56 g, 1,47 mmol) y el catalizador se humedeció cuidadosamente con MeOH (50 ml). El recipiente se cargó con una solución de 1-(2,2-difluoroetil)-4-nitro-1H-pirazol (5,2 g, 29,4 mmol) y la mezcla se desgasificó evacuando el recipiente al vacío y volviendo a presurizar con hidrógeno. La mezcla se hidrogenó a 103,42 kPa (15 psi) durante 6 horas. La mezcla se desgasificó y la mezcla de reacción se filtró en atmósfera de nitrógeno a través de un papel de filtro de fibra de vidrio. La torta de filtro se aclaró en profundidad con metanol (200 ml de volumen de aclarado total) y el filtrado combinado y los aclarados se concentraron al vacío para obtener 1-(2,2-difluoroetil)-4-amino-1H-pirazol (5,2 g, 62 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,07 (s, 1H), 6,99 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 6,38-6,10 (m, 1H), 4,40 (td, $J=15, 1, 4,0$ Hz, 2H), 3,18 (m, 2H).

25

30

Intermedio I-15C: 6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinato de etilo



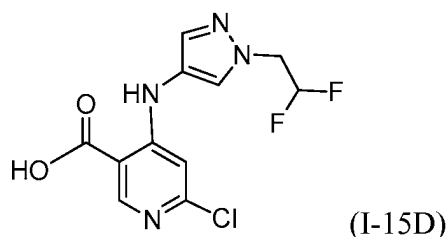
35

Una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (0,6 g, 2,73 mmol), 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina (0,401 g, 2,73 mmol) y DIPEA (2,381 ml, 13,63 mmol) en DMA (12 ml) se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el DMA y se añadió agua. El producto se extrajo con acetato de etilo (3x) y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. Los extractos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un líquido de color pardo. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinato de etilo (0,78 g, 86 % de rendimiento). LCMS m/z 331,0 (M+H); RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,29 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,61-6,19 (m, 1H), 4,64 (td, $J=15, 2, 3,6$ Hz, 2H), 4,36 (c, $J=7, 2$ Hz, 2H), 1,41-1,29 (m, 3H).

40

45

Intermedio I-15D: Ácido 6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotínico



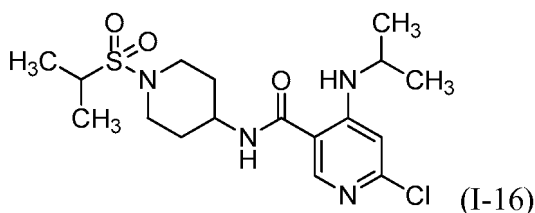
A una solución de 6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinato de etilo (0,4 g, 1,21 mmol) en etanol (10 ml) y agua (4 ml) se le añadió LiOH (0,09 g, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el etanol y el residuo se acidificó con HCl 1,5 N. El sólido de color blanco formado se recogió para proporcionar ácido 6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotínico (0,35 g, 96 % de rendimiento) que se usó tal cual en la reacción siguiente. LCMS m/z 303,0 (M+H).

10 Intermedio I-15:

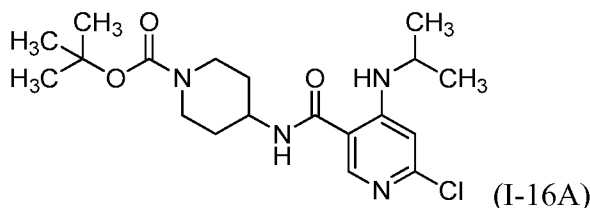
A una solución de ácido 6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino) nicotínico (0,4 g, 1,322 mmol) en DMF (8 ml), se le añadió HATU (0,75 g, 2 mmol), DIPEA (1,15 ml, 6,6 mmol) y (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0,19 g, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió bicarbonato de sodio y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El líquido de color pardo obtenido se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (R)-6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (0,51 g, 95 % de rendimiento). LCMS m/z 406,0 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,95 (t, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,60-6,18 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,62 (td, *J*=15,1, 3,8 Hz, 2H), 4,48-4,25 (m, 1H), 3,85-3,61 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 1H), 1,20-1,12 (m, 6H).

INTERMEDIO I-16

25 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-(1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)nicotinamida

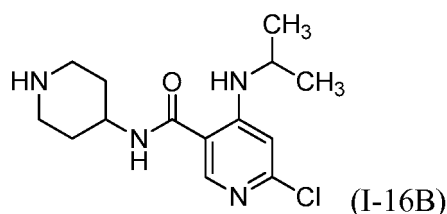


30 Intermedio I-16A: 4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución en agitación de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (1 g, 4,66 mmol) en CHCl₃ (20 ml) se le añadió DIPEA (2,441 ml, 13,98 mmol) y HATU (2,126 g, 5,59 mmol) seguido de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,933 g, 4,66 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 20-30 %/éter de pet. para proporcionar 4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 81 % de rendimiento). LCMS m/z 397,2 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,31-8,19 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,11 (d, *J*=13,6 Hz, 2H), 4,02 (tt, *J*=11,2, 4,1 Hz, 1H), 3,84-3,69 (m, 1H), 3,11-2,72 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,57-1,42 (m, 11H), 1,27 (d, *J*=6,5 Hz, 6H).

Intermedio I-16B: 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-(piperidin-4-il)nicotinamida



Una solución de 4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 3,78 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl en éter dietílico (18,90 ml, 18,90 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-(piperidin-4-il)nicotinamida (1,1 g, 98 % de rendimiento). LCMS m/z 297,1 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,14-3,76 (m, 2H), 3,29 (d, $J=12,5$ Hz, 2H), 2,95 (d, $J=10,5$ Hz, 2H), 2,04-1,69 (m, 4H), 1,27-1,11 (m, 6H).

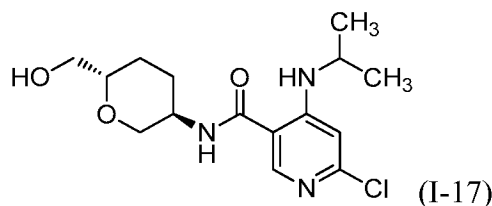
10 Intermedio 1-16:

A una solución de 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-(piperidin-4-il)nicotinamida (200 mg, 0,674 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de isopropilsulfonilo (96 mg, 0,674 mmol) y trietilamina (0,188 ml, 1,348 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 40-50%/éter de pet. para proporcionar 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-(1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)nicotinamida (124 mg, 46 % de rendimiento). LCMS m/z 403,2 (M+H); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59-8,24 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 3,93 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,75 (dd, $J=13,8, 6,6$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J=12,5$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J=11,1$ Hz, 2H), 1,84 (d, $J=9,4$ Hz, 2H), 1,62-1,41 (m, 2H), 1,19 (m, 12H).

20

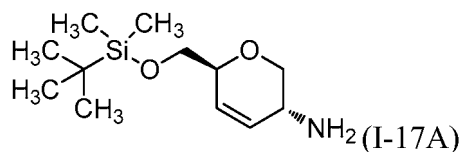
INTERMEDIO I-17

6-cloro-N-((3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida



25

Intermedio I-17A: (3R,6S)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-amina

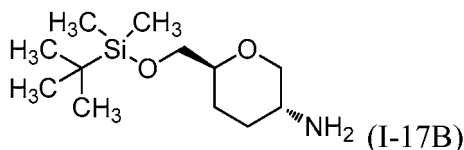


30

A una solución de N-((3R,6S)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il)-2,2,2-tricloroacetamida (6 g, 15,43 mmol) en 2-propanol (50 ml) se le añadió KOH (2,60 g, 46,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar (3R,6S)-6-(((*tert*butildimetilsilil)oxi)metil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-amina que se usó tal cual en la reacción siguiente. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,86-5,55 (m, 2H), 4,06-3,82 (m, 2H), 3,64-3,47 (m, 2H), 3,23 (s a, 1H), 3,05 (dd, $J=10,5, 8,8$ Hz, 1H), 0,99-0,76 (m, 9H), 0,04-0,01 (m, 6H).

35

Intermedio I-17B: (3R,6S)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-amina

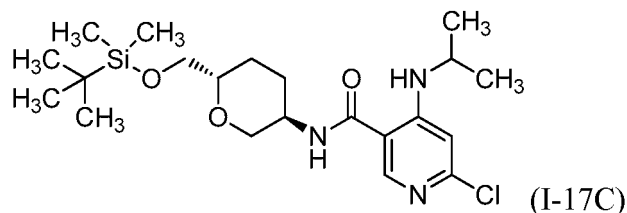


40

A una solución de (3R,6S)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-amina (300 mg, 1,232 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió Pd/C (131 mg, 0,123 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (globo) durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío para

proporcionar (3R,6S)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-amina (220 mg, 73 % de rendimiento) en forma de un jarabe de color pardo que se usó tal cual en la reacción siguiente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,85-3,77 (m, 1H), 3,73 (ddd, *J*=10,7, 4,6, 2,3 Hz, 1H), 3,61-3,41 (m, 2H), 3,39-3,23 (m, 2H), 3,16 (dtd, *J*=10,6, 5,3, 2,1 Hz, 1H), 2,82 (t, *J*=10,5 Hz, 1H), 1,96-1,74 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 1H), 1,28-0,99 (m, 9H), 0,04-0,01 (m, 6H).

5 Intermedio I-17C: N-((3R,6S)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-il)-6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamida



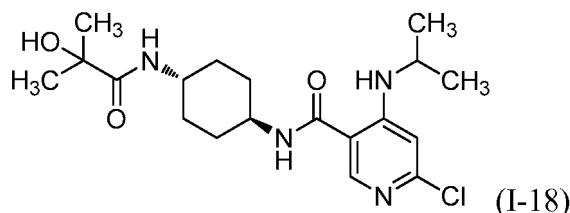
10 A una solución en agitación de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (250 mg, 1,165 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (576 mg, 1,514 mmol), (3R,6S)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-amina (286 mg, 1,165 mmol) y DIPEA (0,814 ml, 4,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se suspendió en agua y se eliminó por filtración. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución al 10 % de NaHCO₃ (2x10 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-30 %/éter de pet.) para proporcionar N-((3R,6S)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-il)-6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamida (250 mg, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. LCMS *m/z* 442 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,42-8,26 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,95-3,66 (m, 3H), 3,64-3,38 (m, 3H), 3,19-3,06 (m, 1H), 1,95 (d, *J*=13,6 Hz, 1H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,57 (s, 2H), 1,42-1,03 (m, 7H), 0,91-0,79 (m, 6H), 0,11-0,02 (m, 6H).

Intermedio 1-17: 6-cloro-N-((3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida

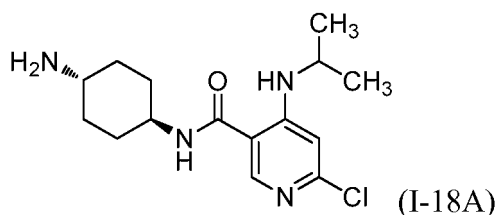
25 A una solución en agitación de N-((3R,6S)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-il)-6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamida (250 mg, 0,566 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,4 ml, 5,19 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución al 10 % de NaHCO₃ (4x15 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (metanol al 0-3 %/CHCl₃) para proporcionar 6-cloro-N-((3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (150 mg, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. LCMS *m/z* 328 (M+H). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52-8,18 (m, 1H), 6,74-6,58 (m, 1H), 4,62 (t, *J*=5,7 Hz, 1H), 4,03 (c, *J*=7,2 Hz, 2H), 3,94-3,67 (m, 4H), 3,47-3,35 (m, 2H), 2,13-1,86 (m, 6H), 1,79-1,44 (m, 4H), 1,37-0,91 (m, 19H).

35 INTERMEDIO I-18

6-cloro-N-((1R,4R)-4-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



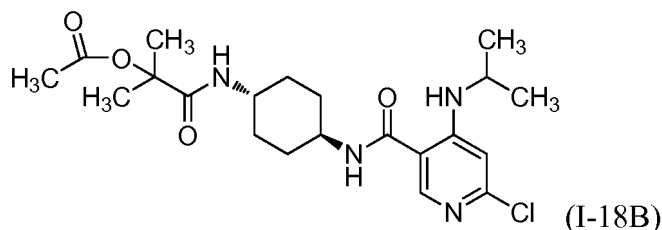
Intermedio 1-18A: N-((1R,4R)-4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



45 Una solución en agitación de ((1R,4R)-4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

(475 mg, 1,156 mmol) en DCM (2 ml) se enfrió a 0 °C. A esta solución se le añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un semisólido de color blanquecino que se co-evaporó con CHCl₃ dos veces. Este procedimiento proporcionó N-((1R,4R)-4-aminociclohexil)-6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamida en forma de un sólido de color blanquecino que se usó tal cual en la reacción siguiente. LCMS *m/z* 311 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,47-8,29 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,66 (s a, 2H), 3,74 (m, 1H), 2,97 (s a, 1H), 2,03-1,83 (m, 4H), 1,45-1,27 (m, 4H), 1,16 (d, *J*=6,3 Hz, 6H).

Intermedio I-18B: Acetato de 1-(((1r,4r)-4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo



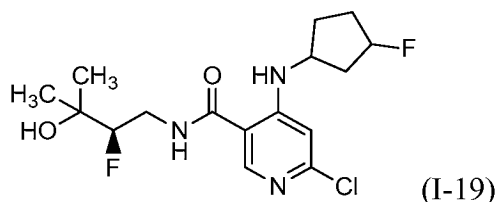
A una solución en agitación de N-((1R,4R)-4-aminociclohexil)-6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamida (200 mg, 0,643 mmol) en DCM se le añadió Et₃N (269 µl, 1,930 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió acetato de 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (106 mg, 0,643 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua (2x10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Este procedimiento proporcionó acetato de 1-(((1R,4R)-4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (280 mg, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó tal cual en la reacción siguiente. LCMS *m/z* 439 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,42-34 (m, 2H), 7,44 (dd, *J*=12,5, 8,4 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,83-3,59 (m, 1H), 3,49 (s a, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,91-1,77 (m, 4H), 1,75-1,57 (m, 6H), 1,53-1,20 (m, 4H), 1,20-1,06 (m, 6H).

Intermedio 1-18:

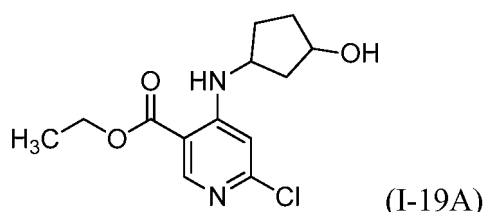
A una solución en agitación de acetato de 1-(((1R,4R)-4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (280 mg, 0,638 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió carbonato potásico (176 mg, 1,276 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto obtenido se suspendió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 25 %/éter de pet.) para proporcionar 6-cloro-N-((1R,4R)-4-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (200 mg, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rosa claro. LCMS *m/z* 397,1 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,42-8,32 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,33 (d, *J*=4,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,89-3,62 (m, 2H), 3,60-3,38 (m, 1H), 1,93-1,61 (m, 4H), 1,38 (m, 4H), 1,22 (d, *J*=2,7 Hz, 3H), 1,15 (m, 6H).

INTERMEDIO I-19

6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinamida

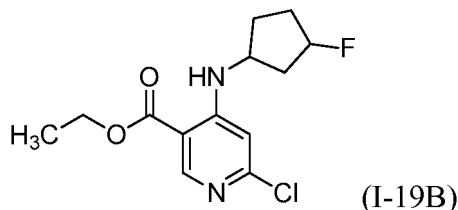


Intermedio I-19A: 6-cloro-4-((3-hidroxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo



A una solución de clorhidrato de 3-aminociclopentanol (1,05 g, 7,63 mmol) y 4,6-dicloronicotinato de etilo (1,679 g, 7,63 mmol) en DMA (10 ml) se le añadió DIPEA (6,66 ml, 38,2 mmol), después la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (2 x 50 ml) y solución de salmuera (40 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄. El filtrado se concentró y el producto se purificó usando gel de sílice eluyendo acetato de etilo al 40 % en hexano para proporcionar 6-cloro-4-((3-hidroxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo (1,5 g, 5,27 mmol, 69 % de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin separación quiral. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,54 (s a, 1H) 8,03-8,42 (m, 1H) 6,78 (d, *J*=9,54 Hz, 1H) 4,62-4,77 (m, 1H) 3,99-4,33 (m, 4H) 1,86-2,29 (m, 3H) 1,38-1,78 (m, 3H) 1,31 (td, *J*=7,03, 1,00 Hz, 3H); LCMS (M+H) 285,0.

Intermedio I-19B: 6-cloro-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinato de etilo

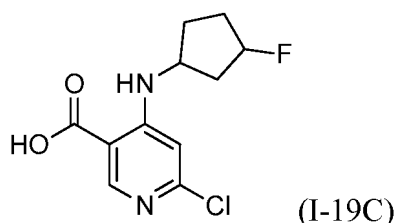


A una solución de 6-cloro-4-((3-hidroxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo (1,5 g, 5,27 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió DAST (1,392 ml, 10,54 mmol) lentamente a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que la reacción se completara, la mezcla se inactivó con solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄. El compuesto en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 1:9 EtOAc y hexano para proporcionar dos diastereómeros separados. Rendimiento: diastereómero 1: 540 mg, diastereómero 2: 320 mg.

Diastereómero 1: RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,67 (s, 1H) 8,22 (s a, 1H) 6,58 (s, 1H) 5,16-5,34 (m, 1H) 4,33 (c, *J*=7,03 Hz, 2H) 4,06-4,15 (m, 1H) 2,47-2,60 (m, 1H) 2,35 (dc, *J*=13,18, 7,99 Hz, 1H) 2,00-2,16 (m, 2H) 1,59-1,84 (m, 2H) 1,36-1,41 (m, 3H) LC/MS 287,0 (M+H).

Diastereómero 2: RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,67 (s, 1H) 8,42 (s a, 1H) 6,52 (s, 1H) 5,16-5,33 (m, 1H) 4,30-4,38 (m, 2H) 3,93-4,00 (m, 1H) 1,81-2,35 (m, 6H) 1,37 (t, *J*=7,03 Hz, 3H) LC/MS 287,0 (M+H).

Intermedio I-19C: Ácido 6-cloro-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotínico



A una solución de 6-cloro-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinato de etilo (1,0 g, 3,49 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió LiOH (0,167 g, 6,98 mmol) en forma de solución ac. 2 N a 0 °C, después se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se completó, se eliminó el EtOH y se añadió agua (1 ml) y se acidificó a pH 4 con HCl 1,5 N. El sólido precipitado se recogió en un filtró y se usó en la siguiente etapa sin separación quiral. Rendimiento: 88 % (0,79 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,37 (s a, 1H) 8,52 (d, *J*=9,04 Hz, 1H) 8,32 (d, *J*=7,03 Hz, 1H) 6,83 (s, 1H) 5,17-5,35 (m, 1H) 4,19 (dc, *J*=13,68, 6,99 Hz, 1H) 2,21-2,47 (m, 2H) 1,73-2,17 (m, 3H) 1,47-1,57 (m, 1H) LCMS (M+H) 259,0.

Intermedio 1-19:

A una solución de ácido 6-cloro-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotínico (0,91 g, 3,52 mmol) y (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0,511 g, 4,22 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió DIPEA (1,843 ml, 10,55 mmol) y HATU (2,68 g, 7,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y la capa orgánica se lavó con agua fría (3 x 20 ml) y salmuera (15 ml). Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto en bruto que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 60 % en hexano para proporcionar 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinamida (0,98 g, 2,71 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó en la etapa siguiente sin separación quiral. RMN ¹H 400 MHz, DMSO-*d*₆: δ 8,71 (t, *J* = 7,20 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,14-5,27 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,24-4,39 (m, 1H), 4,03 (d, *J* = 2,80 Hz, 1H), 3,60-3,69 (m, 1H), 3,31-3,37 (m, 1H), 2,25-2,42 (m, 1H), 2,14-2,18 (m, 1H), 1,59-1,97 (m, 4H), 1,15 (dd, *J* = 0,80,

6,00 Hz, 6H), LCMS (M+H) 362,2.

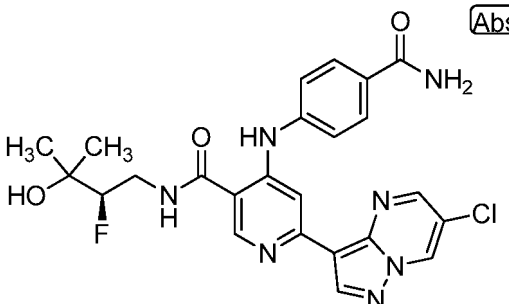
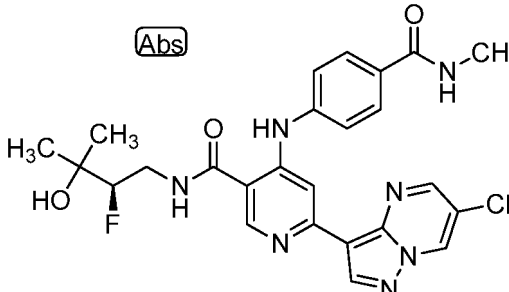
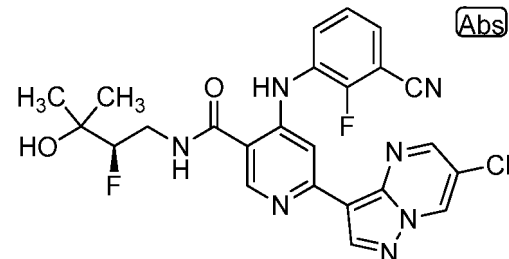
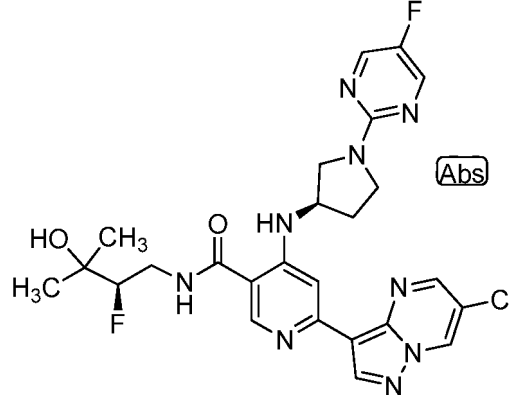
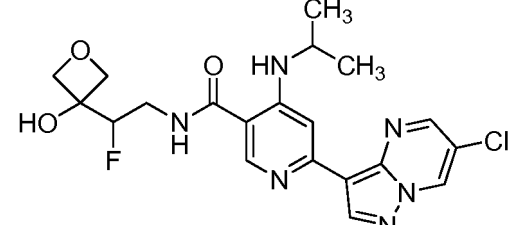
Los ejemplos de la tabla 1 se prepararon usando los métodos generales de los ejemplos 1-20 usando el material de partida apropiado y amina. Los intermedios descritos anteriormente se usaron para la síntesis de los ejemplos siguientes y otros ejemplos de esta solicitud.

5

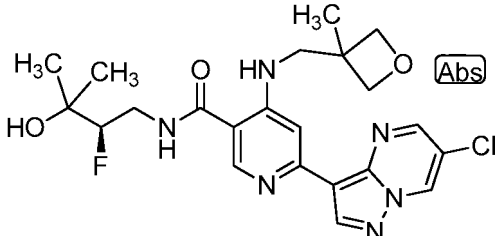
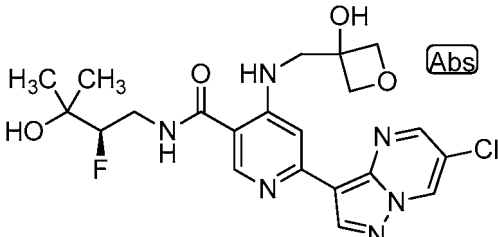
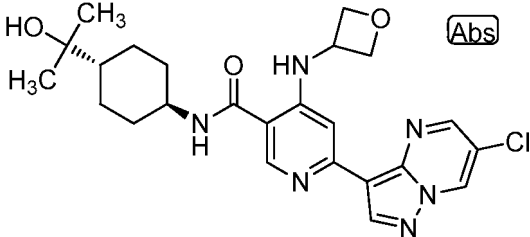
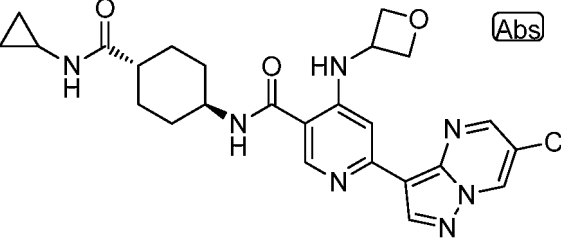
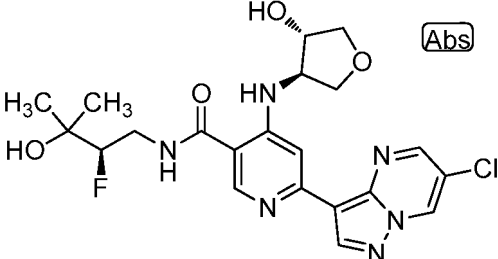
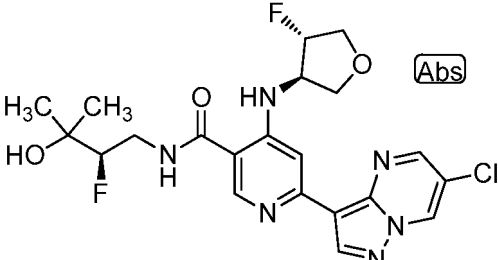
Tabla 1

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
22		7,19	B	433
23		6,92	B	470
24		5,11	A	502
25		6,71	B	468
26		6,6	A	514,2

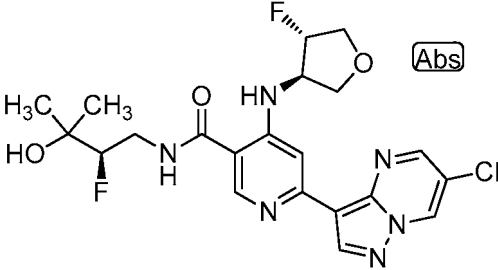
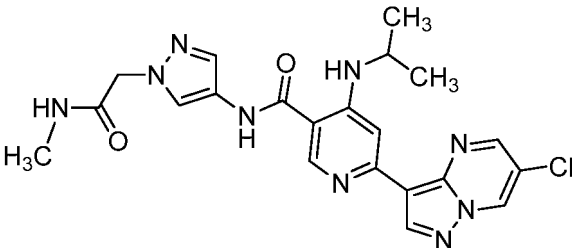
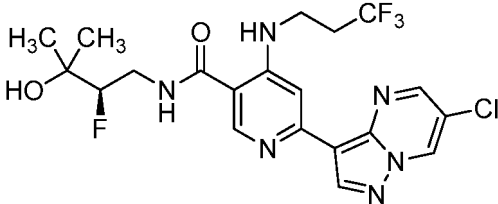
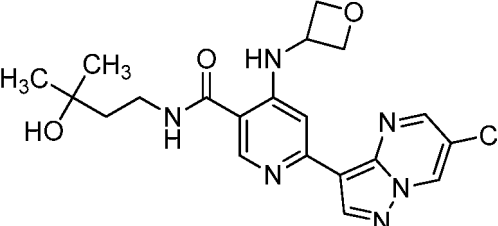
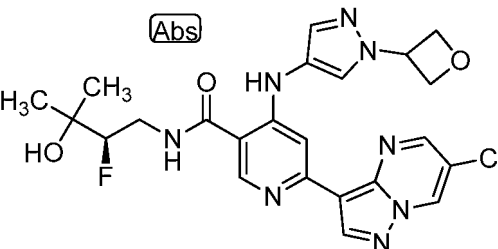
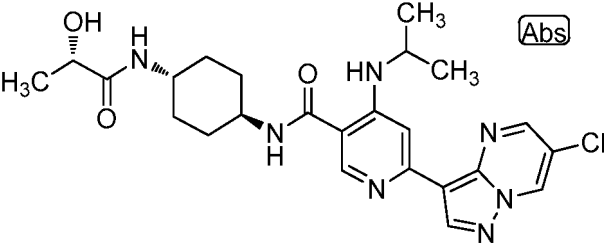
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
33		5,52	B	512,2
34		11,31	B	526,2
35		1,591	C	512,4
36		1,565	C	558,1
37		5,17	A	449,2

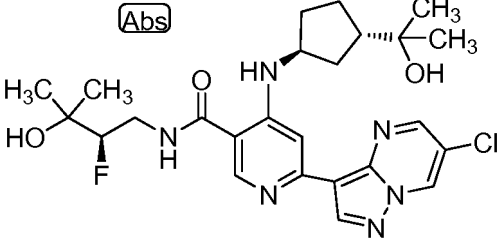
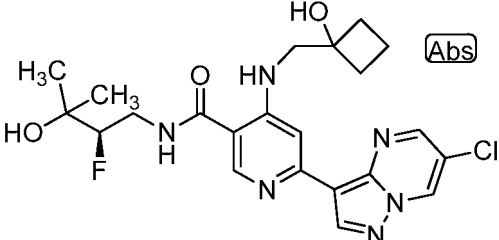
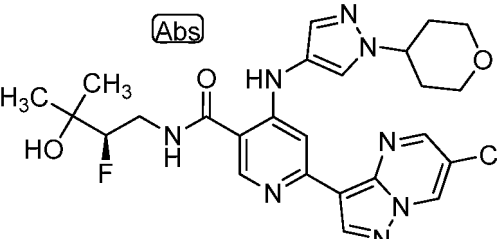
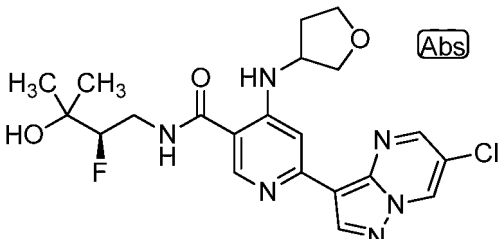
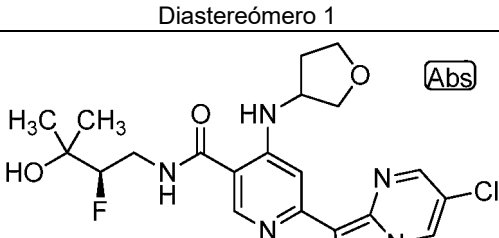
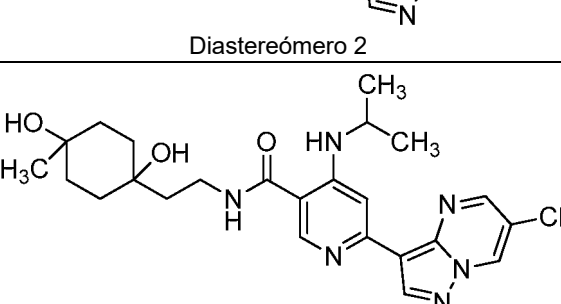
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
38		0,902	D	477
39		0,739	D	479
40		6,34	B	485,6
41		5,81	B	510,6
42		9,58	B	479,3
43	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 1</p>	6,48	B	481,3

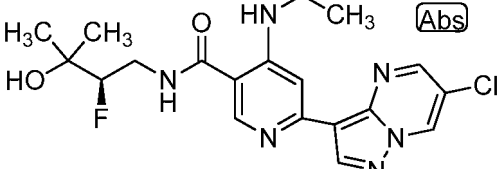
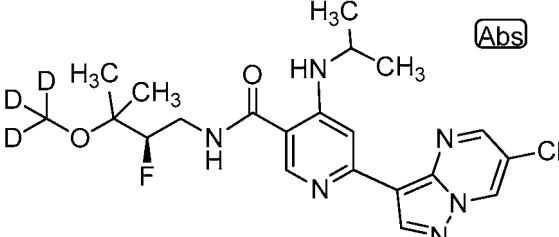
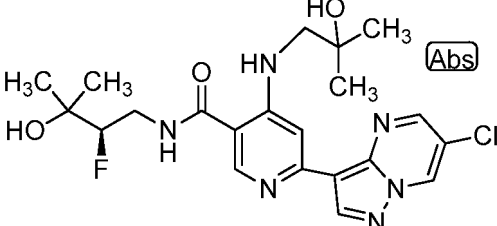
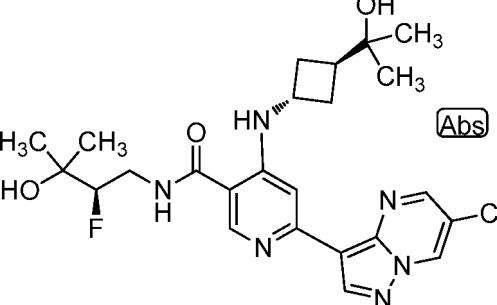
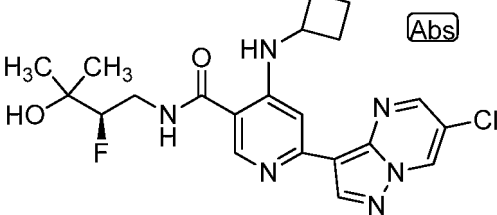
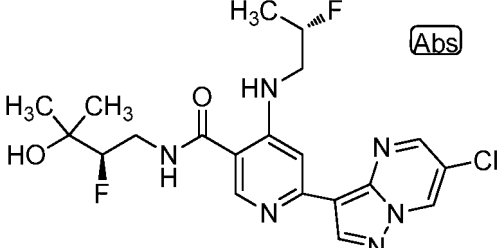
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
44	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 2</p>	5,7	A	481,2
45		1,077	D	468
46		1,563	C	489,2
47		10,5	B	431,2
48		1,16	C	515,2
49		6,186	A	500,2

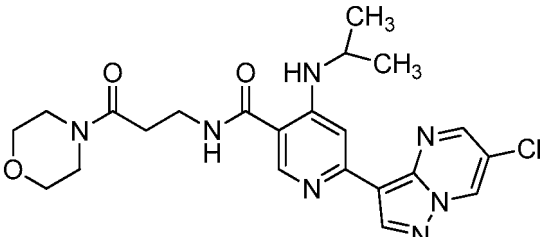
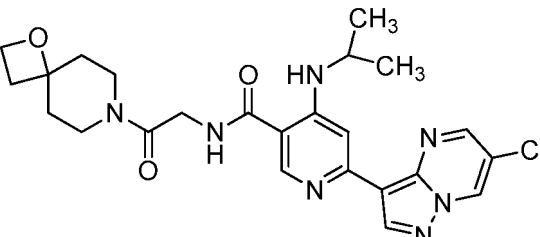
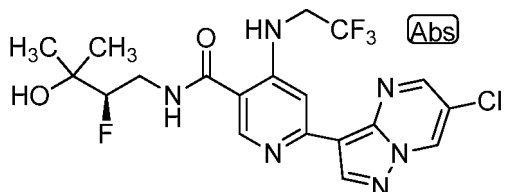
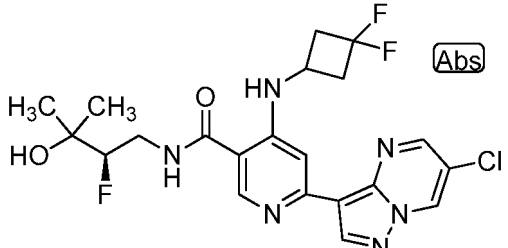
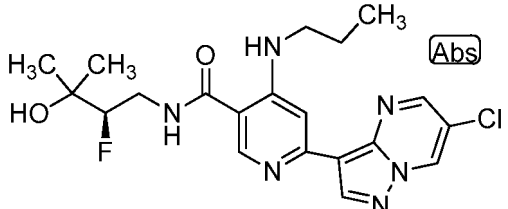
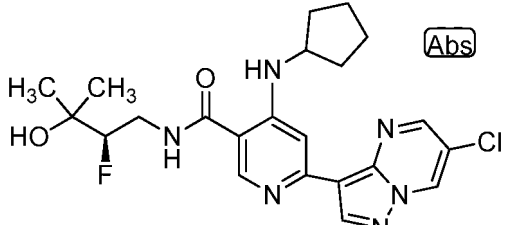
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
50	<p>(Abs)</p> 	1,4	E	519,3
51	 <p>(Abs)</p>	1,593	D	477,2
52	<p>(Abs)</p> 	1,924	C	543
53	<p>(Abs)</p>  <p>Diastereómero 1</p>	5,759	B	463,2
54	<p>(Abs)</p>  <p>Diastereómero 2</p>	5,74	B	463,2
55		1,58	F	487,3

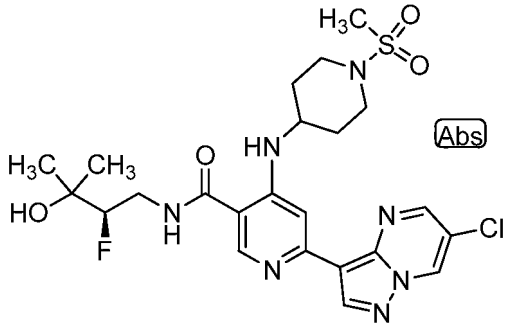
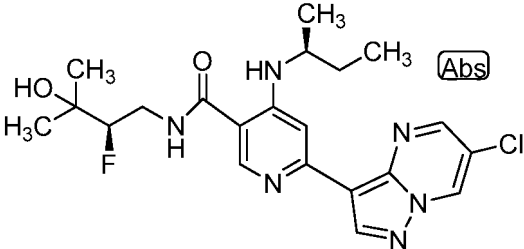
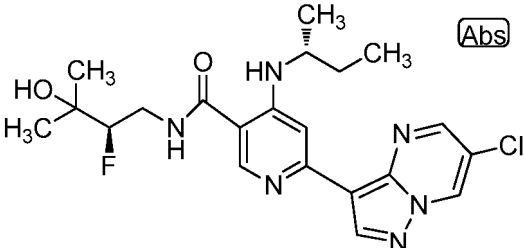
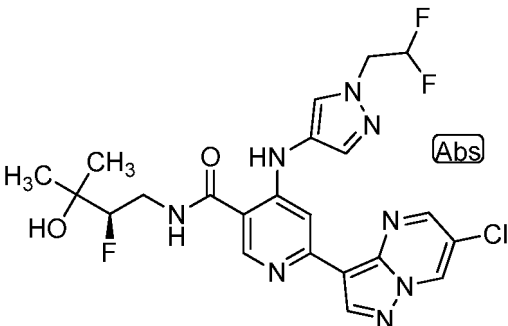
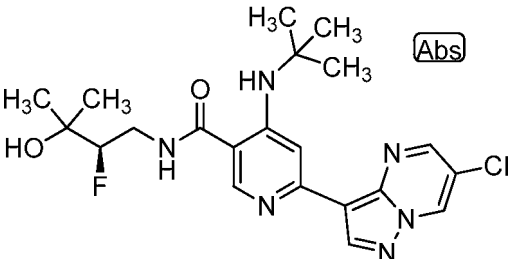
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
56		1,46	E	421,1
57		1,82	E	452,2
58		1,25	E	465,1
59		1,41	E	505,1
60		1,72	E	447,1
61		1,49	E	453,1

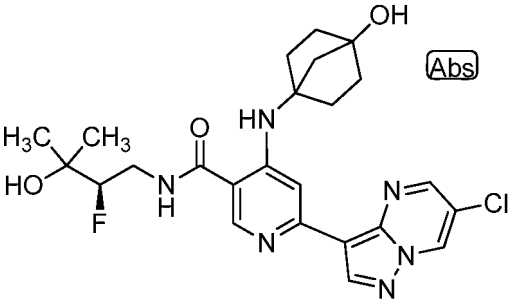
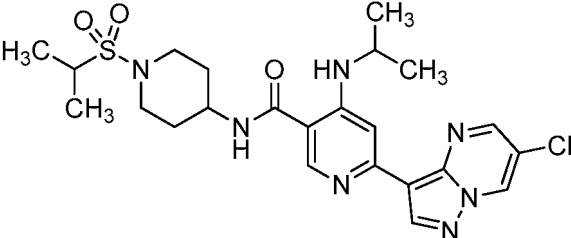
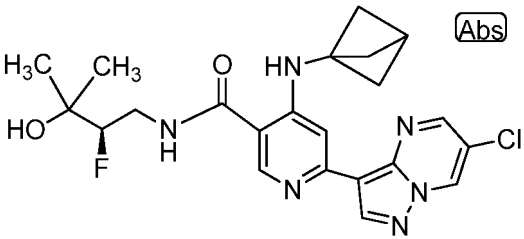
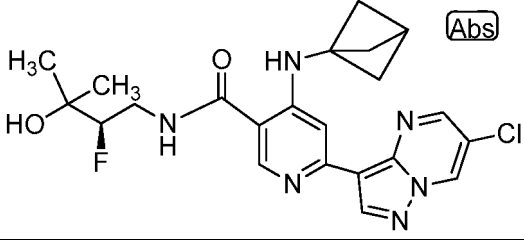
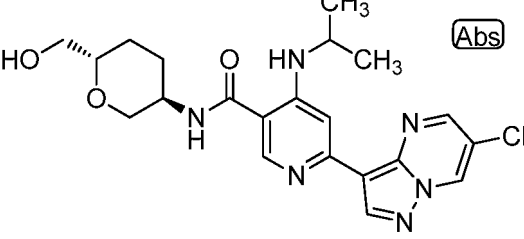
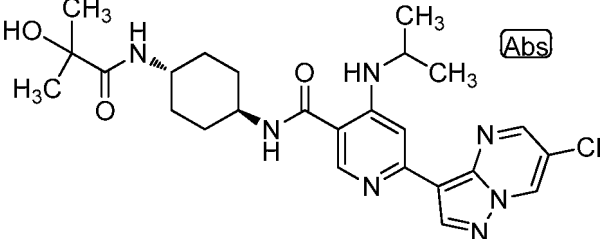
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
62		1,633	D	472,2
63		1,669	D	498,2
64		1,57	E	475
65		1,59	E	483,1
66		1,57	E	435,2
67		1,89	E	461,1

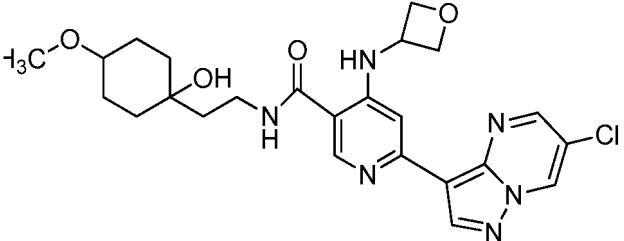
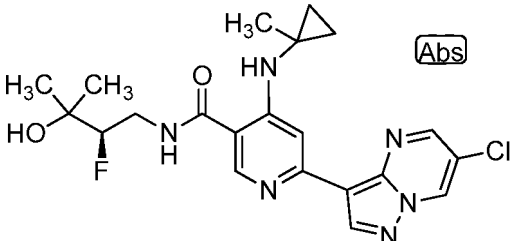
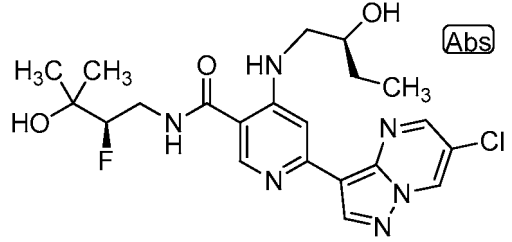
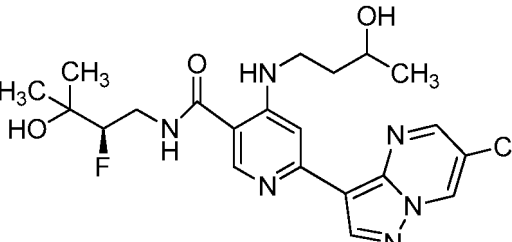
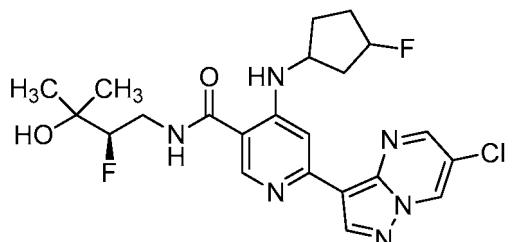
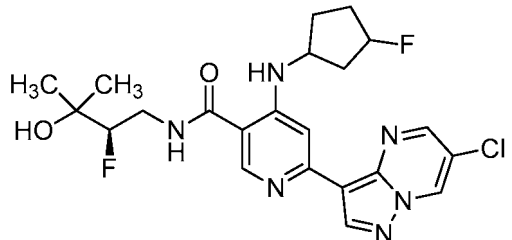
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
68		1,25	E	554,2
69		1,83	F	449,2
70		1,82	F	449,2
71		2,214	C	523,2
72		1,6	E	449,2

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
73	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>	1,31	E	503,1
74		7,186	A	520,2
75	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>	1,74	E	459,2
76	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>	1,3	F	431,2
77	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>	1,396	C	445,3
78	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>	2,378	D	514,2

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
79		1,36	F	501,3
80		1,58	E	447,1
81		1,261	C	465,3
82		1,27	F	465,2
83		1,79	D	479,2
84		1,72	D	479,2

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
85		1,72	D	479,2
86		2,07	D	479,2

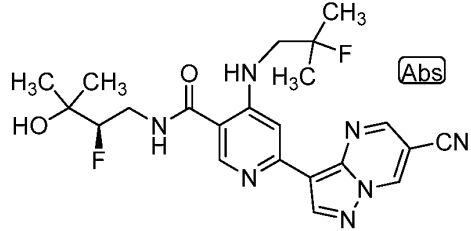
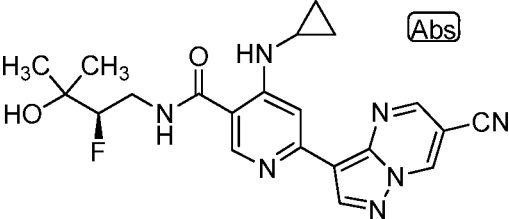
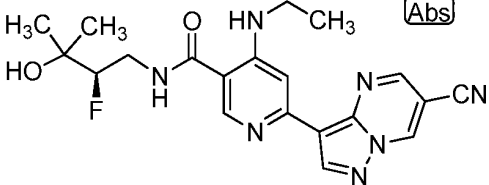
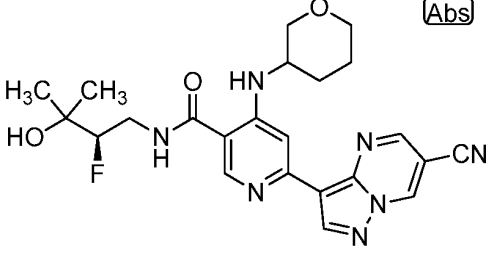
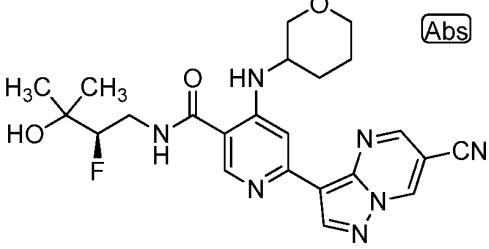
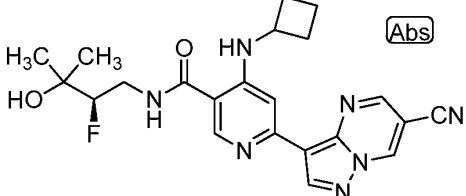
Los ejemplos de la tabla 2 se prepararon usando los métodos generales de los ejemplos 1-20 usando el material de partida apropiado y amina.

5

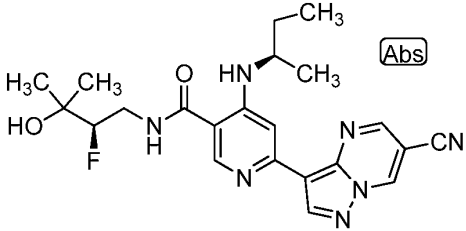
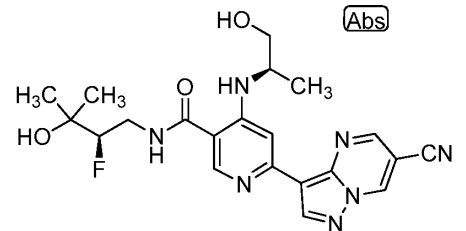
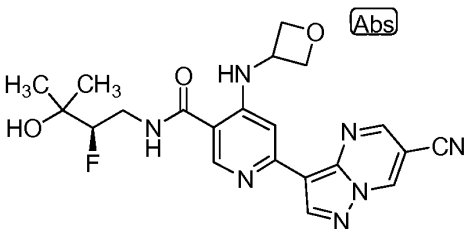
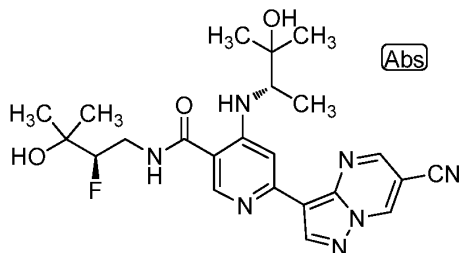
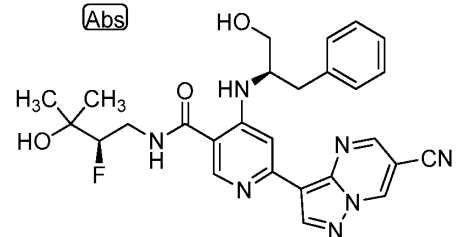
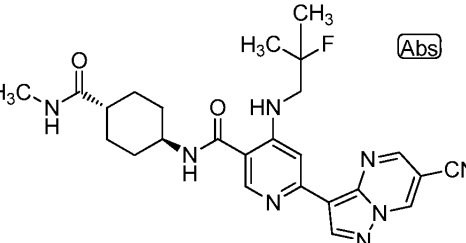
Tabla 2

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
87		6,493	B	426,2
88		6,85	I	461,2
89		6,41	B	459
90		14,84	B	468

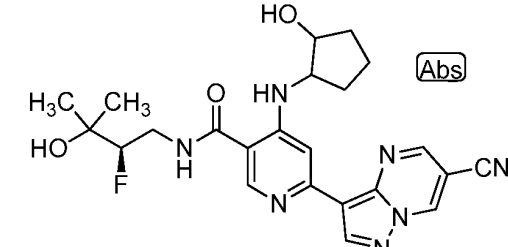
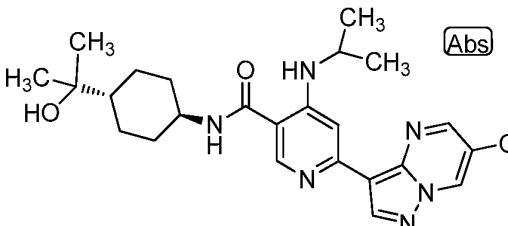
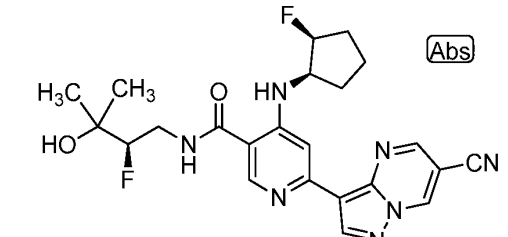
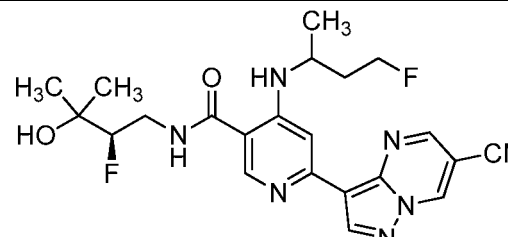
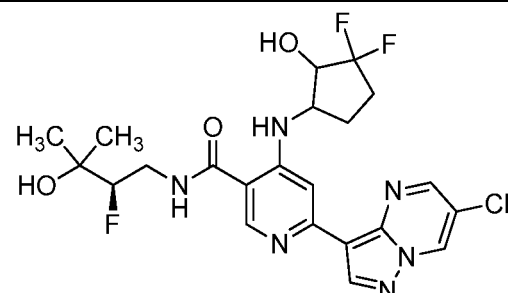
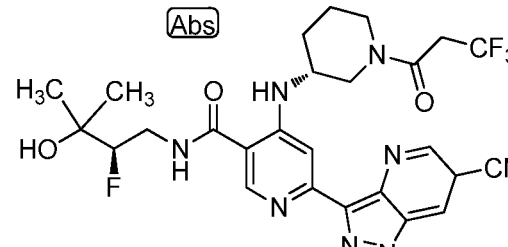
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
91		5,95	A	456,7
92		6,43	B	424,4
93		11,45	B	412,4
94	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 1</p>	5,5	A	468
95	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 2</p>	5,5	A	468
96		8,09	B	435,8

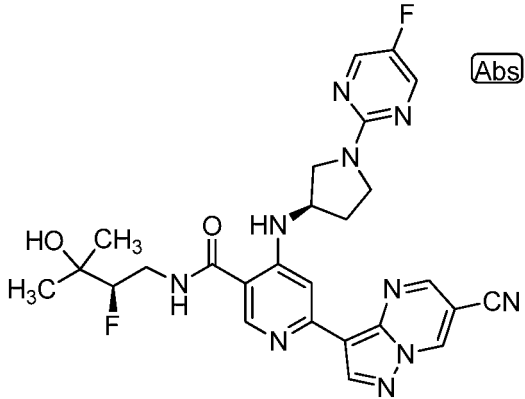
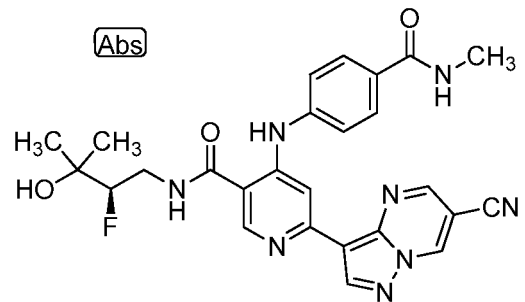
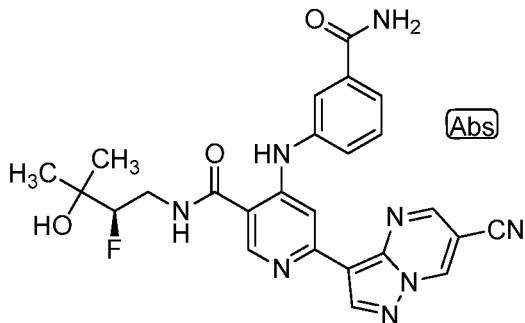
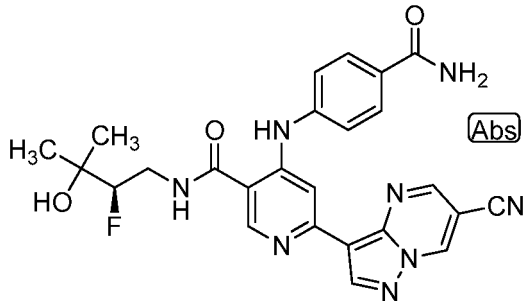
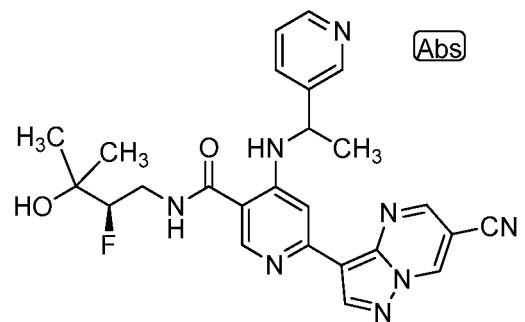
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
97		6,31	A	440
98		9,13	A	442
99		9,84	B	440
100		6	B	470,2
101		7,07	B	518
102		6,571	B	493

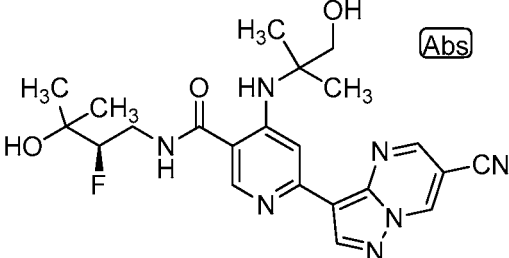
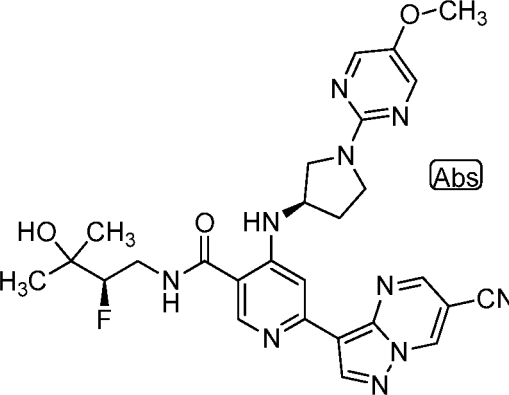
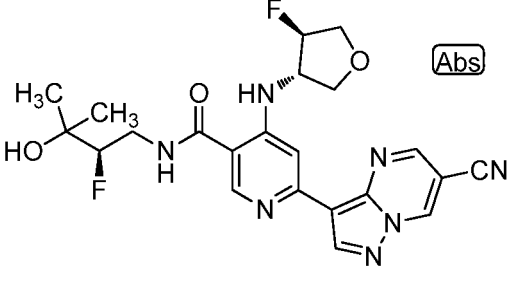
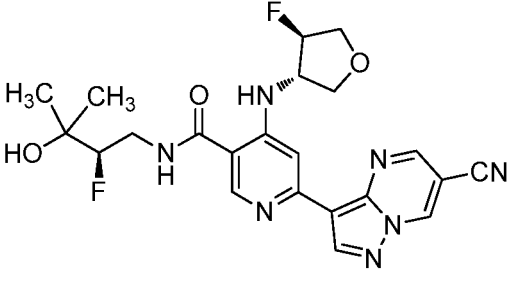
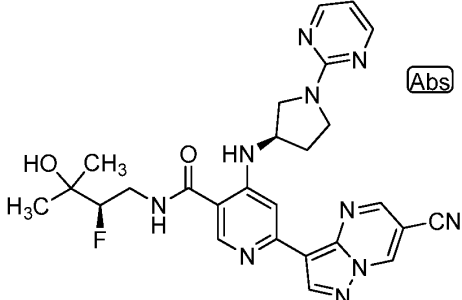
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
103		11,623	B	468
104		6,679	A	462,4
105		6,329	A	470,2
106		6,843	B	458,2
107		6,355	B	502
108		6,868	B	577,2

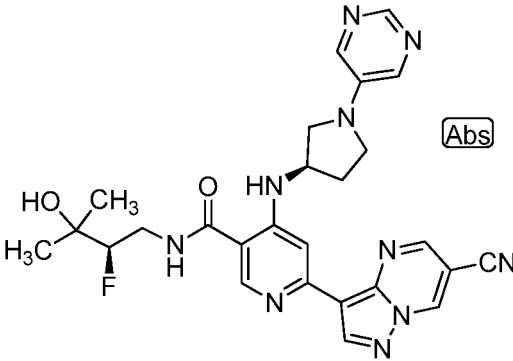
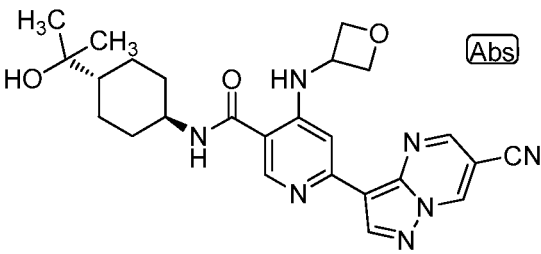
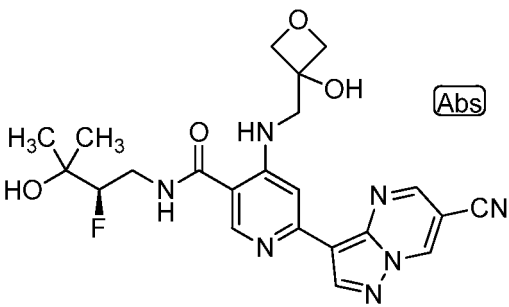
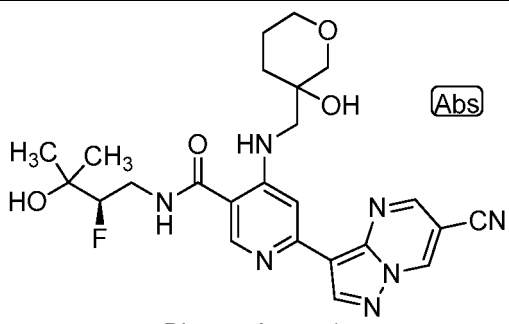
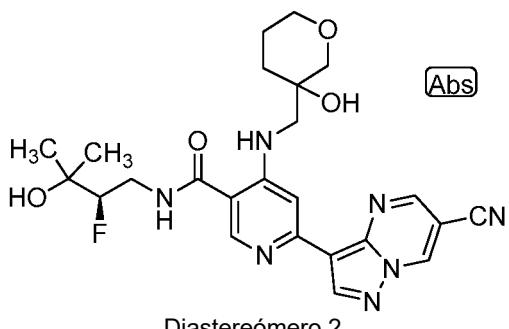
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
109		6,777	B	549,2
110		5,22	A	517
111		9,71	A	503
112		4,91	A	502
113		9,426	A	489,2

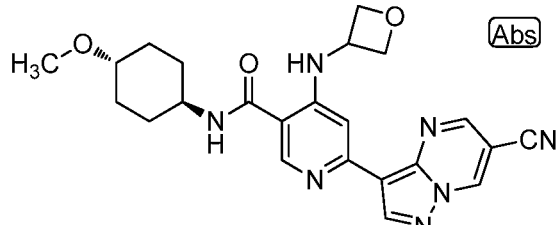
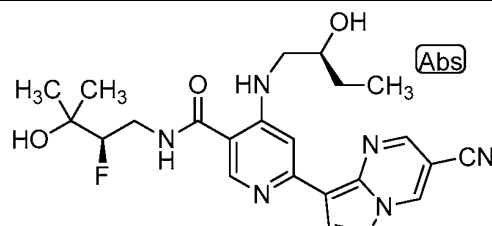
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
114		1,037	C	456
115		6,263	B	560,9
116		6,065	B	472,3
117		6,14	B	472,2
118		9,302	A	531,3

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
119		1,095	C	531,2
120		0,891	D	476,2
121		8,599	A	470,2
122	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 1</p>	10,149	B	498,2
123	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 2</p>	10,17	B	498,2

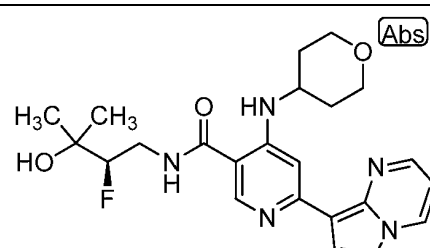
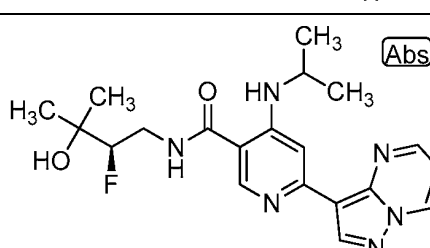
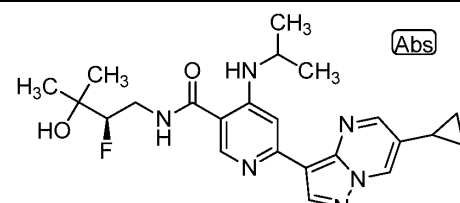
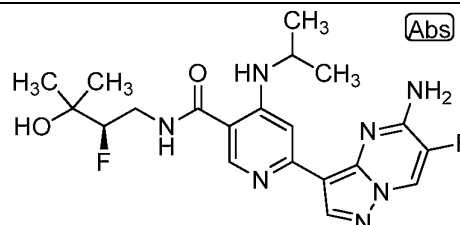
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
124	 (Abs)	10,045	A	448,2
125	 (Abs)	1,108	C	456,3

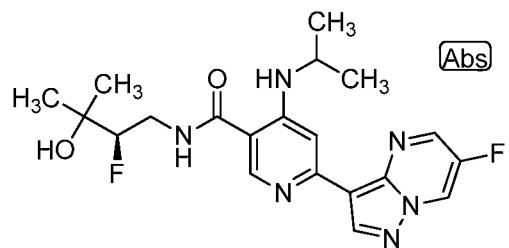
Los ejemplos de la tabla 3 se prepararon usando los métodos generales de los ejemplos 1-20 usando el material de partida apropiado y amina.

5

Tabla 3

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
126	 (Abs)	10,25	B	443,2
127	 (Abs)	6,19	B	400
128	 (Abs)	1,566	C	441,2
129	 (Abs)	11,78	B	434,2

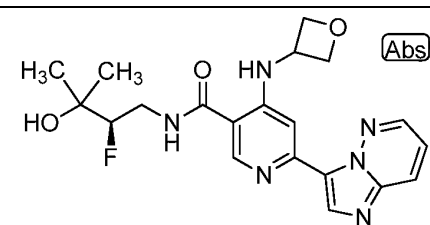
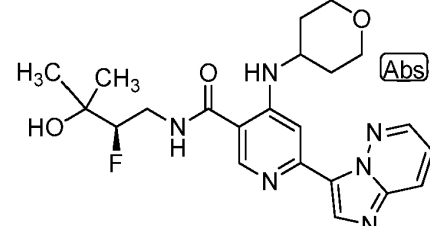
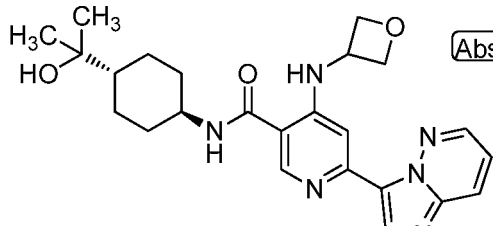
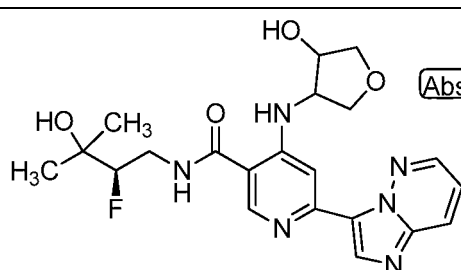
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
130		8,59	B	419,3

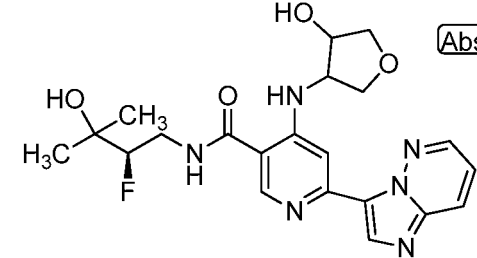
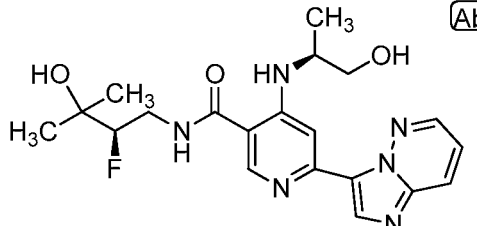
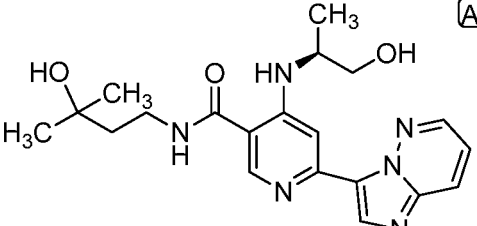
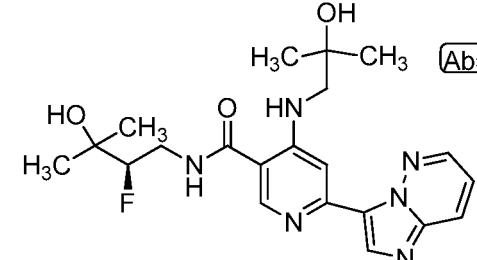
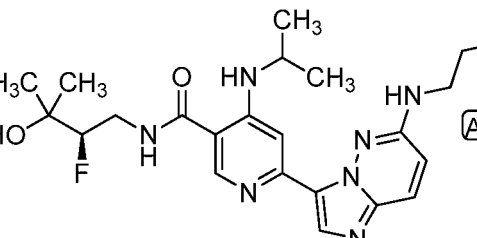
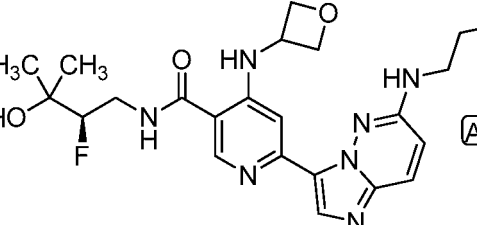
Los ejemplos de la tabla 4 se prepararon usando los métodos generales de los ejemplos 1-21 usando el material de partida apropiado y amina.

5

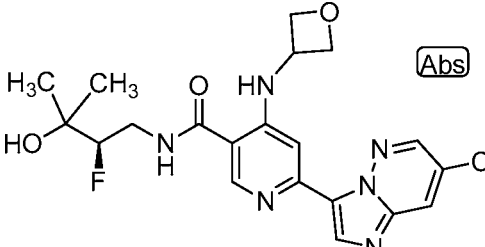
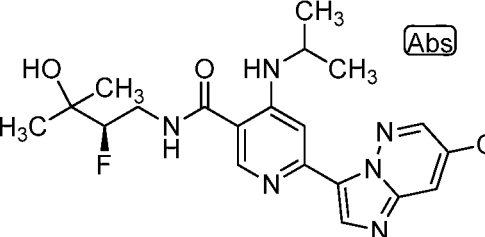
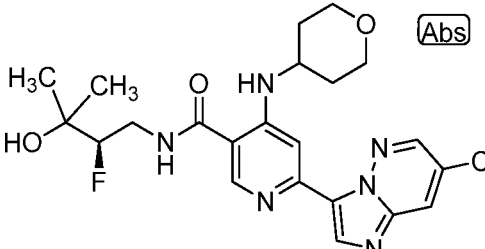
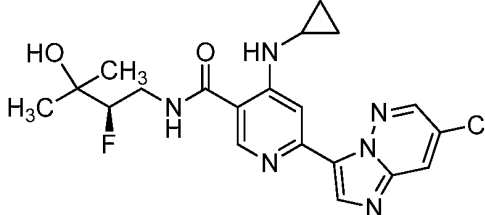
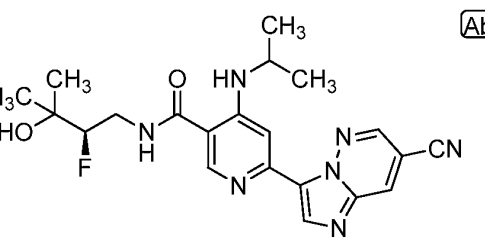
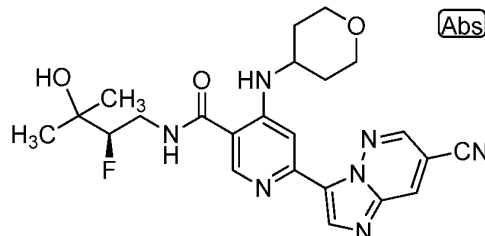
Tabla 4

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
131		8,522	B	415,3
132		1,655	C	443,2
133		1,757	C	451,2
134	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 1</p>	7,902	A	445,2

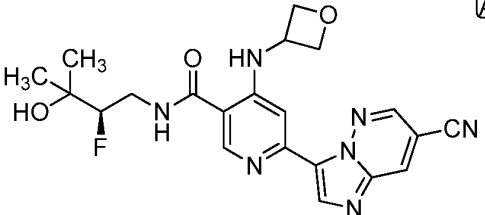
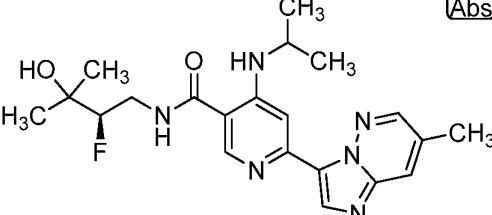
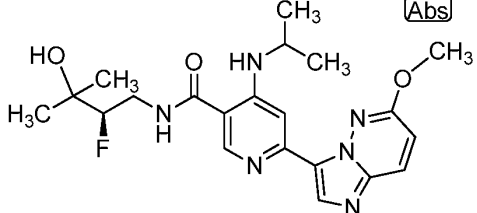
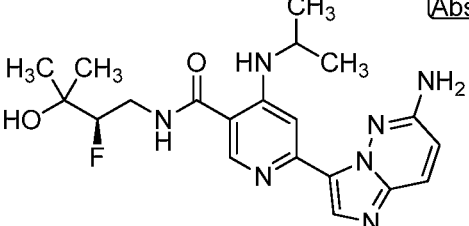
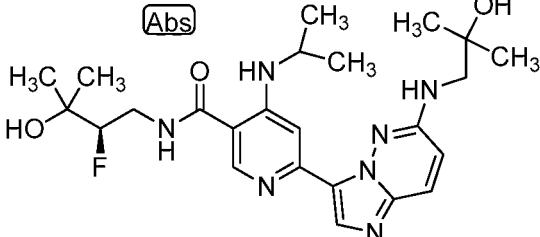
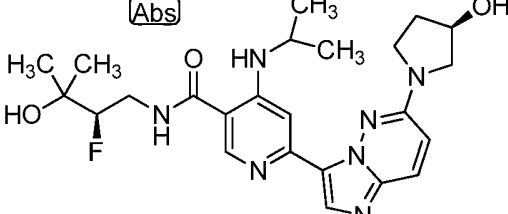
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
135	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 2</p>	7,916	A	445,2
136		0,888	C	417,2
137		0,885	C	399
138		0,954	C	431,3
139		1,657	C	460,2
140		1,452	C	474,2

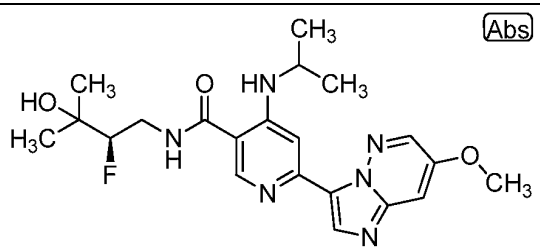
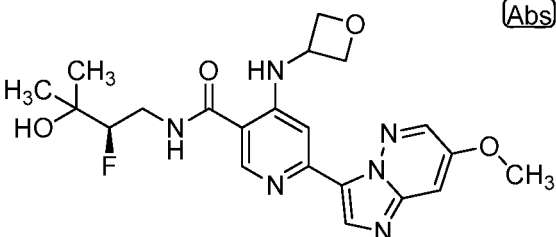
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
141		9,318	A	449,2
142		1,447	C	435
143		1,89	C	477
144		1,413	C	433,2
145		1,575	D	426,2
146		1,767	C	468,2

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
147	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>	1,269	D	440
148	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>	2,086	C	415,2
149	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>	1,637	D	431,2
150	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>	2,014	C	416,2
151	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>	1,2	C	488,4
152	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>	1,146	C	486,4

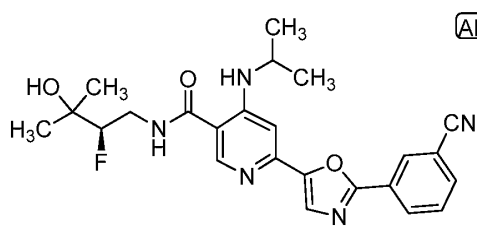
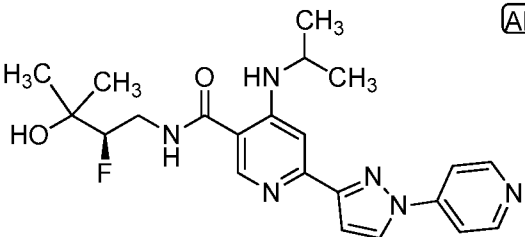
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
153	 (Abs)	11,14	A	431,2
154	 (Abs)	1,01	C	445,3

Los ejemplos de la tabla 5 se prepararon usando los métodos generales de los ejemplos 1-21 usando el material de partida apropiado y amina.

5

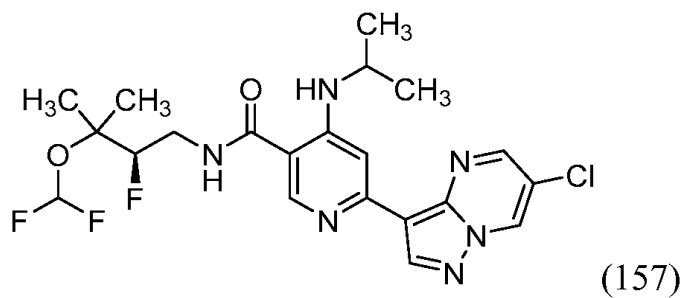
Tabla 5

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
155	 (Abs)	6,845	A	452
156	 (Abs)	1,4	E	427,1

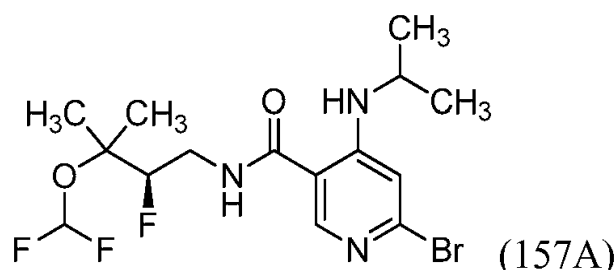
Ejemplo 157

(R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida

10

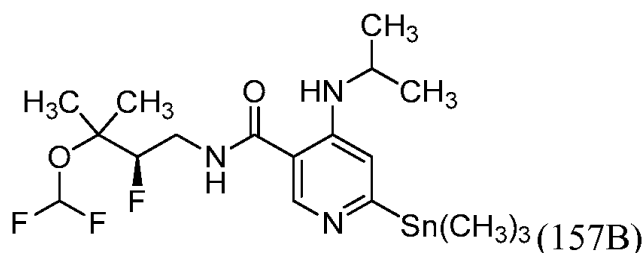


Intermedio 157A: (R)-6-bromo-N-(3-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



Una solución de (R)-6-bromo-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (0,6 g, 1,66 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió Cu(I)I (0,32 g, 1,66 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (0,295 g, 1,66 mmol) (disuelto en 10 ml de acetonitrilo) gota a gota durante un periodo de 10 min. Después de agitar durante 1 h más, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ sólido. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 30 %:hexano) para proporcionar (R)-6-bromo-N-(3-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (0,4 g, 59 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (t, J=5,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,35-8,24 (m, 1H), 7,18-6,62 (m, 2H), 4,71-4,39 (m, 1H), 3,87-3,56 (m, 2H), 3,38 (d, J=2,6 Hz, 1H), 1,39 (d, J=5,3 Hz, 6H), 1,16 (d, J=6,4 Hz, 6H); LCMS m/z 412,0 (M+H).

15 Intermedio 157B: (R)-N-(3-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(trimetilestannil)nicotinamida



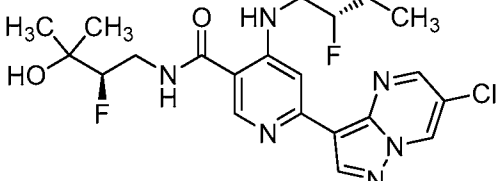
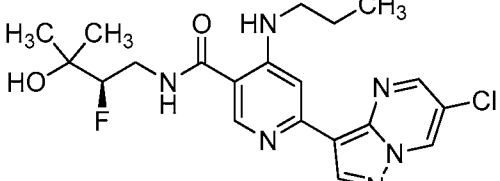
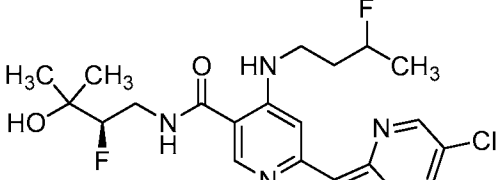
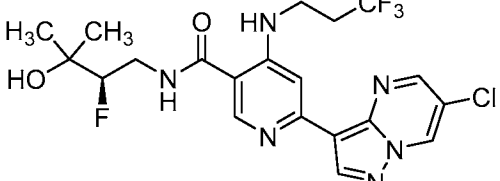
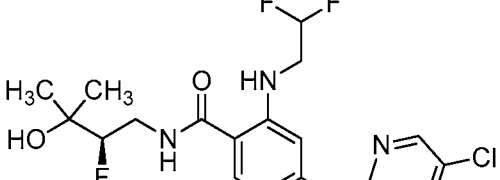
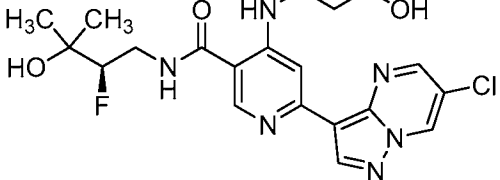
Una solución de (R)-6-bromo-N-(3-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (0,18 g, 0,44 mmol) y hexametilditina (0,26 g, 0,79 mmol) en tolueno (10 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 g, 0,09 mmol) y se continuó purgando durante 5 min más. El tubo de presión se cerró y se agitó a 110 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de celite, el cual se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron al vacío para proporcionar (R)-N-(3-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(trimetilestannil)nicotinamida (0,3 g); LCMS m/z 498 (M+H).

Ejemplo 157:

En un vial de reactor de microondas, (R)-N-(3-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(trimetilestannil)nicotinamida (0,1 g, 0,20 mmol) y 7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina (0,056 g, 0,20 mmol) se disolvieron en dioxano (10 ml) y se purgaron con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,047 g, 0,040 mmol) y el purgado continuó durante 5 minutos más. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de celite con acetato de etilo (3x15 ml). Los filtrados combinados se concentraron, el producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(3-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (15 mg, 15 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (dd, J=6,02, 1,0 Hz, 6H), 1,42 (d, J=6,5 Hz, 6H), 3,36-3,47 (m, 1H), 3,64-3,85 (m, 2H), 4,49-4,68 (m, 1H), 6,69-7,09 (m, 1H), 7,90-7,94 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,52-8,56 (m, 1H), 8,58-8,61 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,79-8,84 (m, 1H), 8,87-8,91 (m, 1 H); LCMS m/z 485,3 (M+H).

40 Los ejemplos de la tabla 6 se prepararon usando los métodos generales de los ejemplos 1-20 usando el material de partida apropiado y amina. Los intermedios descritos anteriormente se usaron para la síntesis de los ejemplos siguientes y otros ejemplos de esta solicitud.

Tabla 6

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
158		1,58	C	467,3
159		1,42	E	453,2
160		1,54	E	467,2
161		1,47	C	489,2
163		10,93	A, GRADIENTE DE 18 MIN	457,0
164		1,07	E	451,2

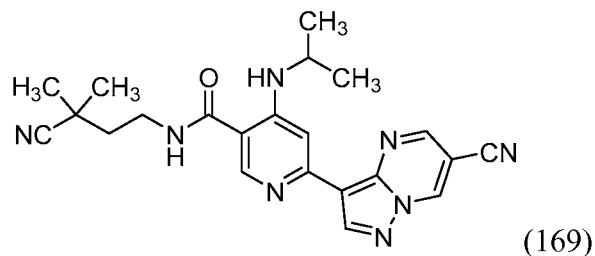
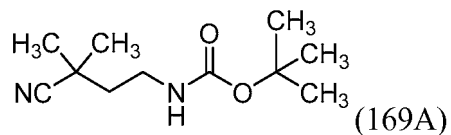
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
165		1,51	C	505,3
166		2,18	C	457,2
167		1,43	E	444,0
168		1,53	E	451,2

Ejemplo 169

N-(3-ciano-3-metilbutil)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida

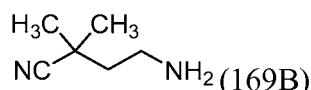
5

Intermedio 169A: (3-ciano-3-metilbutil)carbamato de *terc*-butilo

10

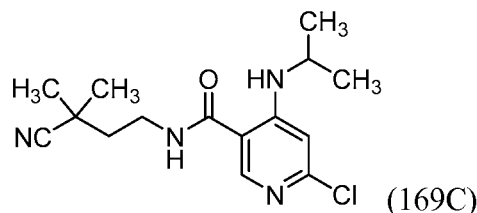
A una solución en agitación de LDA (2,68 ml, 5,35 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C se le añadió una solución de isobutironitrilo (0,370 g, 5,35 mmol) en THF (10 ml) durante un periodo de 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se añadió (2-bromoetil)carbamato de *tert*-butilo (1 g, 4,46 mmol) en THF (10 ml) gota a gota a -78 °C durante un periodo de 15 min. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (2x60 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite. El producto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10 %/éter de pet.) para proporcionar (3-ciano-3-metilbutil)carbamato de *tert*-butilo (0,5 g, 53 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 4,67 (s a, 1H), 3,37-3,21 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 9H), 1,41-1,32 (m, 6H); LCMS m/z 213,2 (M+H).

Intermedio 169B: 4-amino-2,2-dimetilbutanonitrilo



A una solución en agitación de (3-ciano-3-metilbutil)carbamato de *tert*-butilo (450 mg, 2,12 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,6 ml, 7,8 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó para eliminar el exceso de TFA y el compuesto en bruto 4-amino-2,2-dimetilbutanonitrilo (225 mg, 95 % de rendimiento) se usó sin más purificación. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (s a, 2H), 3,03-2,80 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 6H).

Intermedio 169C: 6-cloro-N-(3-ciano-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



A una solución en agitación de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (420 mg, 1,96 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (1488 mg, 3,91 mmol), 4-amino-2,2-dimetilbutanonitrilo (219 mg, 1,96 mmol) y DIPEA (1,03 ml, 5,87 mmol) sucesivamente a 27 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se diluyó con 100 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 30 %/éter de pet.) para proporcionar 6-cloro-N-(3-ciano-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (350 mg, 58 % de rendimiento). LCMS: m/z 309,1 (M+H).

Ejemplo 169:

A una solución en agitación de 6-cloro-N-(3-ciano-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (50 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (87 mg, 0,324 mmol) y acetato potásico (48 mg, 0,486 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó burbujando gas nitrógeno durante 5 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (37,4 mg, 0,032 mmol) y se volvió a desgasificar durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 70 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con 50 ml de acetato de etilo. El filtrado se concentró y se diluyó con HCl 1,5 N (20 ml) y se extrajo con DCM (2x20 ml). La capa acuosa se basificó usando solución de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. La purificación por HPLC preparativa proporcionó N-(3-ciano-3-metilbutil)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-isopropilamino)nicotinamida (4 mg, 6 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,74 (s a, 1H), 10,24 (d, J=2,0 Hz, 1H), 9,41 (s a, 1H), 9,14-9,25 (m, 2H), 9,07 (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,69-7,82 (m, 1H), 4,00 (dc, J=13,2, 6,5 Hz, 1H), 3,32-3,49 (m, 3H), 1,78-1,91 (m, 2H), 1,37 (d, 6H), 1,32 (d, J=6,5 Hz, 6H); LCMS: m/z 417,0 (M+H).

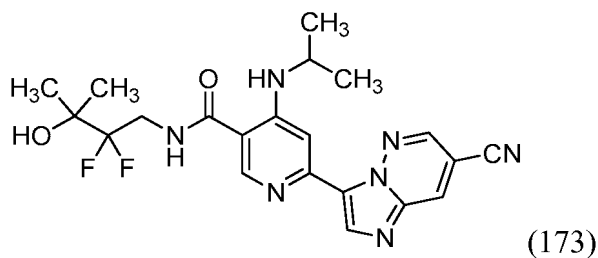
Los ejemplos de la tabla 7 se prepararon usando los métodos generales del ejemplo 169 usando los materiales de partida y la amina adecuados. Los intermedios descritos anteriormente se usaron para la síntesis de los ejemplos siguientes y otros ejemplos de esta solicitud.

Tabla 7

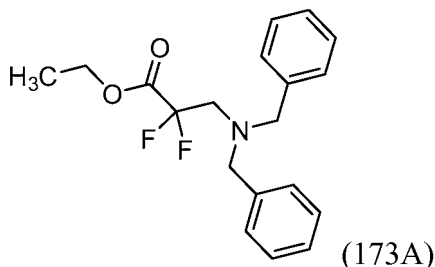
N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
170		1,34	C	476,3
171		10,15	A, GRADIENTE DE 18 MIN	448,2
172		12,21	B, GRADIENTE DE 18 MIN	462,2

Ejemplo 173

- 5 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida

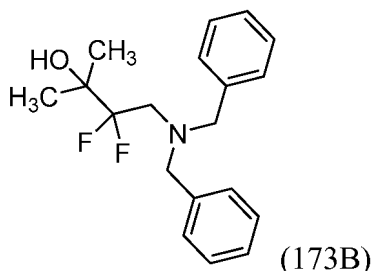


10 Intermedio 173A: 3-(dibencilamino)-2,2-difluoropropanoato de etilo



- 15 A una suspensión en agitación de polvo de Zn (4,98 g, 76 mmol) en THF (100 ml) se le añadió TMS-C1 (9,73 ml, 76 mmol) seguido de la adición de 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (3,40 g, 16,8 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se añadió una solución de N-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)-N-bencil-1-fenilmetanamina (5 g, 15,22 mmol) en THF (50 ml) lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se interrumpió lentamente mediante la adición de una solución al 10 % de sodio-bicarbonato. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 3-(dibencilamino)-2,2-difluoropropanoato de etilo (5 g, 95 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS 334,2 (M+H).
- 20

Intermedio 173B: 4-(dibencilamino)-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol

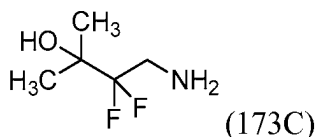


5

A una solución de 3-(dibencilamino)-2,2-difluoropropanoato de etilo (5,5 g, 16,5 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se le añadió bromuro de metil magnesio (3 M en éter dietílico) (16,50 ml, 49,5 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 4-(dibencilamino)-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol (5 g, 90 % de rendimiento). LC/MS: 320,2 (M+H).

10

Intermedio 173C: 4-amino-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol



15

Una solución de 4-(dibencilamino)-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol (5 g, 15,65 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió Pd/C (2,5 g, 23,5 mmol) y Pd(OH)₂ (2,5 g, 15,7 mmol) y se hidrogenó a 101,32 kPa (1 atm) de presión durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se pasó a través de un lecho pequeño de CELITE®. El filtrado se concentró para proporcionar 4-amino-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol (2 g, 91 % de rendimiento). El producto se utilizó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 3,14 (t, J=16,3 Hz, 2H), 1,30 (t, J=1,1 Hz, 6H).

20

Ejemplo 173:

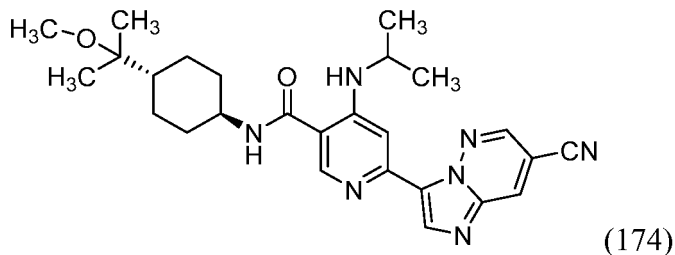
A una solución en agitación de ácido 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotínico (20 mg, 0,062 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (47,2 mg, 0,124 mmol). Después se añadió una solución de 4-amino-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol (9,50 mg, 0,068 mmol) en DMF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. El producto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para proporcionar 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (6 mg, 20 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (c, J=2,01 Hz, 2H), 8,68-8,79 (m, 3H), 8,46 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,76-3,98 (m, 3H), 1,21-1,34 (m, 12 H); LCMS m/z 444,3 (M+H).

30

Ejemplo 174

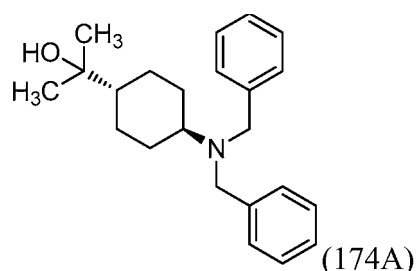
6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-((1R,4R)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexil)nicotinamida

35



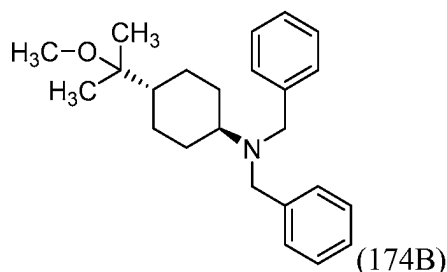
Intermedio 174A: 2-((1R,4R)-4-(dibencilamino)ciclohexil)propan-2-ol

40



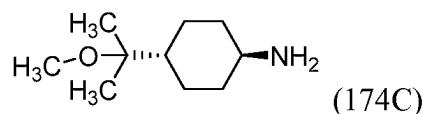
A una solución en agitación de 4-(dibencilamino)ciclohexano carboxilato de (1R,4R)-bencilo (11 g, 26,6 mmol) en THF (110 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (26,6 ml, 80 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con NH₄Cl saturado y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 12 %:PE) para proporcionar 2-((1R,4R)-4-(dibencilamino)ciclohexil)propan-2-ol (6,5 g, 67 % de rendimiento). LCMS: 338,2 (M+H).

10 Intermedio 174B: (1R,4R)-N,N-dibencil-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexanamina



A una solución en agitación de 2-((1R,4R)-4-(dibencilamino)ciclohexil)propan-2-ol (500 mg, 1,48 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaH (148 mg, 3,7 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 15 min. Después la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió yoduro de metilo (0,23 ml, 3,7 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se interrumpió vertiéndola en hielo y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta un aceite. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10 %:PE) para proporcionar (1R,4R)-N,N-dibencil-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexanamina (450 mg, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,41-7,24 (m, 8H), 7,23-7,13 (m, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,03 (s, 3H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,46-1,20 (m, 4H), 0,97 (s, 6H), 0,92-0,78 (m, 2H); LCMS m/z 352,3 (M+H).

25 Intermedio 174C: (1R,4R)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexanamina



A una suspensión en agitación de (1R,4R)-N,N-dibencil-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexanamina (400 mg, 1,14 mmol) en MeOH (12 ml) se le añadió Pd/C (121 mg, 0,11 mmol). El recipiente de reacción se llenó con gas hidrógeno (presión de vejiga) y se agitó durante 16 h. La mezcla se evacuó y la solución se filtró a través de celite y se lavó con metanol. El producto en bruto (1R,4R)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexanamina (183 mg, 94 % de rendimiento) se usó sin más purificación. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,47-2,35 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 2H), 1,44-1,18 (m, 1H), 1,13-0,81 (m, 9H).

Ejemplo 174:

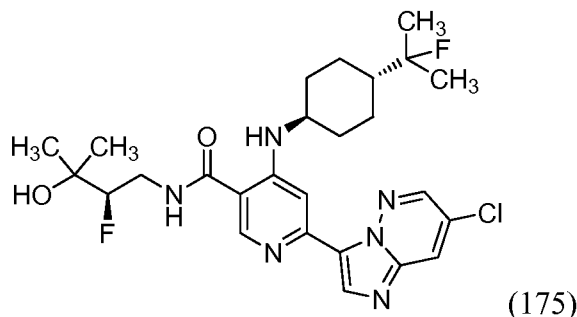
A una suspensión en agitación de ácido 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotínico (20 mg, 0,06 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (47,2 mg, 0,12 mmol), DIPEA (0,033 ml, 0,17 mmol) y (1R,4R)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexanamina (13 mg, 0,07 mmol) en DMF (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 25 °C y después se purificó directamente mediante HPLC preparativa para proporcionar 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-((1R,4R)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexil)nicotinamida (12 mg, 40 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (c, *J*=2,0 Hz, 2H), 8,73-8,65 (m, 2H), 8,52 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 8,31 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 2H), 3,85-3,63 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,20-3,14 (m,

2H), 3,08 (s, 3H), 1,91 (d, $J=10,0$ Hz, 2H), 1,75 (d, $J=13,1$ Hz, 2H), 1,46-1,30 (m, 3H), 1,29-1,20 (m, 6H), 1,16-1,07 (m, 2H), 1,05 (s, 6H); LCMS: m/z 476,4 (M+H).

Ejemplo 175

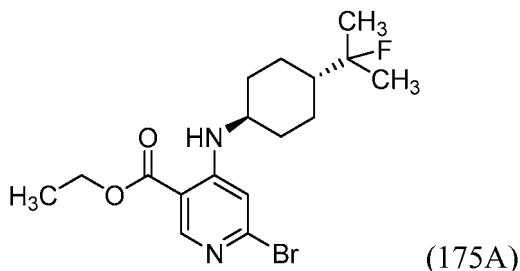
5

6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinamida



10

Intermedio 175A: 6-bromo-4-(((1R,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinato de etilo

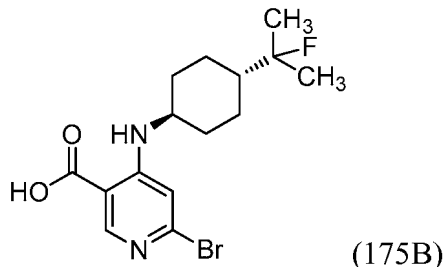


15

A una solución en agitación de 6-bromo-4-(((1R,4R)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinato de etilo (500 mg, 1,3 mmol) en DCM (10 ml) a -78 °C se le añadió DAST (0,19 ml, 1,43 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de agitar durante 1 h más, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml), se enfrió a 0 °C y se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 40 %:PE) para proporcionar 6-bromo-4-(((1R,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinato de etilo (360 mg, 71 % de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 -d) δ 8,62 (s, 1H), 8,12 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,35 (c, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,28 (dd, $J=7,6, 3,8$ Hz, 1H), 2,31-2,10 (m, 2H), 1,95 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 1,49-1,13 (m, 14H); LCMS: m/z 389 (M+H).

25

Intermedio 175B: Ácido 6-bromo-4-(((1R,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)ciclohexil)amino) nicotínico

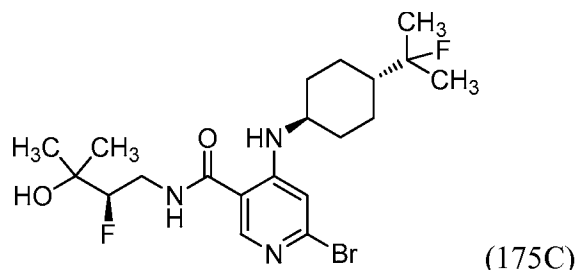


30

A una suspensión en agitación de 6-bromo-4-(((1R,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinato de etilo (350 mg, 0,90 mmol) en etanol (6 ml) se le añadió LiOH (65 mg, 2,7 mmol) en agua (3 ml) y la agitación continuó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el etanol y se acidificó usando HCl 1,5 N a pH 4-5. Los sólidos resultantes se agitaron durante 5 min, se filtraron y se lavaron con agua. Después de secarse, se obtuvo ácido 6-bromo-4-(((1R,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotínico (270 mg, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,34 (s a, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,51 (dd, $J=7,5, 3,5$ Hz, 1H), 2,01 (d, $J=11,0$ Hz, 2H), 1,77 (d, $J=11,5$ Hz, 2H), 1,54 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 1,39-1,11 (m, 10H); LCMS m/z 361 (M+H).

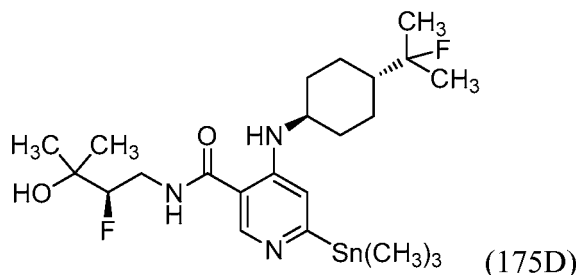
35

Intermedio 175C: 6-bromo-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinamida



5 A una solución en agitación de ácido 6-bromo-4-(((1R,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotínico (270 mg, 0,75 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió HATU (572 mg, 1,50 mmol), DIPEA (0,394 ml, 2,26 mmol) y (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (109 mg, 0,90 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado
 10 (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (30 ml). Los extractos se secaron después sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta un residuo. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 60 %/PE) para proporcionar 6-bromo-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinamida (310 mg, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (t, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,43 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,47-4,16 (m, 1H), 3,80-3,54 (m, 2H), 3,52-3,37 (m, 2H), 2,06-1,91 (m, 2H), 1,76 (d, *J*=12,1 Hz, 2H), 1,53 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 1,41-1,04 (m, 15H); LCMS *m/z* 464 (M+H).

Intermedio 175D: N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)ciclohexil)amino)-6-(trimetilestannil)nicotinamida



25 A una suspensión en agitación de 6-bromo-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinamida (150 mg, 0,32 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (37,5 mg, 0,032 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, se añadió hexametilditina (0,135 ml, 0,65 mmol) y se volvió a desgasificar durante 2 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 h, se enfrió a 25 °C y se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con THF y los filtrados combinados se concentraron para obtener
 30 N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)ciclohexil)amino)-6-(trimetilestannil)nicotinamida (550 mg), que se usó más adelante sin purificación. LCMS: *m/z* 548 (M+H)⁺.

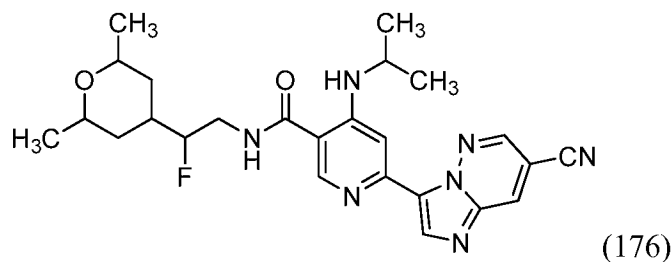
Ejemplo 175:

35 A una solución en agitación de N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)ciclohexil)amino)-6-(trimetilestannil)nicotinamida (100 mg, 0,183 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió 7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-*b*]piridazina (61,4 mg, 0,22 mmol), CuI (3,5 mg, 0,018 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (21 mg, 0,018 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, después se calentó a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeOH al 5 %:CHCl₃. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se suspendió en MeOH (10 ml) y se agitó durante 5 minutos. La solución sobrenadante se decantó y los sólidos se volvieron a purificar por HPLC preparativa para proporcionar 6-(7-cloroimidazo[1,2-*b*]
 40 piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinamida (8,1 mg, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,77-8,65 (m, 2H), 8,61-8,52 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,48-4,21 (m, 1H), 3,82-3,55 (m, 2H), 2,20 (s a, 2H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,59 (d, *J*=11,0 Hz, 2H), 1,42-1,21 (m, 10H), 1,20-1,11 (m, 6H); LCMS *m/z* 535,0 (M+H)⁺.

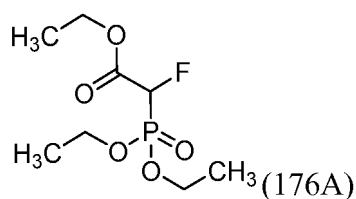
Ejemplo 176 (enantiómero 1)

6-(7-cianoimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-N-(2-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-fluoroetil)-4-

(isopropilamino)nicotinamida

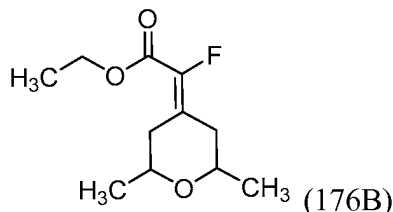


5 Intermedio 176A: 2-(dietoxifosforil)-2-fluoroacetato de etilo



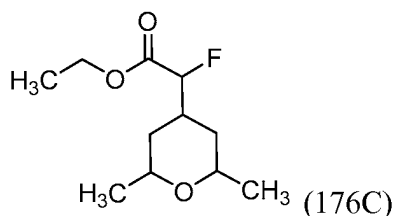
10 Una solución en agitación de 2-bromo-2-fluoroacetato de etilo (10 g, 54,1 mmol) en fosfito de trietilo (25 ml, 143 mmol) se calentó a 130 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se destiló al vacío a 110 °C con un condensador de destilación descendente para obtener 2-(dietoxifosforil)-2-fluoroacetato de etilo en forma de un líquido incoloro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,97-5,70 (m, 1H), 4,31-4,06 (m, 6H), 1,32-1,18 (m, 9H).

15 Intermedio 176B: 2-(2,6-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-2-fluoroacetato de etilo



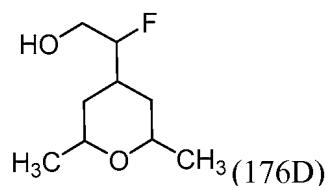
20 A una solución en agitación de 2-(dietoxifosforil)-2-fluoroacetato de etilo (3,78 g, 15,6 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C se le añadió NaH (1,12 g, 47 mmol) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se transfirió a una solución de 2,6-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2 g, 15,6 mmol) en THF (30 ml) y la agitación continuó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó haciéndolo pasar a través de un lecho pequeño de gel de sílice usando acetato de etilo al 10 %/éter de pet. para proporcionar 2-(2,6-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-2-fluoroacetato de etilo (2,5 g, 74 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,27-4,17 (m, 1H), 3,49-3,28 (m, 2H), 2,75-2,67 (m, 1H), 1,87-1,66 (m, 2H), 1,29-1,22 (m, 3H), 1,21-1,13 (m, 6H).

Intermedio 176C: 2-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-fluoroacetato de etilo



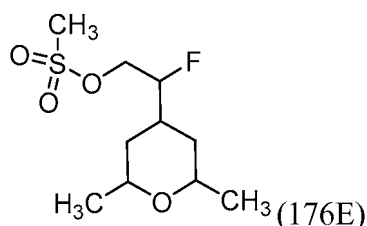
30 A una solución de 2-(2,6-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-2-fluoroacetato de etilo (2,5 g, 11,6 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió Pd/C (1,23 g, 11,6 mmol). El recipiente de reacción se volvió a llenar con H₂ y se agitó durante 16 h. El gas hidrógeno se evacuó y la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para proporcionar 2-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-fluoroacetato de etilo (2,3 g, 91 % de rendimiento).

Intermedio 176D: 2-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-fluoroetanol



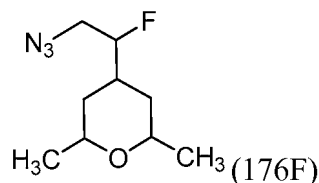
Una solución en agitación de 2-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-fluoroacetato de etilo (2,3 g, 10,5 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió LAH (10,5 ml, 10,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después se inactivó mediante la adición de acetato de etilo seguido de solución de Na₂SO₄. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-fluoroetanol (1,6 g, 86 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,86 (t, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,25 (s a, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,65-3,46 (m, 4H), 3,39 (dddd, *J*=10,8, 6,3, 4,0, 2,0 Hz, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,67 (dt, *J*=13,1, 2,0 Hz, 2H), 1,53-1,46 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 12H), 0,93-0,82 (m, 4H).

Intermedio 176E: Metanosulfonato de 2-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-fluoroetilo



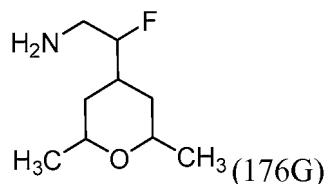
A una solución de 2-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-fluoroetanol (1,8 g, 10,2 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1,2 ml, 15,3 mmol) seguido de Et₃N (4,3 ml, 31 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2 %/CHCl₃) para proporcionar metanosulfonato de 2-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-fluoroetilo (2 g, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 176F: 4-(2-azido-1-fluoroetil)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-pirano



A una solución en agitación de e metanosulfonato 2-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-fluoroetilo (2 g, 7,86 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió azida sódica (1,53 g, 23,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, después se enfrió y se concentró. El material en bruto se repartió entre agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-(2-azido-1-fluoroetil)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-pirano (1,3 g, 82 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,55-4,48 (m, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,39 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,53 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 3,45-3,34 (m, 4H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,69 (dt, *J*=12,8, 1,9 Hz, 2H), 1,51-1,42 (m, 2H), 1,09 (dd, *J*=6,3, 4,8 Hz, 1H), 0,97-0,82 (m, 1H).

Intermedio 176G: 2-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-fluoroetanamina

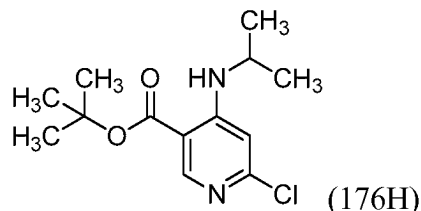


A una solución de 4-(2-azido-1-fluoroetil)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-pirano (1,3 g, 6,5 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió Pd/C (60 mg, 0,56 mmol). El recipiente se volvió a llenar con H₂ y se agitó durante 16 h. Después el H₂ del recipiente de reacción se evacuó. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para obtener 2-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-fluoroetanamina (1 g, 88 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,25-4,16 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,38 (dtd, *J*=17,0, 6,1, 2,0 Hz, 9H), 2,78-2,62

(m, 4H), 1,99-1,83 (m, 3H), 1,67 (dt, $J=12,7$, 1,9 Hz, 3H), 1,60-1,53 (m, 2H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,12-1,06 (m, 16H), 0,93-0,82 (m, 5H).

Intermedio 176H: 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de *tert*-butilo

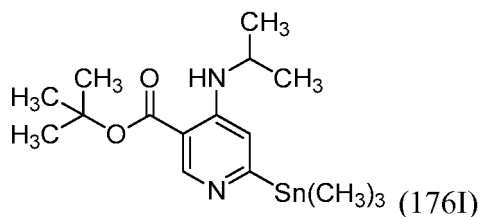
5



A una solución de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (6,0 g, 28 mmol), TEA (11,7 ml, 84 mmol) y DMAP (1,71 g, 14 mmol) en tolueno (60 ml) a 0 °C se le añadió BOC₂O (32,4 ml, 140 mmol) y se calentó a 100 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró en un evaporador rotatorio y se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta un residuo oleoso. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EA al 20 % en hexano) para proporcionar 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de *tert*-butilo (6,1 g, 81 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,84 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,20 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); LCMS m/z 271,2 (M+H)⁺.

15

Intermedio 176I: 4-(isopropilamino)-6-(trimetilestannil)nicotinato de *tert*-butilo

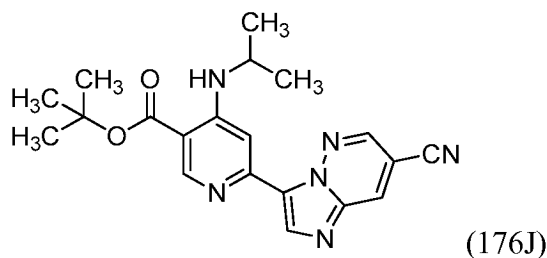


20

Una solución en agitación de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de *tert*-butilo (3,0 g, 11,1 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, después se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (0,36 g, 0,55 mmol). La mezcla se desgasificó durante 5 min más y se añadió hexametilditina (3,45 ml, 16,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se aclaró con acetato de etilo. Los filtrados se concentraron para proporcionar el estannano en bruto, que se usó sin más purificación. LCMS m/z 401,4 (M+H)⁺.

25

Intermedio 176J: 6-(7-cianoimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinato de *tert*-butilo

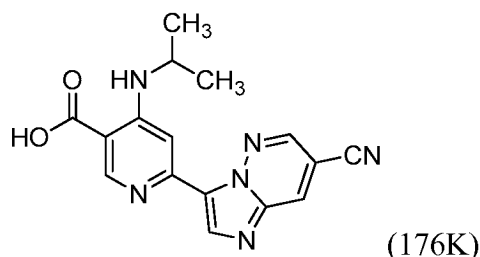


30

Una solución de 4-(isopropilamino)-6-(trimetilestannil)nicotinato de *tert*-butilo (3,5 g, 8,8 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N₂ y se añadió 3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-carbonitrilo (1,956 g, 8,77 mmol). La mezcla se desgasificó durante 5 min, se añadió Pd(PPh₃)₄ (1,01 g, 0,9 mmol) y después la mezcla se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho pequeño de celite. El filtrado se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EA al 40 % en hexano) para proporcionar 6-(7-cianoimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinato de *tert*-butilo (1,7 g, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (m, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 3,85 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 1,33 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS m/z 379,3 (M+H)⁺.

40

Intermedio 176K: Ácido 6-(7-cianoimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotínico



Una solución de 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinato de *tert*-butilo (1,7 g, 4,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) a 0 °C se le añadió una solución de TFA (3,5 ml, 45 mmol) en 1 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla se agitó a 45 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter (2x) para proporcionar ácido 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotínico (1,3 g, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,19 (m, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 1,33 (m, 6H); LCMS *m/z* 323,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 176:

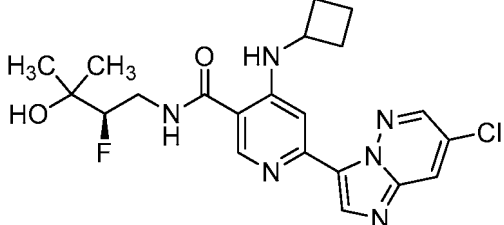
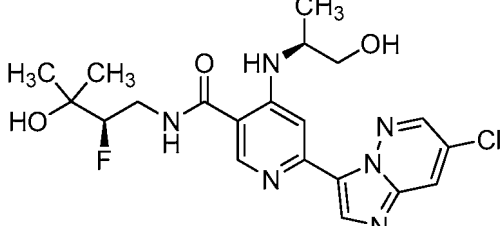
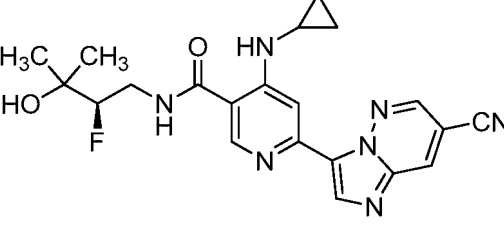
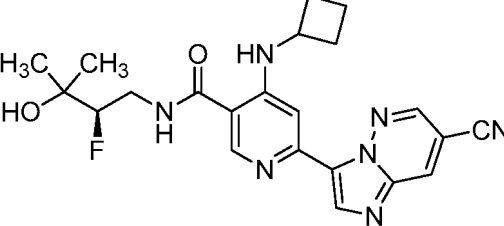
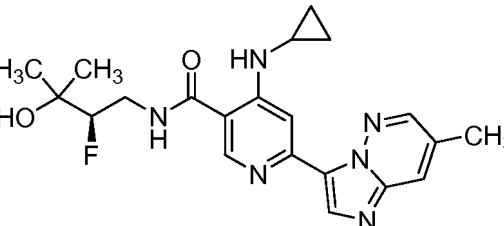
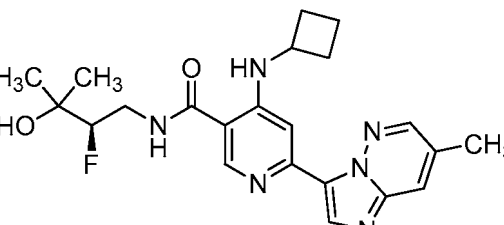
A una solución de ácido 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotínico (0,05 g, 0,155 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió HATU (0,118 g, 0,31 mmol) y DIPEA (0,081 ml, 0,465 mmol) seguido de 2-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-fluoroetanamina (0,033 g, 0,186 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el DMF y el residuo en bruto se purificó por columna ultrarrápida usando metanol al 5 % /cloroformo. La purificación adicional mediante HPLC preparativa seguida de separación quiral de los enantiómeros por SFC para proporcionar los dos enantiómeros 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-fluoroetil)-4-(isopropilamino)nicotinamida. Enantiómero 1: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13-9,06 (m, 2H), 8,82-8,75 (m, 1H), 8,73-8,67 (m, 2H), 8,51-8,44 (m, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 4,56-4,46 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 4H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,28 (d, *J*=6,0 Hz, 6H), 1,15-1,08 (m, 1H), 1,01-0,88 (m, 1H). LCMS 480,2 *m/z* (M+H)⁺.

Los ejemplos de la tabla 8 se prepararon usando los métodos generales de los ejemplos 173-176, usando el material de partida y la amina adecuados. Los intermedios descritos anteriormente se usaron para la síntesis de los ejemplos siguientes y otros ejemplos de esta solicitud.

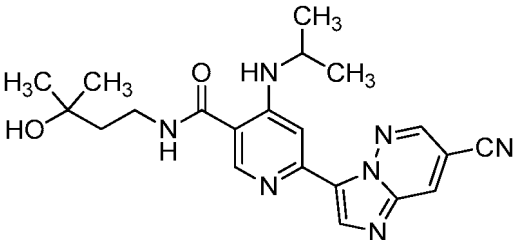
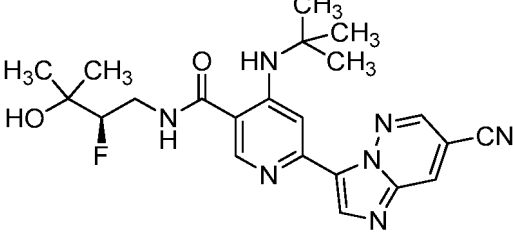
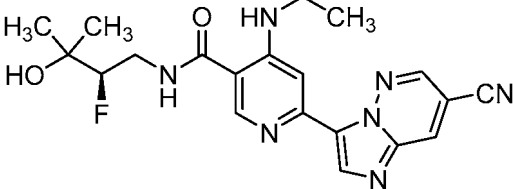
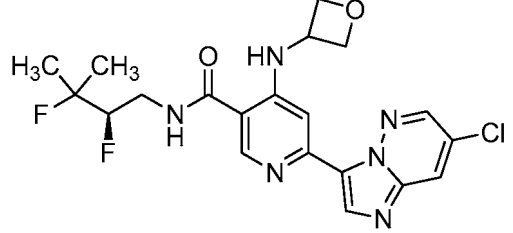
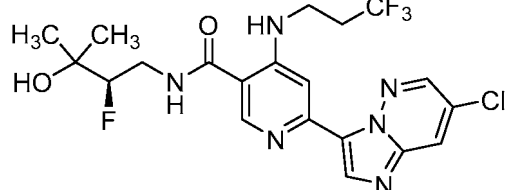
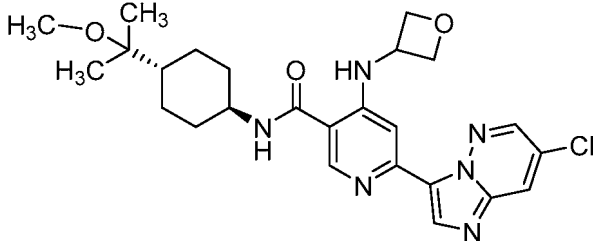
Tabla 8

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
177		5,28	A	401,3
178		1,36	C	421,2
179		1,04	C	435,3

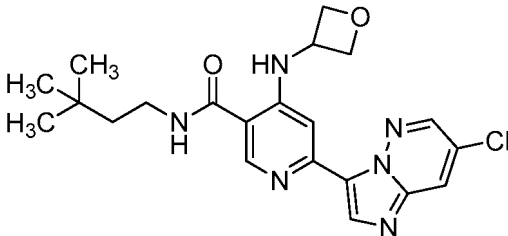
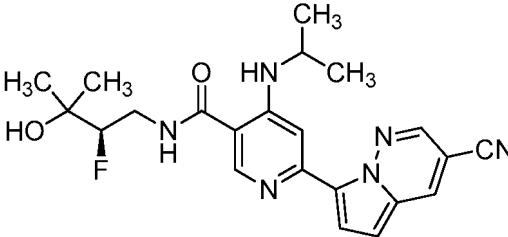
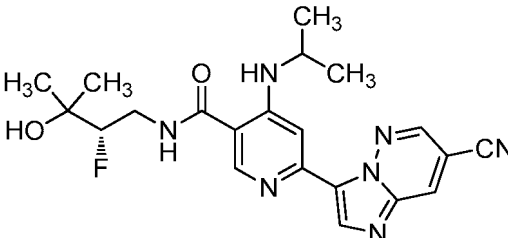
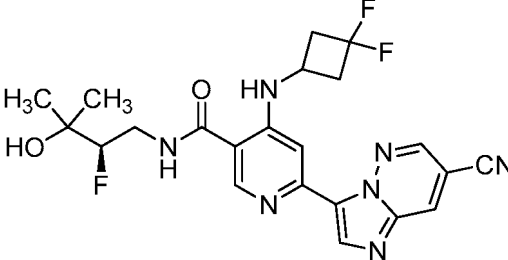
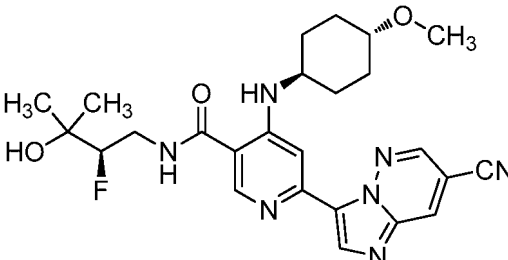
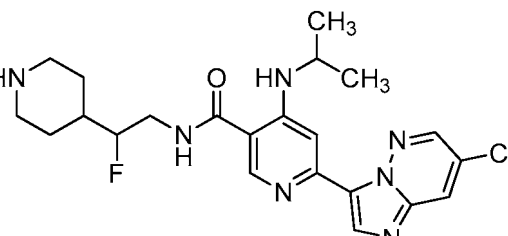
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
180		1,58	C	447,3
181		1,08	C	451,3
182		1,29	C	424,3
183		1,42	C	438,3
184		1,27	C	413,3
185		1,44	C	427,3

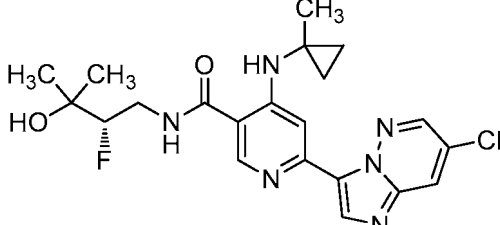
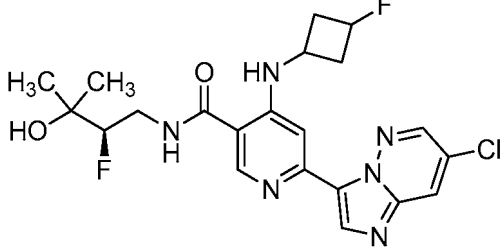
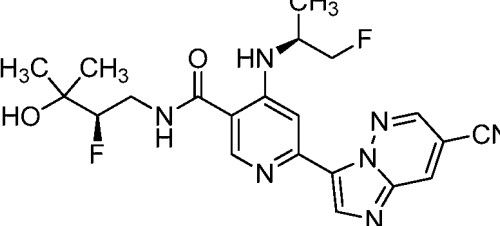
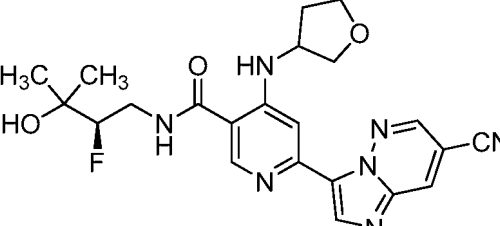
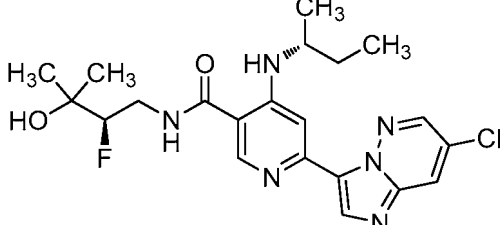
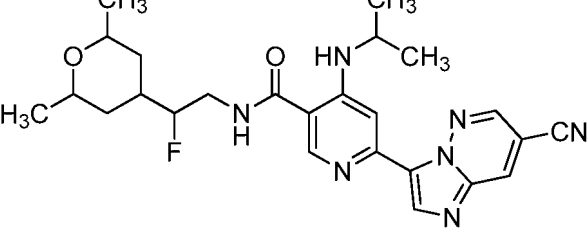
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
186		1,43	C	408,3
187		12,85	B, gradiente de 18 min	441,2
188		0,82	C	412,3
189		5,80	A	451,0
190		5,95	A, GRADIENTE DE 12 MIN	489,2
191		1,59	C	500,3

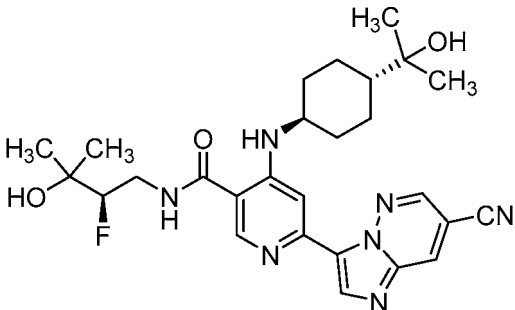
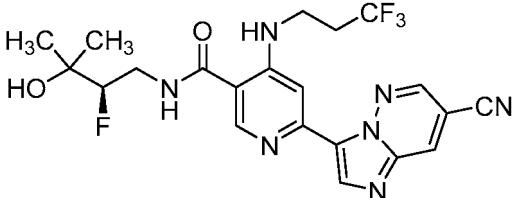
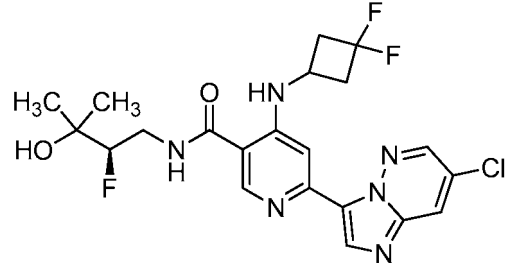
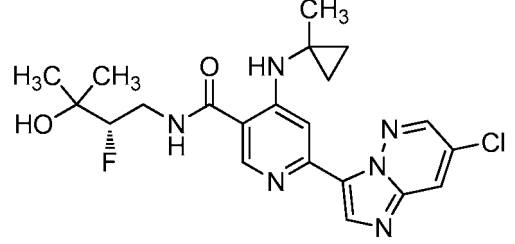
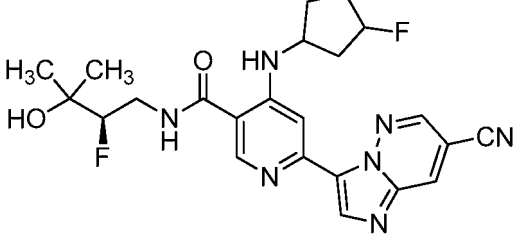
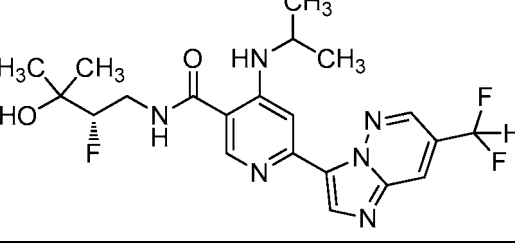
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
192		1,31	C	429,3
193		1,17	C	425,3
194		1,05	C	426,3
195		1,09	C	474,3
196		1,40	C	496,3
197		7,90	A	451,3

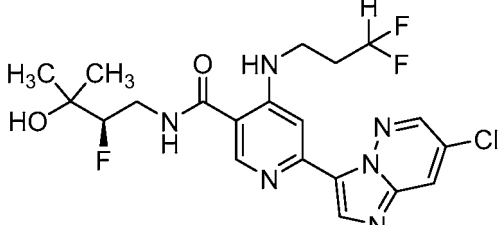
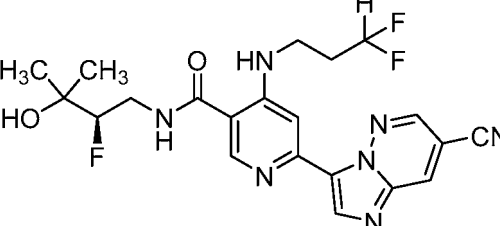
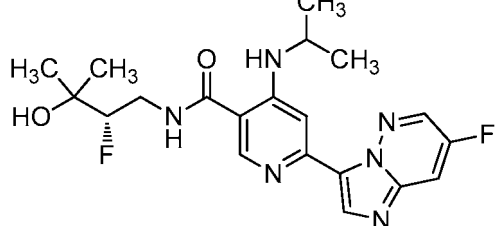
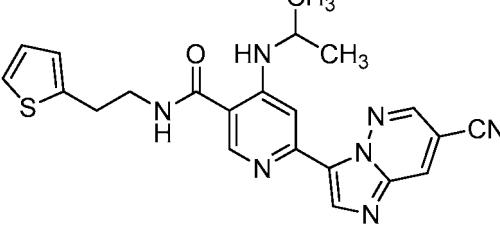
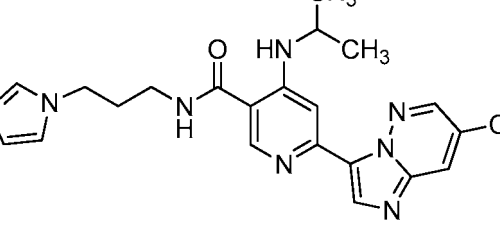
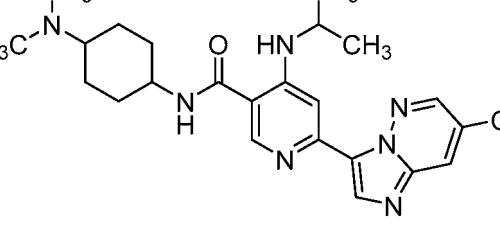
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
198		1,54	C	447,3
199		5,66	A, GRADIENTE DE 12 MIN	465,2
200		10,18	A, GRADIENTE DE 18 MIN	444,2
201		10,16	B, GRADIENTE DE 18 MIN	454,0
202		1,69	C	449,3
203	 <p data-bbox="549 1966 708 1995">Enantiómero 2</p>	6,69	A	480,2

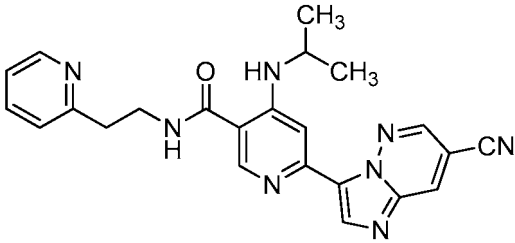
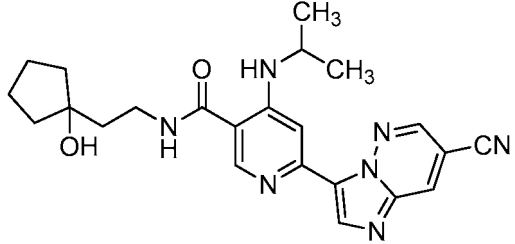
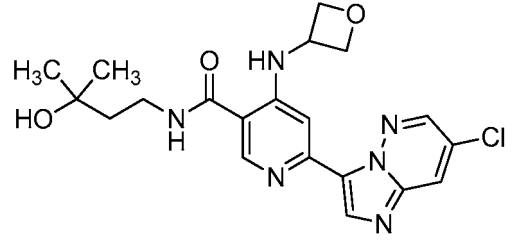
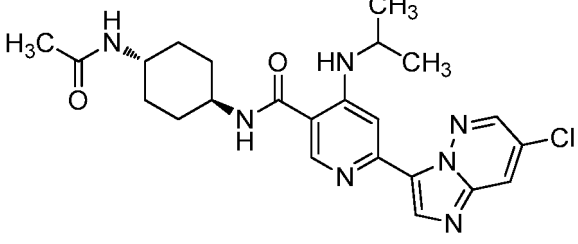
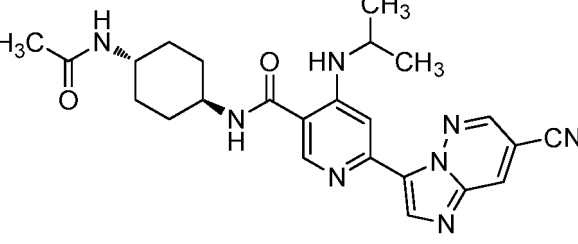
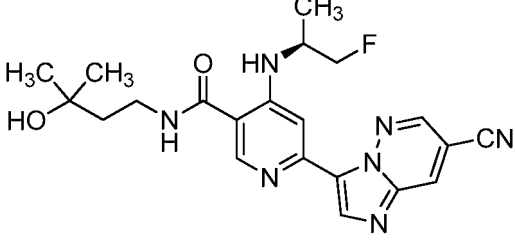
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
204		1,40	C	524,4
205		1,43	C	480,3
206		1,52	C	483,3
207		1,39	C	438,3
208		1,41	C	470,3
209		1,74	C	451,2

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
210		1,25	C	471,1
211		1,17	C	462,1
212		1,64	C	419,2
213		2,08	C	432,1
214		1,53	C	430,1
215		1,35	C	447,2

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
216		1,72	C	427,2
217		1,81	C	434,2
218		1,10	C	431,0
219		1,69	C	470,2
220		1,54	C	461,2
221		1,20	C	426,2

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
222		10,86	A, GRADIENTE DE 18 MIN	464,9 (M+)
223		1,73	C	477,2
224		1,76	C	489,2

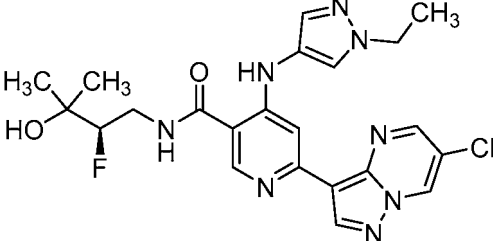
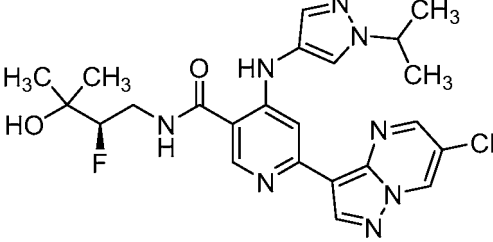
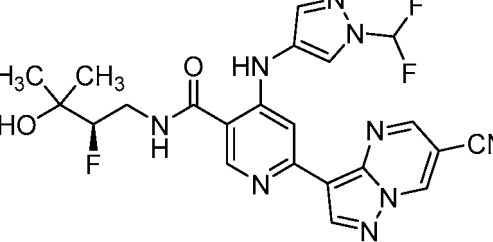
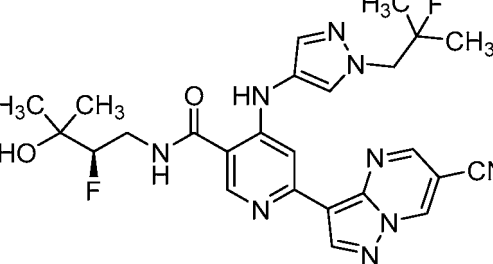
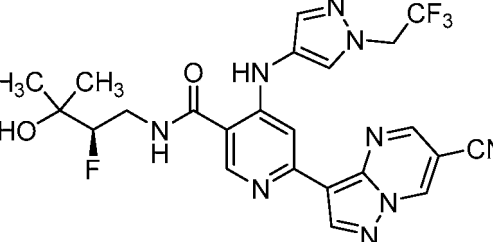
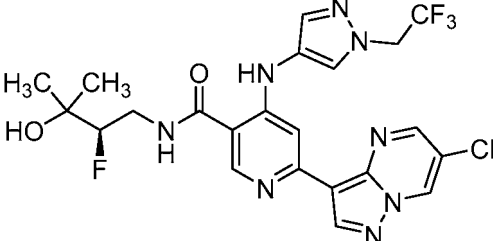
Los ejemplos de la tabla 9 se prepararon usando los métodos generales del ejemplo XXXX usando el material de partida y la amina adecuados. Los intermedios descritos anteriormente se usaron para la síntesis de los ejemplos siguientes y otros ejemplos de esta solicitud.

5

Tabla 9

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
225		1,18	C	514,3
226		1,49	C	541,3

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
232		1,30	C	487,3
233		1,42	C	501,3
234		1,27	C	500,3
235		1,29	C	524,3
236		1,38	C	532,3
237		1,49	C	541,3

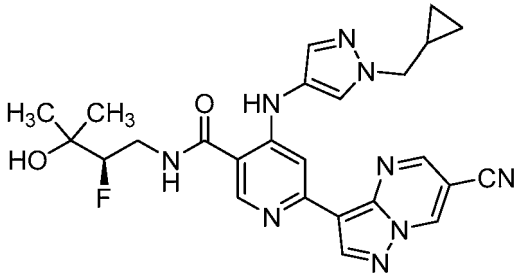
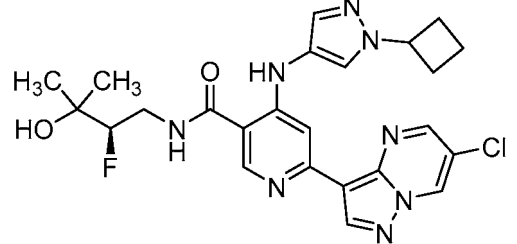
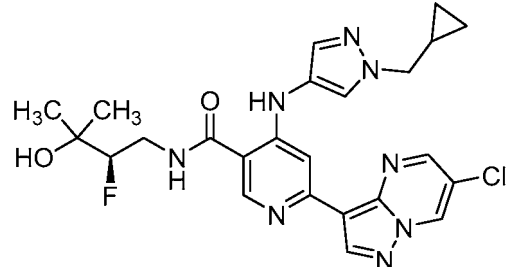
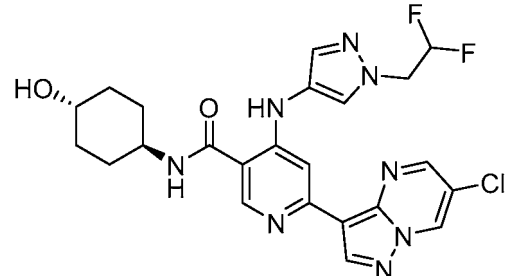
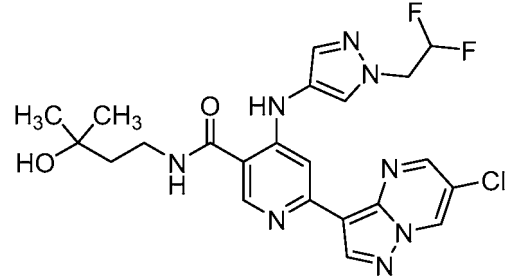
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
238		1,29	C	528,3
239		1,39	C	537,3
240		1,03	C	464,3
241		1,29	C	532,3
242		1,20	C	517,3
243				No hay datos en ELN

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
244		10,18	A, GRADIENTE DE 18 MIN	478,2
245		1,49	C	528,3
246		1,15	C	499,3
247		1,27	C	515,3
248		1,01	C	490,3

(continuación)

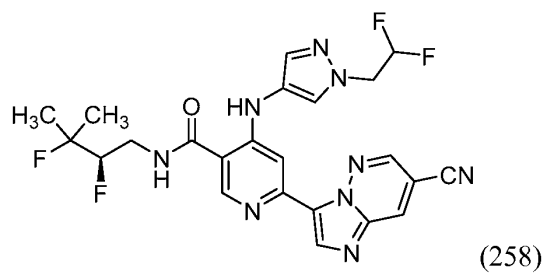
N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
249		1,32	C	504,3
250		1,18	C	513,3
251		1,76	C	513,1
252		1,53	C	517,7
253		1,62	C	505,2

(continuación)

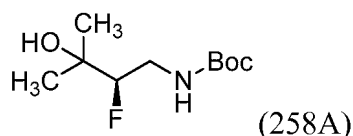
N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
254		1,60	C	535,2 (m+)
255		1,44	C	455,2
256		1,36	C	509,2 (M+)
257		1,26	C	524,2

Ejemplo 258

5 (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida

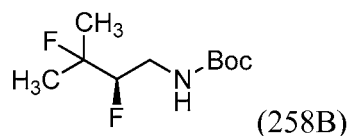


Intermedio 258A: (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamato de (R)-*terc*-butilo



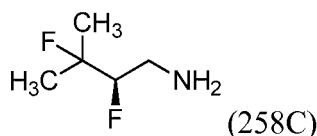
A una solución en agitación de (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (500 mg, 4,1 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DMAP (504 mg, 4,1 mmol) y BOC₂O (1,44 ml, 6,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 14 h después se diluyó con 50 ml de DCM. La capa orgánica se lavó con agua (2x20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 %/éter de pet.) para proporcionar (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamato de (R)-*tert*-butilo (820 mg, 90 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 4,95 (s a, 1H), 4,47-4,19 (m, 1H), 3,83-3,53 (m, 1H), 3,35-3,13 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 9H), 1,36-1,22 (m, 6H).

Intermedio 258B: (2,3-difluoro-3-metilbutil)carbamato de (R)-*tert*-butilo



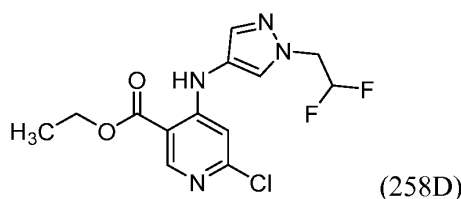
A una solución en agitación de (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamato de (R)-*tert*-butilo (800 mg, 3,62 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se le añadió DAST (0,956 ml, 7,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, después se basificó usando una solución de NaHCO₃. El producto se extrajo con DCM (2x20 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 %/éter de pet.) para proporcionar (2,3-difluoro-3-metilbutil)carbamato de (R)-*tert*-butilo (220 mg, 27 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 4,86 (s a, 1H), 4,51-4,29 (m, 1H), 3,80-3,58 (m, 1H), 3,28-3,11 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 6H), 1,51-1,42 (m, 9H).

Intermedio 258C: (R)-2,3-difluoro-3-metilbutan-1-amina



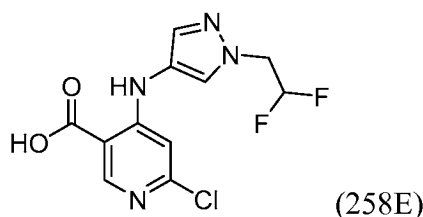
A una solución en agitación de (2,3-difluoro-3-metilbutil)carbamato de (R)-*tert*-butilo (220 mg, 0,985 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,5 ml, 6,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se coevaporó con cloroformo para proporcionar (R)-2,3-difluoro-3-metilbutan-1-amina (120 mg, 99 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 4,77-4,50 (m, 1H), 3,49-3,22 (m, 4H), 1,53-1,35 (m, 6H).

Intermedio 258D: 6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinato de etilo



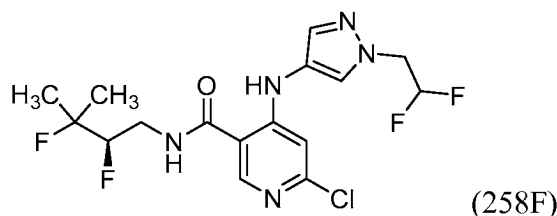
A una solución en agitación de 4,6-dicloronicotinato de etilo (2,5 g, 11,4 mmol) en DMA (10 ml) en un tubo de presión se le añadió 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina (2,01 g, 13,6 mmol) seguido de DIPEA (1,98 ml, 11,4 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30-40 %: hexano) para proporcionar 6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinato de etilo (2,8 g, 75 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,58-6,18 (m, 1H), 4,64 (td, *J*=15,1, 4,0 Hz, 2H), 4,35 (c, *J*=7,0 Hz, 2H), 1,34 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); LCMS: *m/z* 331 (M+H).

Intermedio 258E: Ácido 6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotínico



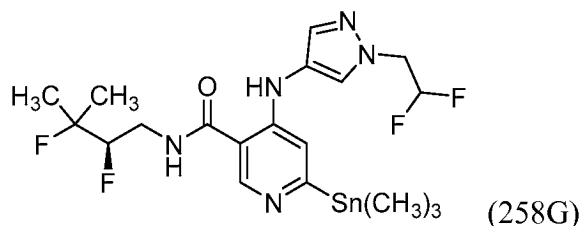
A una solución en agitación de 6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinato de etilo (2,8 g, 8,47 mmol) en etanol (40 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,608 g, 25,4 mmol) en agua (15 ml) y se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl 6 N para acidificar la mezcla y los sólidos resultantes se filtraron y se secaron para proporcionar ácido 6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotínico (2,3 g, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 9,96 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (d, J=0,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,98-6,52 (m, 1H), 5,08 (td, J=14,7, 3,8 Hz, 2H); LCMS m/z 303 (M+H).

Intermedio 258F: (R)-6-cloro-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida



A una solución en agitación de ácido 6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotínico (300 mg, 0,99 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió DIPEA (0,52 ml, 2,97 mmol), HATU (415 mg, 1,090 mmol) y (R)-2,3-difluoro-3-metilbutan-1-amina (134 mg, 1,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 45 %: éter de pet.) para proporcionar (R)-6-cloro-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (150 mg, 37 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo claro. LCMS m/z 408,1 (M+H).

Intermedio 258G: (R)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-6-(trimetilestannil)nicotinamida



Una solución de (R)-6-cloro-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (0,1 g, 0,25 mmol) y hexametilditina (0,145 g, 0,44 mmol) en tolueno (10 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,057 g, 0,05 mmol) se añadió y el purgado con nitrógeno continuó durante 5 min más. La mezcla se agitó a 110 °C durante 10 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El celite se lavó con acetato de etilo (2x15 ml) y el filtrado se concentró para dar (R)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-6-(trimetilestannil)nicotinamida (240 mg), que se usó más adelante sin purificación. LCMS m/z 538,1 (M+H).

Ejemplo 258:

En un vial de microondas, (R)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-6-(trimetilestannil)nicotinamida (0,2 g, 0,373 mmol) y 3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (0,083 g, 0,373 mmol) se disolvieron en 1,4 dioxano (10 ml) y se purgaron con nitrógeno durante 5 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,086 g, 0,08 mmol) y el purgado continuó durante 5 min más. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El producto se purificó mediante TLC preparativa (metanol al 5 %/CHCl₃), después HPLC preparativa para proporcionar (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-

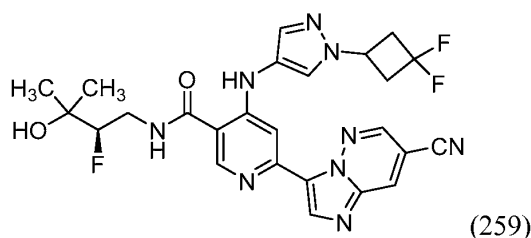
pirazol-4-il)amino)nicotinamida (2,5 mg, 1,3 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,37-1,49 (m, 6H), 3,35-3,52 (m, 2H), 3,69-3,86 (m, 1H), 4,57-4,78 (m, 3H), 6,28-6,60 (m, 1H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,97-8,04 (m, 1H), 8,24-8,30 (m, 1H), 8,68-8,74 (m, 1H), 8,81-8,86 (m, 1H), 8,93-8,96 (m, 1H), 9,03-9,12 (m, 1H), 10,01-10,07 (m, 1H); LCMS: *m/z* 516,2 (M+H)⁺.

5

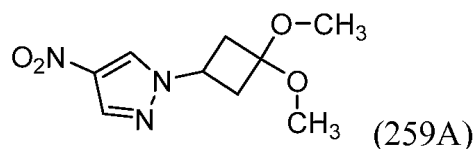
Ejemplo 259

(R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida

10



Intermedio 259A: 1-(3,3-dimetoxiciclobutil)-4-nitro-1H-pirazol



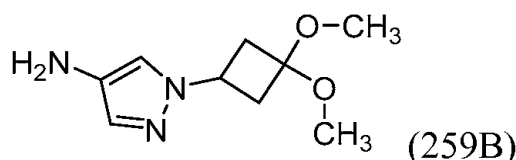
15

A una solución en agitación de 4-nitro-1H-pirazol (900 mg, 7,96 mmol) en THF (15 ml), se le añadió 3,3-dimetoxibutanol (1,05 g, 7,96 mmol) y trifetilfosfina (2,7 g, 10,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió DTBAD (2,38 g, 10,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15/éter de pet.) para proporcionar 1-(3,3-dimetoxiciclobutil)-4-nitro-1H-pirazol (1,1 g, 61 % de rendimiento).

20

Intermedio 259B: 1-(3,3-dimetoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-amina

25

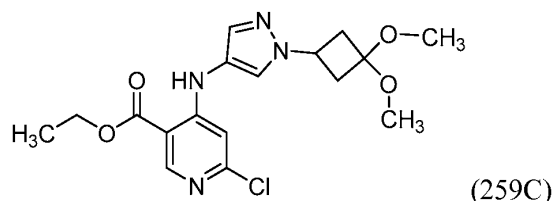


A una solución en agitación de 1-(3,3-dimetoxiciclobutil)-4-nitro-1H-pirazol (1,1 g, 4,84 mmol) en metanol (12 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % (80 mg, 0,75 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (globo) durante 2 h. La mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y los filtrados combinados se concentraron para proporcionar 1-(3,3-dimetoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-amina (900 mg, 94 % de rendimiento). LCMS *m/z* 198,2 (M+H)⁺.

30

Intermedio 259C: 6-cloro-4-((1-(3,3-dimetoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinato de etilo

35

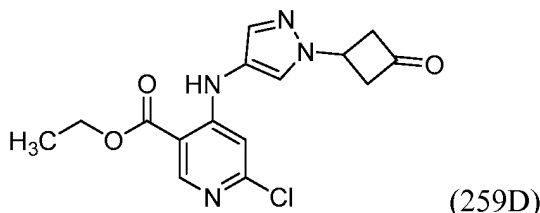


A una solución en agitación de 4,6-dicloronicotinato de etilo (500 mg, 2,72 mmol) en DMA (10 ml) en un tubo a presión, se le añadió 1-(3,3-dimetoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-amina (448 mg, 2,72 mmol) y DIPEA (1,19 ml, 6,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se

40

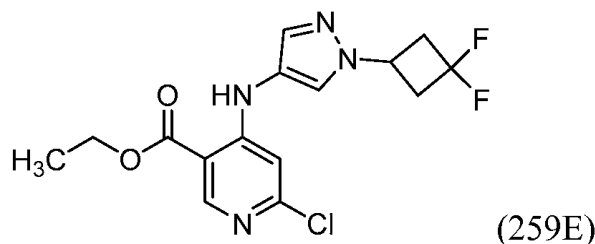
filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 %/éter de pet.) para proporcionar 6-cloro-4-((1-(3,3-dimetoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinato de etilo (250 mg, 28 % de rendimiento); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,27 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,67 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,35 (c, *J*=7,2 Hz, 2H), 3,20-3,06 (m, 6H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 1,34 (t, *J*=7,0 Hz, 3H) LCMS: *m/z* 381,4 (M+H).

Intermedio 259D: 6-cloro-4-((1-(3-oxociclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinato de etilo



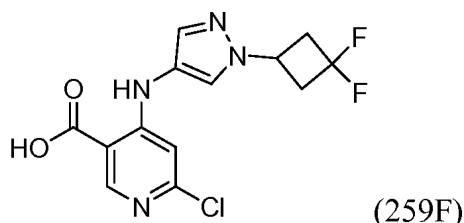
6-cloro-4-((1-(3,3-dimetoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinato de etilo (350 mg, 0,92 mmol) y HCl (10 ml, 30 mmol) se trataron a 27 °C durante 14 horas en un matraz de 100 ml. La mezcla de reacción se basificó usando solución al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2x20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 6-cloro-4-((1-(3-oxociclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinato de etilo (280 mg, 85 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,31 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,29-5,12 (m, 1H), 4,35 (c, *J*=7,4 Hz, 2H), 3,64-3,53 (m, 4H), 1,40-1,26 (m, 3H) LCMS: *m/z* 335,3 (M+H).

Intermedio 259E: 6-cloro-4-((1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinato de etilo



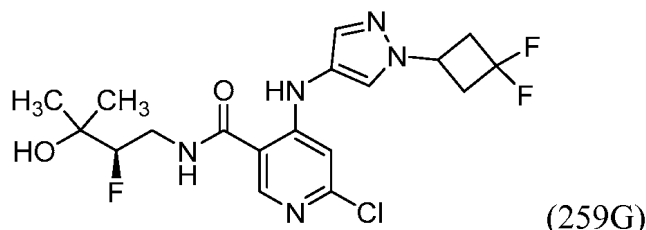
A una solución en agitación de 6-cloro-4-((1-(3-oxociclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinato de etilo (260 mg, 0,78 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió DAST (0,23 ml, 1,71 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se basificó usando solución al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2x20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 %/éter de pet.) para proporcionar 6-cloro-4-((1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinato de etilo (200 mg, 72 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,01-4,83 (m, 1H), 4,35 (c, *J*=7,2 Hz, 2H), 3,27-3,06 (m, 4H), 1,34 (t, *J*=7,2 Hz, 3H); LCMS: *m/z* =357,3 (M+H).

Intermedio 259F: Ácido 6-cloro-4-((1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotínico



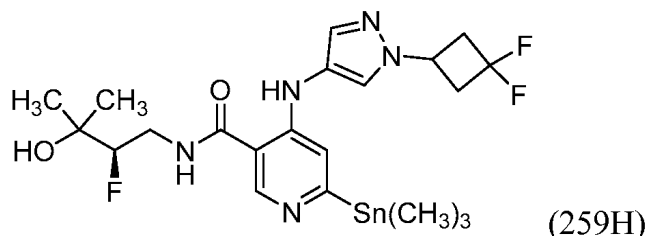
A una solución en agitación de 6-cloro-4-((1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinato de etilo (200 mg, 0,56 mmol) en etanol (3 ml), THF (6 ml) y agua (3 ml) se le añadió LiOH (40 mg, 1,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y la sal en bruto se acidificó a pH 6-7. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al vacío para proporcionar ácido 6-cloro-4-((1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotínico (165 mg, 82 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,92-13,41 (m, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,03-4,81 (m, 1H), 3,24-3,06 (m, 4H); LCMS: *m/z* 329,3 (M+H).

Intermedio 259G: (R)-6-cloro-4-((1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida



5 A una solución en agitación de ácido 6-cloro-4-((1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-pirazol-4-il) amino)nicotínico (160 mg, 0,49 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió DIPEA (0,26 ml, 1,46 mmol) y HATU (185 mg, 0,49 mmol) seguido de (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (59 mg, 0,49 mmol). La mezcla se agitó durante 14 h, después se concentró. El residuo se diluyó con 30 ml de EtOAc y se lavó con agua (2x10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 3 %/DCM) para proporcionar (R)-6-cloro-4-((1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (180 mg, 75 % de rendimiento). LCMS: m/z 432,3 (M+H).

Intermedio 259H: (R)-4-((1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(trimetilestannil)nicotinamida



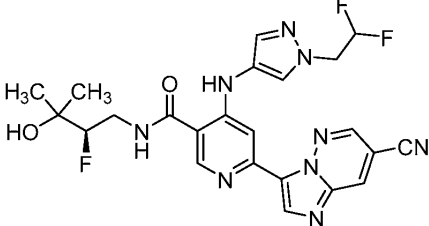
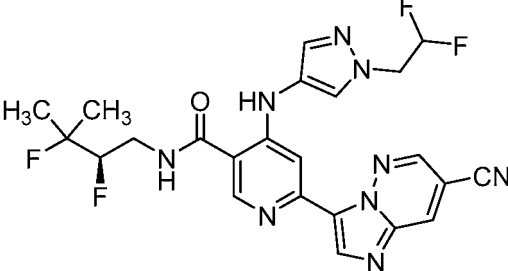
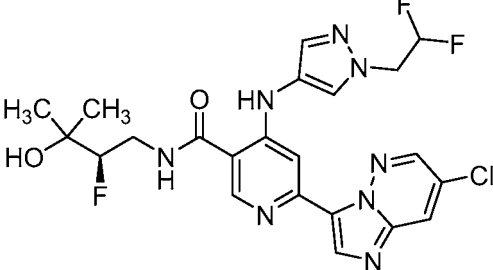
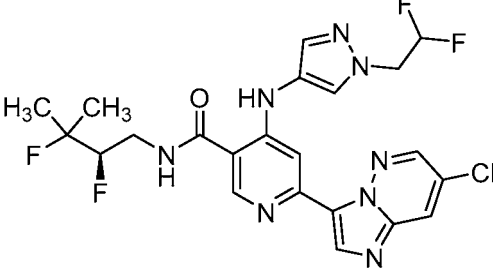
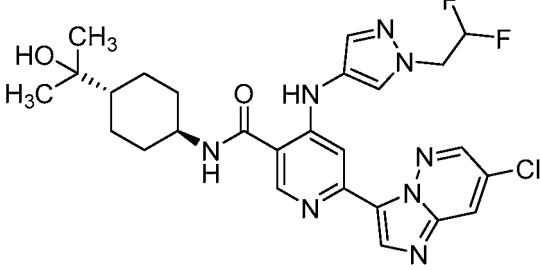
15 A una solución en agitación de (R)-6-cloro-4-((1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (80 mg, 0,19 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió hexametilditina (0,077 ml, 0,371 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 min, después se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (12 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se volvió a desgasificar con nitrógeno, después se calentó a 115 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar (R)-4-((1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(trimetilestannil)nicotinamida (100 mg, 96 % de rendimiento) que se usó más adelante sin purificación. LCMS: m/z 562,2 (M-H).

25 Ejemplo 259:

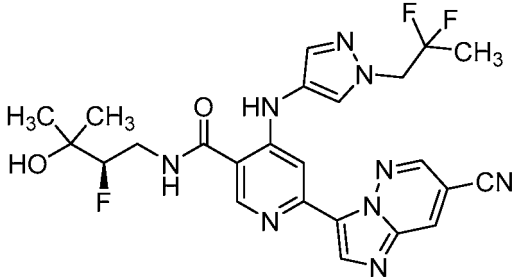
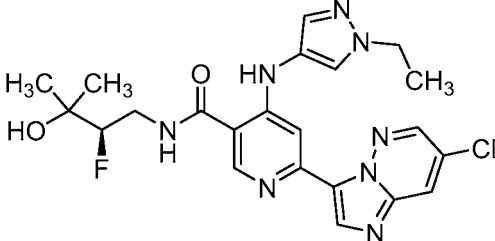
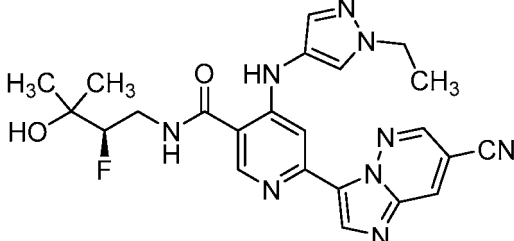
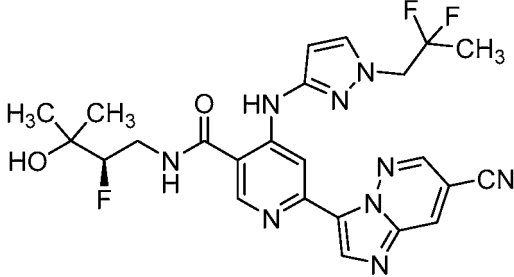
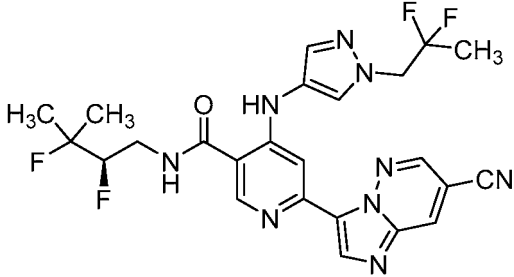
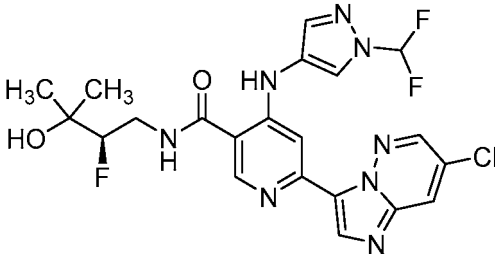
30 A una solución en agitación de (R)-4-((1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-pirazol-4-il) amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(trimetilestannil)nicotinamida (50 mg, 0,09 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) se le añadió CuI (1,7 mg, 8,9 μmol). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (10,3 mg, 9 μmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min más, después se calentó a 110 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron, después se suspendieron en 20 ml de HCl 1,5 N y se extrajo con DCM (2x20 ml). La capa acuosa se basificó usando solución de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (9 mg, 19 % de rendimiento). RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,13 (s, 1H), 9,10 (d, *J*=2,01 Hz, 1H), 9,01 (d, *J*=2,01 Hz, 1H), 8,95 (t, *J*=5,27 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,94-5,07 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,29-4,51 (m, 1H), 3,66-3,88 (m, 1H), 3,39-3,53 (m, 2H), 3,10-3,28 (m, 5H), 1,11-1,23 (m, 6 H); LCMS: m/z 540,0 (M+H).

45 Los ejemplos de la tabla 10 se prepararon usando los métodos generales del ejemplo 259 usando los materiales de partida y la amina adecuados. Los intermedios descritos anteriormente se usaron para la síntesis de los ejemplos siguientes y otros ejemplos de esta solicitud.

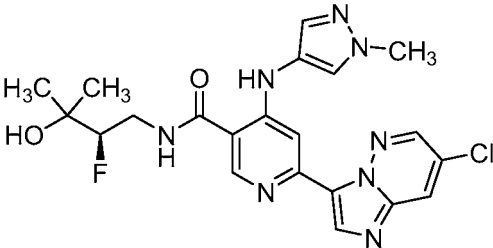
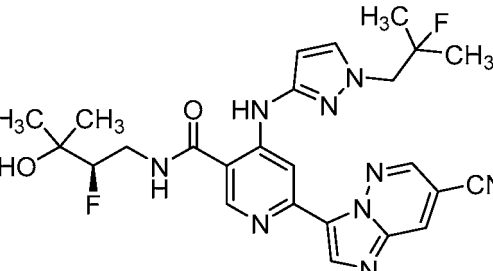
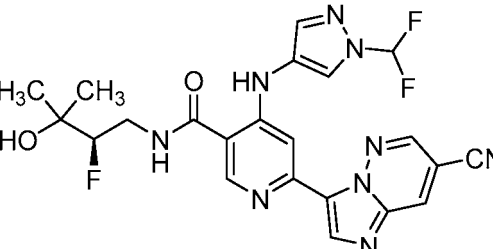
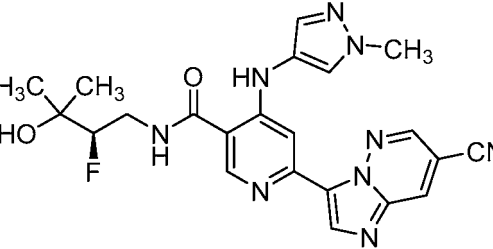
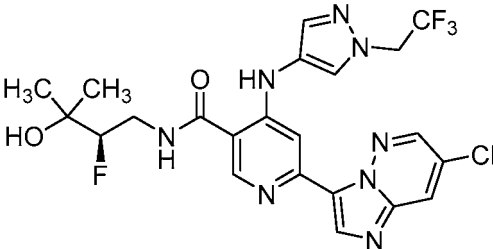
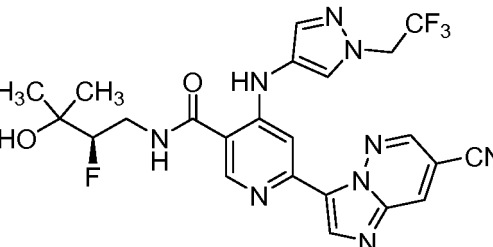
Tabla 10

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
260		11,39	B, GRADIENTE DE 18 MIN	514,2
261		7,44	B, GRADIENTE DE 18 MIN	516,2
262		1,24	C	523,3
263		1,52	C	525,3
264		1,43	C	559,3 (M+)

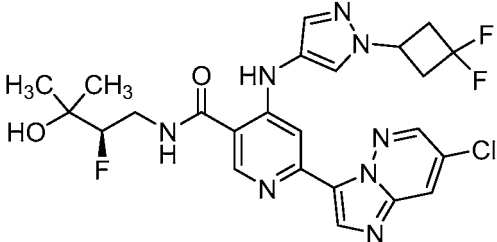
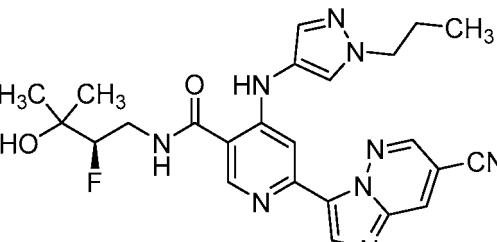
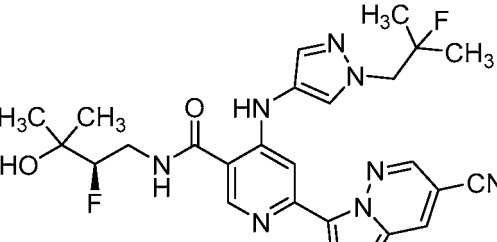
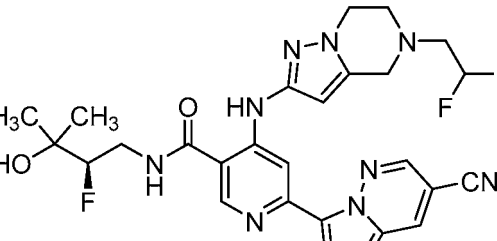
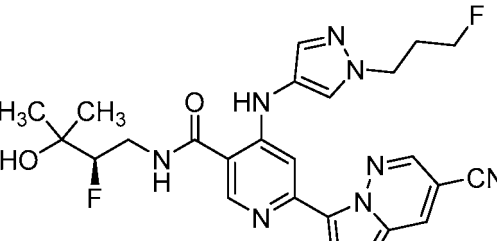
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
265		11,04	A, GRADIENTE DE 18 MIN	528,2
266		11,29	B, GRADIENTE DE 18 MIN	487,0 (M+)
267		10,80	B, GRADIENTE DE 18 MIN	478,2
268		1,21	C	528,3
269		6,78	A	530,2
270		1,42	C	509,3

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
271		1,23	C	473,2
272		1,40	C	524,3
273		1,06	C	500,3
274		1,10	C	464,3
275		1,42	C	541,3
276		1,33	C	532,3

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
277		1,58	C	549,3
278		1,35	C	492,3
279		5,67	A	524,2
280		1,41	C	569,4
281		1,29	C	510,3

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
282		7,73	B	526,2
283		1,29	C	519,3
284		0,98	C	490,3
285		1,41	C	513,2
286		1,36	C	526,2
287		1,60	C	474,2

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
288		1,40	C	549,3

ENSAYOS BIOLÓGICOS

- 5 Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención pueden confirmarse mediante varios ensayos biológicos. Los ensayos biológicos ilustrados, a continuación, se han llevado a cabo con compuestos de la invención.

Ensayo de inhibición de IRAK4

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

20

Ensayo de permeabilidad de Caco

- De trece a 27 días antes del ensayo, se sembraron células Caco-2 sobre membranas de filtro de policarbonato recubiertas con colágeno en placas transwell de 24 pocillos a una densidad de $1,45 \times 10^5$ células/cm², aproximadamente $4,8 \times 10^4$ células por pocillo. Las células se cultivaron en un medio de cultivo que consistía en DMEM complementado con suero bovino fetal al 10 %, HEPES 10 mM, aminoácidos no esenciales al 1 %, L-glutamina 2 mM, penicilina-G 100 U/ml y estreptomina 100 μ g/ml. El medio de cultivo se reemplazó cada 3 días y las células se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera de 95 % de humedad relativa y CO₂ al 5 %. Las células se evaluaron para determinar la formación de uniones estrechas justo antes del ensayo. El compuesto de prueba se solubilizó a 10 mM en DMSO al 100 % y se diluyó a 3 μ M en tampón de ensayo. Los estudios de permeabilidad se iniciaron mediante la adición de 200 μ l de tampón de ensayo más/menos compuesto al compartimento transwell apical y 600 μ l de tampón de ensayo más/menos compuesto al compartimento basolateral de la placa de agrupación de 24 pocillos transwell de baja unión. Para la permeabilidad apical a basolateral (A a B) (dirección de absorción), se colocó tampón que contenía compuesto en el compartimento apical (pocillos donantes), mientras que se colocó solo tampón en los compartimentos basolaterales correspondientes (pocillos receptores). Para permeabilidad basolateral a apical (B a A) (dirección secretora), se colocó tampón que contenía compuesto en el compartimento basolateral (pocillos donantes), mientras que el tampón solo se colocó en los compartimentos apicales correspondientes (pocillos receptores). Después se incubaron transwells durante 2 horas a 37 °C en una atmósfera de 95 % de humedad relativa y CO₂ al 5 % con agitación suave. Tras la incubación, se retiraron 100 μ l de cada compartimento apical y basolateral y se transfirieron a placas de baja unión de 96 pocillos que se habían cargado previamente con 100 μ l/pocillo de acetonitrilo que contenía propranolol 250 nM, diclofenaco 250 nM y tolbutamida 500 nM como patrones internos. Las muestras se analizaron posteriormente mediante LC-MS/MS para determinar las concentraciones de compuesto.

- 45 Ensayo de sangre completa de IRAK4

La sangre completa humana que contiene el anticoagulante ACD-A se sembró en una placa de 384 pocillos

(25 µl/pocillo) y se incubó con compuestos durante 60 minutos a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5 %. La sangre se estimuló con un agonista de TLR2, concentración final de 10 µg/ml de ácido lipoteicoico (Invivogen, San Diego, CA) en 25 µl de RPMI (Gibco) durante 5 horas en una incubadora de CO₂ al 5 %. Al final de la incubación, las placas se centrifugaron a 2300 rpm durante 5 minutos. Los sobrenadantes se recogieron y analizaron para determinar los niveles de IL-6 mediante el ensayo de perlas de citometría de flujo (BD Biosciences, San José, CA).

Ensayo de IL-6 inducida por PBMC TLR2

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre humana que contenía el EDTA anticoagulante (2,5 mM) mediante centrifugación sobre un gradiente de Ficoll. Las PBMC (250000 células/pocillo) se cultivaron en medios de ensayo (RPMI con FCS inactivado por calor al 10 %) con compuestos durante 30 minutos a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5 %. Después del pretratamiento con compuestos, las células se estimularon durante 5 horas con ácido lipoteicoico 10 µg/ml (Invivogen, San Diego, CA), un agonista de TLR2. Al final del cultivo, las placas se centrifugaron a 1800 rpm durante 10 minutos para sedimentar las células. Los sobrenadantes se recogieron y analizaron para determinar los niveles de IL-6 mediante ELISA (BD Biosciences, San José, CA).

La tabla a continuación enumera los valores de CI₅₀ de IRAK4, los valores de CE₅₀ de sangre completa y valores de permeabilidad de Caco-2 para los siguientes ejemplos de la presente invención medidos en el ensayo de inhibición de IRAK4, ensayo de sangre completa de IRAK4 y el ensayo de permeabilidad de Caco-2. Los compuestos de la presente invención, como se ilustra en los siguientes ejemplos, mostraron los valores de inhibición CI₅₀ de IRAK de menos de 0,1 µM.

Tabla 11

N.º de ejemplo	CI ₅₀ de IRAK4 (µM)	CE ₅₀ de sangre completa (µM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
1	0,003	0,40	248
2	0,008	0,88	<15
3	0,006	0,38	-
4	0,013	0,68	-
5	0,003	0,10	175
6	0,010	-	-
7	0,002	0,57	-
8	0,024	-	-
9	0,005	-	-
10	0,099	-	-
11	0,014	-	-
12	0,092	-	-
13	0,007	4,45	-
14	0,022	-	-
15	0,004	0,66	65
16	0,006	1,09	-
17	0,019	-	-
18	0,008	1,15	-
19	0,003	0,62	49
20	0,007	2,53	-
21	0,007	2,53	-
22	0,002	11,14	162
23	0,010	0,72	18
24	0,035	-	-
25	0,005	0,46	-
26	0,008	-	-
27	0,007	1,05	-
28	0,005	1,92	-
29	0,024	-	-
30	0,004	0,38	142
31	0,007	0,14	<15
32	0,004	0,71	241
33	0,002	0,35	<15
34	0,002	0,36	<15
35	0,002	2,44	-

ES 2 783 852 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	CI50 de IRAK4 (µM)	CE50 de sangre completa (µM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
36	0,005	-	-
37	0,006	0,70	48
38	0,007	-	-
39	0,018	-	-
40	0,004	1,72	221
41	0,007	0,35	-
42	0,008	-	-
43	0,017	-	-
44	0,007	2,73	53
45	0,034	-	-
46	0,005	1,97	241
47	0,008	0,35	173
48	0,001	0,30	26
49	0,018	2,92	<15
50	0,002	0,69	30
51	0,010	1,25	-
52	0,003	0,28	<15
53	0,004	-	-
54	0,003	-	-
55	0,009	-	-
56	0,005	0,36	143
57	0,003	2,34	-
58	0,014	0,35	<15
59	0,006	-	-
60	0,004	4,93	270
61	0,006	1,82	197
62	0,047	-	-
63	0,008	-	-
64	0,005	-	-
65	0,004	3,47	126
66	0,003	-	212
67	0,002	3,08	184
68	0,002	0,42	<15
69	0,002	3,17	-
70	0,003	0,84	73
71	0,001	0,07	17
72	0,002	-	-
73	0,002	0,71	<15
74	0,026	-	-
75	0,002	1,46	-
76	0,009	-	-
77	0,099	-	-
78	0,029	-	-
79	0,014	-	-
80	0,006	0,84	-
81	0,026	-	-
82	0,006	0,58	<15
83	0,001	0,81	159
84	0,002	0,32	120
85	0,002	-	-
86	0,004	-	-
87	0,002	0,25	56
88	0,034	-	-
89	0,015	2,96	<15
90	0,004	0,40	28

ES 2 783 852 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	CI50 de IRAK4 (µM)	CE50 de sangre completa (µM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
91	0,012	2,97	50
92	0,020	0,72	74
93	0,006	1,66	72
94	0,010	0,37	-
95	0,006	1,16	-
96	0,002	0,27	83
97	0,004	1,60	80
98	0,006	0,86	-
99	0,004	0,60	-
100	0,094	-	-
101	0,007	1,64	-
102	0,080	-	-
103	0,044	-	-
104	0,007	0,80	162
105	0,007	0,24	86
106	0,004	1,03	70
107	0,013	0,43	<15
108	0,067	-	-
109	0,005	0,44	-
110	0,003	0,27	<15
111	0,003	0,90	-
112	0,001	0,82	-
113	0,053	-	-
114	0,003	0,48	-
115	0,006	2,03	<15
116	0,021	-	-
117	0,039	-	-
118	0,009	0,71	-
119	0,009	-	-
120	0,009	0,80	-
121	0,052	-	-
122	0,030	-	-
123	0,042	-	-
124	0,012	-	-
125	0,056	-	-
126	0,022	-	-
127	0,081	-	-
128	0,075	-	-
129	0,003	-	-
130	0,017	1,89	221
131	0,013	-	-
132	0,009	-	-
133	0,036	-	-
134	0,092	-	-
135	0,044	-	-
136	0,019	-	-
137	0,075	-	-
138	0,062	-	-
139	0,003	-	-
140	0,006	-	-
141	0,004	0,49	52
142	0,003	0,10	190
143	0,002	1,08	82
144	0,003	0,23	134

(continuación)

N.º de ejemplo	CI50 de IRAK4 (μM)	CE50 de sangre completa (μM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
145	0,002	0,24	123
146	0,002	0,15	<15
147	0,003	0,09	<15
148	0,007	0,35	89
149	0,018	-	-
150	0,012	-	-
151	0,011	-	-
152	0,029	-	-
153	0,013	-	-
154	0,016	-	-
155	0,055	-	-
156	0,014	2,34	-
157	0,003	0,93	-
158	0,005	0,87	148
159	0,005	1,00	95
160	0,006	0,81	-
161	0,006	0,61	153
163	0,006	0,76	191
164	0,011	0,27	<15
165	0,006	0,47	-
166	0,005	0,66	-
167	0,005	0,55	-
168	0,016	0,76	-
169	0,008	0,65	142
170	0,005	0,82	-
171	0,006	0,36	19
172	0,004	0,46	42
173	0,006	0,83	-
174	0,004	0,71	-
175	0,003	0,48	-
176	0,003	0,54	-
177	0,010	0,88	126
178	0,004	0,71	215
179	0,003	0,70	168
180	0,002	0,93	165
181	0,003	0,10	<15
182	0,002	0,62	-
183	0,002	0,75	89
184	0,005	0,51	34
185	0,007	0,82	47
186	0,005	0,25	122
187	0,002	0,20	-
188	0,005	0,24	67
189	0,007	0,49	312
190	0,006	0,61	153
191	0,007	0,63	-
192	0,010	0,50	299
193	0,004	0,26	-
194	0,008	0,23	42
195	0,004	0,70	37
196	0,006	0,64	-
197	0,002	0,28	<15
198	0,001	0,47	184
199	0,004	0,55	158
200	0,002	0,43	-

ES 2 783 852 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	CI50 de IRAK4 (µM)	CE50 de sangre completa (µM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
201	0,003	0,08	<15
202	0,002	0,75	-
203	0,005	0,89	-
204	0,002	0,26	-
205	0,004	0,21	45
206	0,004	0,82	-
207	0,002	0,26	97
208	0,006	0,55	-
209	0,004	0,61	-
210	0,003	0,98	-
211	0,002	0,94	-
212	0,003	0,98	-
213	0,002	0,89	-
214	0,011	0,48	-
215	0,004	0,60	-
216	0,008	0,31	239
217	0,002	0,30	256
218	0,005	0,22	21
219	0,018	0,45	-
220	0,016	0,34	-
221	0,014	0,57	-
222	0,007	0,63	-
223	0,013	0,81	-
224	0,007	0,57	-
225	0,002	0,08	-
226	0,003	0,21	36
227	0,002	0,17	40
228	0,002	0,25	-
229	0,009	0,58	113
230	0,003	0,43	<15
231	0,001	0,34	126
232	0,001	0,14	37
233	0,006	0,57	-
234	0,003	0,54	-
235	0,002	0,20	23
236	0,003	0,66	<15
237	0,002	0,69	-
238	0,002	0,22	21
239	0,001	0,35	144
240	0,002	0,18	<15
241	0,002	0,13	<15
242	0,002	0,06	21
243	0,003	0,16	<15
244	0,008	0,38	<15
245	0,004	0,41	18
246	0,001	0,13	47
247	0,002	0,36	81
248	0,002	0,37	<15
249	0,002	0,40	<15
250	0,001	0,20	66
251	0,001	0,41	76
252	0,003	0,93	-
253	0,001	0,16	48
254	0,002	0,47	-
255	0,005	0,72	-

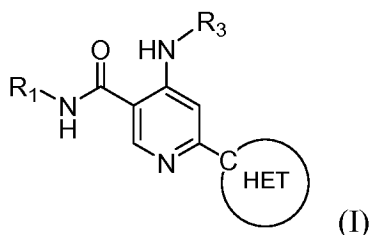
ES 2 783 852 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	CI50 de IRAK4 (µM)	CE50 de sangre completa (µM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
256	0,003	0,79	-
257	0,014	0,71	-
258	0,002	0,18	59
259	0,002	0,13	<15
260	0,003	0,08	<15
261	0,002	0,18	59
262	0,001	0,52	26
263	0,002	0,30	213
264	0,002	0,91	-
265	0,002	0,44	<15
266	0,003	0,57	29
267	0,002	0,13	<15
268	0,003	0,96	-
269	0,002	0,56	-
270	0,003	0,82	78
271	0,004	0,17	-
272	0,006	0,85	20
273	0,007	0,38	-
274	0,009	0,59	-
275	0,001	0,44	-
276	0,002	0,08	-
277	0,002	0,49	36
278	0,001	0,36	<15
279	0,001	0,78	<15
280	0,006	0,33	<15
281	0,002	0,29	<15
282	0,002	0,71	-
283	0,002	0,34	-
284	0,002	0,21	<15
285	0,003	0,37	-
286	0,002	0,18	55
287	0,009	0,45	18
288	0,009	0,39	-

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una de sus sales, en donde:

HET es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, pirazolilo, imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilo y pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo de carbono del anillo en el heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 2 R_b; cada R_b se selecciona independientemente entre H, F, Cl, -CN, -NH₂, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, -NH(alquilo C₁₋₃), -NH(hidroxi-alquilo C₁₋₄), cianofenilo, piridinilo y hidroxipirrolidinilo;

R₁ es:

(i) alquilo C₃₋₆ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃) y fluoroalcoxi C₁₋₂;

(ii) -(CR_yR_y)₁₋₃R_x o -(CH₂)₁₋₃C(O)R_x, en donde R_x es fenilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperidinilo, imidazolilo, piridinilo, tiofenilo o cicloalquilo C₄₋₆, cada uno sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -OH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂ y -S(O)₂NH₂;

(iii) cicloalquilo C₄₋₆ sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, -(CH₂)₁₋₃O(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₆), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₃) y -NHC(O)(hidroxialquilo C₁₋₄);

(iv) tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxialquilo C₁₋₄, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -CH₂C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -CH₂C(O)NH(hidroxi-alquilo C₁₋₆), -CH₂C(O)NH(fluoroalquilo C₁₋₆) y -CH₂C(O)NH(hidroxi-fluoroalquilo C₁₋₆) o

(v) 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo;

cada R_y es independientemente H, F u -OH y

R₃ es:

(i) alquilo C₂₋₅, fluoroalquilo C₂₋₅, hidroxialquilo C₂₋₅, -(CH₂)₁₋₃R_z, -CH(CH₃)R_z o -CH(CH₂OH)CH₂R_z, en donde R_z es cicloalquilo C₄₋₆, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o fenilo, cada uno sustituido con de cero a 1 sustituyente seleccionado entre -OH y -CH₃;

(ii) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, -OH, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃) y -C(O)(fluoroalquilo C₁₋₃);

(iii) oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, tiazolilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo o 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₄, -CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -(CH₂)₁₋₃O(alquilo C₁₋₃), -C(O)(fluoroalquilo C₁₋₃), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y metoxipirimidinilo o

(iv) fenilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, -OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃) y -C(O)(fluoroalquilo C₁₋₃).

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:

HET es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, pirazolilo, imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilo y pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo de carbono del anillo en el heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 2 R_b; cada R_b se selecciona independientemente entre H, F, Cl, -CN, -NH₂, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, -NH(alquilo C₁₋₃), -NH(hidroxi-alquilo C₁₋₄), cianofenilo, piridinilo y hidroxipirrolidinilo;

R₁ es:

(i) alquilo C₃₋₆ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -OCH₃ y -OCD₃;

(ii) $-(CR_yR_y)_{1-3}R_x$ o $-(CH_2)_{1-3}C(O)R_x$, en donde R_x es fenilo, tetrahidropiraniolo, oxetanilo, morfolinilo o cicloalquilo C_{4-6} , cada uno sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -OH, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} y $-S(O)_2NH_2$;

(iii) cicloalquilo C_{4-6} sustituido con hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-3} , $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-NHC(O)$ (alquilo C_{1-3}) o $-NHC(O)$ (hidroxialquilo C_{1-4});

(iv) tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxialquilo C_{1-4} , $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-3}), $-CH_2C(O)NH$ (alquilo C_{1-3}), $-CH_2C(O)NH$ (hidroxialquilo C_{1-6}), $-CH_2C(O)NH$ (fluoroalquilo C_{1-6}) y $-CH_2C(O)NH$ (hidroxi-fluoroalquilo C_{1-6}) o

(v) 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo;

cada R_y es independientemente H, F u -OH y

R_3 es:

(i) alquilo C_{2-5} , fluoroalquilo C_{2-5} , hidroxialquilo C_{2-5} , $-(CH_2)_{1-3}R_z$, $-CH(CH_3)R_z$ o $-CH(CH_2OH)CH_2R_z$, en donde R_z es cicloalquilo C_{4-6} , oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo o fenilo, cada uno sustituido con de cero a 1 sustituyente seleccionado entre -OH y $-CH_3$;

(ii) cicloalquilo C_{3-6} sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, -OH, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-3}) y $-C(O)$ (fluoroalquilo C_{1-3});

(iii) oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, tiazolilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o biciclo[2.2.1]heptanilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , $-C(O)$ (fluoroalquilo C_{1-3}), $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-3}), oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y metoxipirimidinilo o

(iv) fenilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, -OH, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-3}) y $-C(O)$ (fluoroalquilo C_{1-3}).

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:

cada R_b se selecciona independientemente entre H, F, Cl, -CN, $-NH_2$, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, ciclopropilo, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2C(CH_3)_2OH$, cianofenilo, piridinilo y hidroxipirrolidinilo;

R_1 es:

(i) $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2F$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CN$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHFC(CH_2OH)_2OH$, $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)NHC(O)CH_3$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OCD_3$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OCHF_2$ o $-CH_2CH_2CH_2S(O)_2CH_3$;

(ii) $-CH_2CH_2$ (sulfamoiifenilo), $-CH_2CH_2$ (fluorotetrahidropiraniolo), $-CH_2CH_2$ (hidrotetrahidropiraniolo), $-CH_2CHF$ (hidroxioxetanilo), $-CH_2CH_2C(O)$ (morfolinilo), $-CH_2CH_2$ (piridinilo), $-CH_2CH_2$ (tiofenilo), $-CH_2CH_2$ (hidroxiciclopentilo), $-CH_2CH_2$ (hidroxi, metoxiciclohexilo), $-CH_2CH_2$ (dihidroxi, metilciclohexilo), $-CH_2CH_2CH_2$ (imidazolilo), $-CH_2CHF$ (piperidinilo) o $-CH_2CHF$ (dimetil tetrahidropiraniolo);

(iii) ciclohexilo sustituido con -OH, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)NH$ (ciclopropilo), $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)C(CH_3)_2OH$ o $-NHC(O)CH(OH)CH_3$;

(iv) piperidinilo, pirazolilo o tetrahidropiraniolo, cada uno sustituido con $-CH_2OH$, $-S(O)_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NHCH_3$ o $-CH_2C(O)NHCH_2CHFC(CH_3)_2OH$ o

(v) 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo; y

R_3 es:

(i) $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CH(CH_3)F$, $-CH_2CH_2CHFCH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)$ fenilo, $-CH_2$ (hidroxioxetanilo), $-CH_2$ (metiloxetanilo), $-CH_2$ (hidroxiciclobutilo), $-CH_2$ (hidroxitetrahidropiraniolo) o $-CH(CH_2OH)CH_2$ (fenilo);

(ii) cicloalquilo C_{3-6} sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, $-CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2F$, $-OCH_3$ y $-OCH(CH_3)_2$;

(iii) oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, tiazolilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo o 4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]pirazinilo; cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2$ (ciclopropilo), cicloalquilo C_{3-4} , $-S(O)_2CH_3$, difluorociclobutilo, oxetanilo, tetrahidropiraniolo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y metoxipirimidinilo o

(iv) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, $-C(O)NH_2$ y $-C(O)NHCH_3$.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal del mismo, en donde:

cada R_b se selecciona independientemente entre H, F, Cl, -CN, -NH₂, -CH₃, -OCH₃, ciclopropilo, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂C(CH₃)₂OH, cianofenilo, piridinilo e hidroxipirrolidinilo;

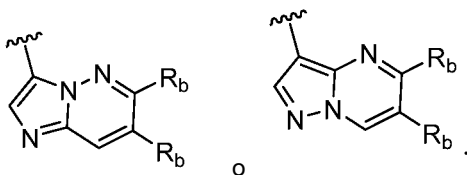
R_1 es:

- 5
 (i) -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(CH₂OH)₂OH o -CH₂CHFC(CH₃)₂OCD₃;
 (ii) -CH₂CH₂(sulfamoilfenilo), -CH₂CH₂(fluorotetrahidropiranilo), -CH₂CH₂(hidrotetrahidropiranilo), -CH₂CHF(hidroxiometanilo), -CH₂CH₂C(O)(morfolinilo), -CH₂CH₂(hidroxi, metoxiciclohexilo) o -CH₂CH₂(dihidroxi, metilciclohexilo);
 (iii) ciclohexilo sustituido con -C(CH₃)₂OH, -OCH₃, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)NH(ciclopropilo), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)C(CH₃)₂OH o -NHC(O)CH(OH)CH₃;
 (iv) piperidinilo, pirazolilo o tetrahidropiranilo, cada uno sustituido con -CH₂OH, -S(O)₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH₃ o -CH₂C(O)NHCH₂CHFC(CH₃)₂OH o
 15 (iv) 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo y

R_3 es:

- 20 (i) -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH(CH₃)F, -CH₂C(CH₃)₂F, -CH(CH₃)CH₂F, -CH(CH₃)CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)fenilo, -CH₂(hidroxioxetanilo), -CH₂(metiloxetanilo), -CH₂(hidroxiciclobutilo), -CH₂(hidroxitetrahidropiranilo) o -CH(CH₂OH)CH₂(fenilo);
 (ii) cicloalquilo C₃₋₅ sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -OCH₃ y -OCH(CH₃)₂;
 (iii) oxetanilo, tetrahidrofuranilo, fluorotetrahidrofuranilo, difluorotetrahidrofuranilo, hidroxitetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fluorotetrahidropiranilo, hidroxipropil tiazolilo, trifluoropropanoil-piperidinilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, pirimidinil-pirrolidinilo, fluoropirimidinil-pirrolidinilo, metoxipirimidinil-pirrolidinilo, tetrahidropiranil-pirazolilo, oxetanil-pirazolilo, difluoroetilpirazolilo o metilsulfamilpiperidinilo o
 30 (iv) fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -C(O)NH₂ y -C(O)NHCH₃.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo, en donde HET es:



6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal del mismo, en donde R_1 es -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CHF₂, -CH₂CH(CH₃)F, -CH₂CH₂CHFCH₃, -CH₂C(CH₃)₂F, -CH(CH₃)CH₂F, -CH(CH₃)CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)fenilo, -CH₂(hidroxioxetanilo), -CH₂(metiloxetanilo), -CH₂(hidroxiciclobutilo), -CH₂(hidroxitetrahidropiranilo) o -CH(CH₂OH)CH₂(fenilo).

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde R_3 es:

- 45 (i) -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CHF₂, -CH₂CH(CH₃)F, -CH₂CH₂CHFCH₃, -CH₂C(CH₃)₂F, -CH(CH₃)CH₂F, -CH(CH₃)CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)fenilo, -CH₂(hidroxioxetanilo), -CH₂(metiloxetanilo), -CH₂(hidroxiciclobutilo), -CH₂(hidroxitetrahidropiranilo) o -CH(CH₂OH)CH₂(fenilo);
 (ii) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂F, -OCH₃ y -OCH(CH₃)₂ o
 (iii) oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, tiazolilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo o 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinilo; cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂(ciclopropilo), cicloalquilo C₃₋₄, -S(O)₂CH₃, difluorociclobutilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y metoxipirimidinilo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 o una sal del mismo, en donde R_3 es:

60

- (i) $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ fenilo, $-\text{CH}_2$ (hidroxioxetanol), $-\text{CH}_2$ (metiloxetanol), $-\text{CH}_2$ (hidroxiciclobutilo), $-\text{CH}_2$ (hidroxitetrahidropiranol) o $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2$ (fenilo);
- (ii) cicloalquilo C_{3-5} sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ y $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ o
- (iii) oxetanol, tetrahidrofuranol, fluorotetrahidrofuranol, difluorotetrahidrofuranol, hidroxitetrahidrofuranol, tetrahidropiranol, fluorotetrahidropiranol, hidroxipropil tiazolilo, trifluoropropanoil-piperidinilo, biciclo[1.1.1]pentanol, pirimidinil-pirrolidinilo, fluoropirimidinil-pirrolidinilo, metoxipirimidinil-pirrolidinilo, tetrahidropiranol-pirazolilo, oxetanil-pirazolilo, difluoroetilpirazolilo o metilsulfamilpiperidinilo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en el que dicho compuesto se selecciona entre: (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (1); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-2-il)amino)nicotinamida (2); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida (3 y 4); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (5); N-(2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-4-(isopropilamino)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)nicotinamida (6); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)nicotinamida (7); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-2-(3-hidroxi-3-(hidroximetil)butil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (8); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3,4-dihidroxi-3-(hidroximetil)butil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (9); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(1-(2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (10); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-((1R,4R)-4-metoxiciclohexil)nicotinamida (11); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-fluoro-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (12); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((3,3-difluoro-4-metoxiciclohexil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (13 y 14); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((3,3-difluoro-4-isopropoxiciclohexil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (15 y 16); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-(1-fluoro-4-metoxiciclohexil)etil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (17); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((4,4-difluorotetrahydrofuran-3-il)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (18 y 19); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (20); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (21); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (22); N-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (23); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((2-fluoro-2-metilpropil)amino)-N-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (24); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(ciclopropilamino)-N-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (25); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-(4-sulfamoilfenil)nicotinamida (26); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (27); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1r,4r)-4-(ciclopropilcarbamoil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (28); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-((1r,4r)-4-(isopropilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (29); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (30); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinamida (31); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (32); (R)-4-((4-carbamoilfenil)amino)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (33); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-(metilcarbamoil)fenil)amino)nicotinamida (34); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((3-ciano-2-fluorofenil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (35); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (36); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-2-(3-hidroxi-3-(hidroxioxetan-3-il)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (37); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)nicotinamida (38); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3-hidroxi-3-(hidroxioxetan-3-il)metil)amino)nicotinamida (39); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1r,4r)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (40); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1r,4r)-4-(ciclopropilcarbamoil)ciclohexil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (41); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3R,4S)-4-hidroxitetrahydrofuran-3-il)amino)nicotinamida (42); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3R,4S)-4-fluorotetrahydrofuran-3-il)amino)nicotinamida (43); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3R,4S)-4-fluorotetrahydrofuran-3-il)amino)nicotinamida (44); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida (45); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinamida (46); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (47); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (48); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1S,4r)-4-((S)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (49); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1S,3S)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinamida (50); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1-hidroxiciclobutil)metil)amino)nicotinamida (51); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (52); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-

il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida (53 y 54); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-(1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (55); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (56); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-trideuterometoxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (57); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)nicotinamida (58); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1r,3R)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)amino)nicotinamida (59); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (60); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-2-fluoropropil)amino)nicotinamida (61); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-(3-morfolin-3-oxopropil)nicotinamida (62); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-oxo-2-(1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)etil)nicotinamida (63); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinamida (64); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (65); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(propilamino)nicotinamida (66); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(ciclopentilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (67); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)amino)nicotinamida (68); 4-(((R)-sec-butil)amino)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (69 y 70); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (71); (R)-4-(terc-butilamino)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (72); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-1-il)amino)nicotinamida (73); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-(1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)nicotinamida (74); (R)-4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (75 y 76); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (77); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (78); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-(1-hidroxi-4-metoxiciclohexil)etil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (79); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metilciclopropil)amino)nicotinamida (80); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-2-hidroxiutil)amino)nicotinamida (81); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxiutil)amino)nicotinamida (82); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinamida (83 y 84); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinamida (85); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinamida (86); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (87); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (88); N-((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (89); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (90); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((2-fluoro-2-metilpropil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (91); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (92); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (93); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida (94); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida (95); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (96); 4-(((R)-sec-butil)amino)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (97); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinamida (98); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (99); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)nicotinamida (100); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)amino)nicotinamida (101); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((2-fluoro-2-metilpropil)amino)-N-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (102); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxiciclopentil)amino)nicotinamida (103); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1r,4r)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (104); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,2S)-2-fluorociclopentil)amino)nicotinamida (105); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-fluorobutan-2-il)amino)nicotinamida (106); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((3,3-difluoro-2-hidroxiciclopentil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (107); 6-(6-ciano-6H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-3-il)amino)nicotinamida (108); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (109); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-(metilcarbamoil)fenil)amino)nicotinamida (110); (R)-4-((3-carbamoilfenil)amino)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (111); (R)-4-((4-carbamoilfenil)amino)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (112); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(piridin-3-il)etil)amino)nicotinamida (113); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)nicotinamida (114); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-(5-metoxipirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (115); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-

hidroxil-3-metilbutil)-4-(((3S,4R)-4-fluorotetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida (116 y 117); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-(pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (118); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-(pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (119); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1r,4r)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (120); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3-hidroxi-oxetan-3-il)metil)amino)nicotinamida (121); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3-hidroxi-oxetan-3-il)metil)amino)nicotinamida (122 y 123); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (124); 6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-2-hidroxi-3-metilbutil)amino)nicotinamida (125); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (126); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)nicotinamida (127); (R)-6-(6-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (128); (R)-6-(5-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (129); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (130); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (131); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (132); N-((1r,4r)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (133); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-hidroxi-2H-piran-4-il)amino)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (134); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-hidroxi-2H-piran-4-il)amino)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (135); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (136); (S)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (137); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (138); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(6-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (139); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(6-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (140); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (141); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (142); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (143); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (144); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (145); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (146); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (147); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (148); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (149); (R)-6-(6-aminoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (150); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(6-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (151); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(6-((R)-3-hidroxi-2-metilpropil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (152); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(7-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (153); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (154); (R)-6-(2-(3-cianofenil)oxazol-5-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (155); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)nicotinamida (156); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (157); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-2-fluorobutil)amino)nicotinamida (158); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(propilamino)nicotinamida (159); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3-fluorobutil)amino)nicotinamida (160); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinamida (161); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (162); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((2,2-difluoroetil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (163); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3-hidroxi-2-metilpropil)amino)nicotinamida (164); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)amino)nicotinamida (165); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (166); (R)-N-(3-acetamidobutil)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (167); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-(3-(metilsulfonil)propil)nicotinamida (168); N-(3-ciano-3-metilbutil)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (169); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (170); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((2,2-difluoroetil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (171); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((2,2-difluoropropil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (172); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (173); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-((1r,4r)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexil)nicotinamida (174); 6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1r,4r)-4-(2-fluoropropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinamida (175); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-fluoroetil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (176); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (177); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (178); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(propilamino)nicotinamida (179); (R)-6-(7-

cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (180); 6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinamida (181); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (182); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (183); (R)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (184); (R)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinamida (185); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (186); (R)-4-(*tert*-butilamino)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (187); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (188); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (189); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinamida (190); 6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (191); 6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(3,3-dimetilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (192); (R)-6-(3-cianopirrolol[1,2-b]piridazin-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (193); (S)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (194); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (195); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1*r*,4*R*)-4-metoxiciclohexil)amino)nicotinamida (196); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-2-(piperidin-4-il)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (197); (S)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metilciclopropil)amino)nicotinamida (198); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclobutil)amino)nicotinamida (199); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (200); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida (201); 4-(((R)-*sec*-butil)amino)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (202); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(2,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-fluoroetil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (203); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1*r*,4*R*)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinamida (204); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinamida (205); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (206); (S)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metilciclopropil)amino)nicotinamida (207); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopropil)amino)nicotinamida (208); (S)-6-(7-difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (209); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((3,3-difluoropropil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (210); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((3,3-difluoropropil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (211); (S)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7-fluoroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (212); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-(tiofen-2-il)etil)nicotinamida (213); N-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propil)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (214); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (215); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-(piridin-2-il)etil)nicotinamida (216); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(1-hidroxiciclopropil)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (217); 6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (218); N-((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (219); N-((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (220); (S)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (221); (R)-6-(7-(difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (222); ((1*r*,4*r*)-4-(6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexil)carbamato de metilo (223); ((1*r*,4*r*)-4-(6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-metilciclopropil)amino)nicotinamido)ciclohexil)carbamato de metilo (224); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirrol-3-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (225); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (226); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-4-(((1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (227); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-4-(((1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirrol-3-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (228); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-4-(((1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (229); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-4-(((1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (230); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-4-(((1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (231); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-4-(((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (232); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (233); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-4-(((1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (234); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-4-(((1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (235); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (236); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (237); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-4-(((1-(2,2-difluoropropil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (238); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-4-(((1-(2,2-difluoropropil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metil-

- butil)nicotinamida (239); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (240); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (241); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (242); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (243); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (244); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((1-(2,2-difluoropropil)-1H-pirazol-3-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (245); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (246); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-isobutil-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (247); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (248); (R)-6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (249); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (250); (R)-6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (251); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida(252); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (253); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-N-((1r,4r)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)nicotinamida (254); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (255); 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-((1r,4r)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (256); ((1r,4r)-4-(6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamido)ciclohexil)carbamato de metilo (257); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (258); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (259); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (260); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (261); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (262); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida(263); 6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-((1r,4r)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)nicotinamida (264); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-(2,2-difluoropropil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (265); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (266); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (267); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-(2,2-difluoropropil)-1H-pirazol-3-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (268); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((1-(2,2-difluoropropil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (269); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (270); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (271); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (272); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (273); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (274); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (275); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (276); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (277); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-propil-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (278); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (279); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((5-(2,2-difluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (280); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(3-fluoropropil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (281); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (282); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(3-fluoropropil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (283); (R)-6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (284); (R)-6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (285); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-N-((1r,4r)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)nicotinamida (286); 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (287) y 6-(7-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (288).

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

- 65 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal del mismo o una composición de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en terapia.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal del mismo o una composición de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o cáncer.

5

13. El compuesto o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad se selecciona entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto frente a hospedador, rechazo de aloinjertos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, lupus cutáneo, psoriasis, síndromes periódicos asociados a criopirina, síndrome periódico asociado al receptor de TNF, fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Still de inicio en el

10

adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.