

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 707**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01) **A61K 31/52** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 473/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61K 31/455** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.01.2015 PCT/US2015/010006**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2015 WO15103453**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.01.2015 E 15700518 (2)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3089973**

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

30 Prioridad:

**03.01.2014 US 201461923403 P**

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

**09.02.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SANTELLA, JOSEPH B.;  
KUMAR, SREEKANTHA RATNA;  
DUNCIA, JOHN V.;  
GARDNER, DANIEL S.;  
PAIDI, VENKATRAM REDDY;  
NAIR, SATHEESH KESAVAN;  
HYNES, JOHN;  
WU, HONG;  
MURUGESAN, NATESAN;  
SARKUNAM, KANDHASAMY y  
ARUNACHALAM, PIRAMANAYAGAM**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 804 707 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 nicotinamida sustituidos con heteroarilo

5 La presente invención se refiere, en general, a compuestos de nicotinamida sustituidos con heteroarilo útiles como inhibidores de cinasa, incluyendo la modulación de IRAK-4. En el presente documento, se proporcionan compuestos de nicotinamida sustituidos con heteroarilo, composiciones que comprenden dichos compuestos y estos compuestos para su uso en terapia. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención que es útil para el tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de la cinasa.

10 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 la dimerización y el 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 consiste en 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 cadena abajo (Lin, S. *et al.*, *Nature*, 465:885-890 (2010)). IRAK4 fosforila directamente IRAK1 para facilitar la señalización cadena abajo a la ubiquitina ligasa E3 TRAF6, lo que produce la 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 a excepción de TLR3, así como a todos los miembros de la familia de IL-1, incluyendo IL-1 β e IL-18 (Ku, C. *et al.*, *J. Exp. Med.*, 204:2407-2422 (2007)). La eliminación de IRAK4 en ratones produce un bloqueo grave en IL-1, IL-18 y todas las respuestas dependientes de TLR a excepción de TLR3 (Suzuki, N. *et al.*, *Nature*, 416:750-754 (2002)). En cambio, la eliminación bien 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)) produce una pérdida parcial de la 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 a 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 la 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 la leucemia linfática crónica, lo que sugiere que los inhibidores de IRAK4 también pueden tener utilidad en el tratamiento de las 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- $\beta$  (Kitazawa, M. *et al.*, *J. Immunol.*, 187:6539-6549 (2011)). También se ha mostrado que IL-1 es un vínculo fundamental con la inmunidad adaptativa, que impulsa la diferenciación del subconjunto de linfocitos T efectores TH17 (Chung, Y. *et al.*, *Immunity*, 30:576-587 (2009)). Por lo tanto, se predice que los inhibidores de IRAK4 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)).

Los documentos WO 2013/106612, WO 2013/106614 y WO 2013/106641 desvelan compuestos de piridilo sustituidos útiles como inhibidores de cinasa, incluyendo la modulación de IRAK4.

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

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos de nicotinamida 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

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 autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

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

La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunitarias e inflamatorias, que comprende administrar a un hospedador que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Una realización proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, en donde el tratamiento de enfermedades inflamatorias es aún más preferido. En particular, las enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias 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 Grave, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, lupus cutáneo, psoriasis, síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS, *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*), síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS, *TNF Receptor Associated Periodic Syndrom*), fiebre mediterránea familiar (FMF), enfermedad de Still de aparición en el adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.

Una realización proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar la gota y la artritis gotosa.

Una realización preferida alternativa es un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de enfermedades metabólicas, incluyendo la diabetes de tipo 2 y la aterosclerosis.

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.

En el presente documento, también se desvelan procesos y productos intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

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

### Breve descripción de los dibujos

La invención se ilustra por referencia a los dibujos adjuntos que se describen a continuación.

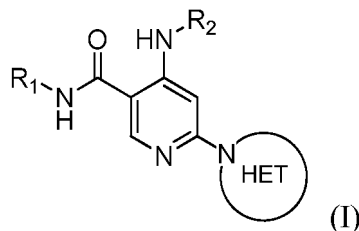
La FIG. 1 muestra los patrones de PXRD (*Powder X-Ray Diffraction*, Difracción de rayos X en polvo) experimentales (a aproximadamente 25 °C) y los simulados (a 22,85 °C [296 K]) (CuK $\alpha$   $\lambda$  = 1,5418 Å) de la Forma N-1 del compuesto del Ejemplo 133.

5 La FIG. 2 muestra los patrones de PXRD (*Powder X-Ray Diffraction*, Difracción de rayos X en polvo) experimentales (a aproximadamente 25 °C) y los simulados (a 22,85 °C [296 K]) (CuK $\alpha$   $\lambda$  = 1,5418 Å) de la Forma N-2 del compuesto del Ejemplo 133.

### Descripción detallada

10

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



15 o una de sus sales, en donde:

HET es un heteroarilo seleccionado entre pirazol, indol, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-d]pirimidina, pirazolo[3,4-b]piridina, pirazolo[3,4-d]pirimidina o purina, en donde dicho heteroarilo está sustituido con cero o un sustituyente seleccionado entre F, Cl, Br, -OH, -CN, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, hidroxipirrolidina y piridazina;

20 R<sub>1</sub> es:

(i) alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NH(1,1-dióxido de tetrahrotiofeno), -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, morfolina y fenilo sustituido con -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

25 (ii) biciclo[2.2.1]heptan-1-ol, tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina o 1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona; o

(iii) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)NH(CD<sub>3</sub>), -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(O)NH(ciclopropilo), -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)OCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, piridina, metilimidazol, metilpirazol y tiazol; y

30 R<sub>2</sub> es:

(i) alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con de cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre F y -OH;

(ii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-R<sub>x</sub> en donde R<sub>x</sub> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, oxetano, tetrahidrofurano o tetrahidropirano, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH y -CH<sub>3</sub>;

35 (iii) adamantano, benzotiazol o biciclo[2.2.1]heptan-1-ol; o

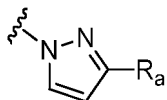
(iv) fenilo sustituido con -OH, -CN, -CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, pirazol, triazol o metil-tetrazol.

Como se usa en el presente documento, R<sub>a</sub> se selecciona entre H, F, Cl,

40 Br, -OH, -CN, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, hidroxipirrolidina y piridazina, a menos que se especifiquen otras definiciones.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es pirazolilo sustituido con R<sub>a</sub>. En esta realización, se incluyen compuestos en los que HET es

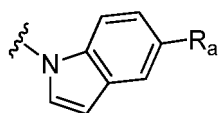
45



En esta realización, también se incluyen compuestos en los que R<sub>a</sub> es piridazinilo; R<sub>1</sub> es -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH; y R<sub>2</sub> es -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

50

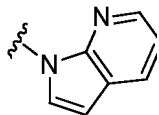
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es indolilo sustituido con R<sub>a</sub>. En esta realización, se incluyen compuestos en los que HET es



En esta realización, también se incluyen compuestos en los que  $R_a$  es Cl o -CN;  $R_1$  es  $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$  o ciclohexilo sustituido con  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ .

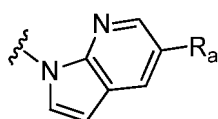
5

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es pirrolo[2,3-b]piridinilo sustituido con  $R_a$ . En esta realización, se incluyen compuestos en los que HET es



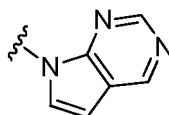
10

sustituido con  $R_a$ ; y compuestos en los que HET es



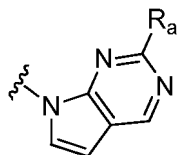
15

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es pirrolo[2,3-d]pirimidinilo sustituido con  $R_a$ . En esta realización, se incluyen compuestos en los que HET es



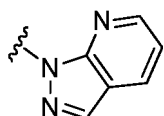
20

sustituido con  $R_a$ ; y compuestos en los que HET es



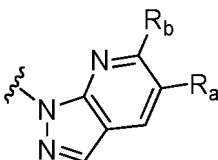
25

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es pirazolo[3,4-b]piridinilo sustituido con  $R_a$ . En esta realización, se incluyen compuestos en los que HET es



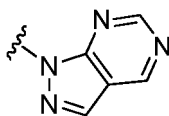
30

sustituido con  $R_a$ ; y compuestos en los que HET es

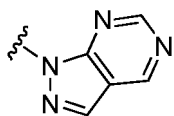


35

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es pirazolo[3,4-d]pirimidinilo sustituido con  $R_a$ . En esta realización, se incluyen compuestos en los que HET es

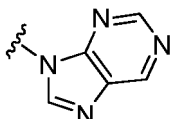


sustituido con  $R_a$ ; y compuestos en los que HET es



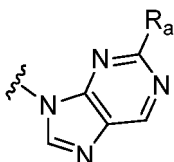
5 En esta realización, también se incluyen compuestos en los que  $R_a$  es H o  $-NH_2$ ;  $R_t$  es  $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$  o  $-CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$ ; y  $R_2$  es  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$  o ciclopropilo.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es purinilo sustituido con  $R_a$ . En esta realización, se incluyen compuestos en los que HET es



10

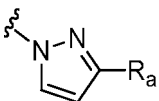
sustituido con  $R_a$ ; y compuestos en los que HET es



15

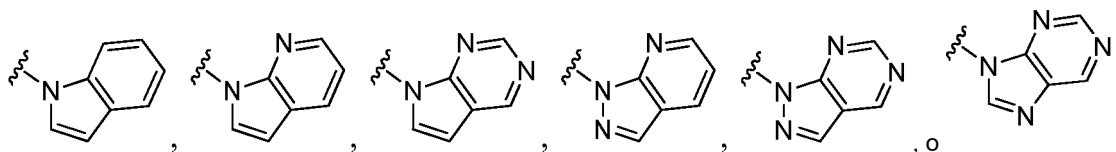
Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es un pirazol sustituido con cero o un sustituyente seleccionado entre F, Cl, Br,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-CH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHCH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-NHCH_2CH_2OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , hidroxipirrolidina y piridazina. En esta realización, se incluyen compuestos en los que HET es pirazol sustituido con piridazina. En esta realización, también se incluyen compuestos en los que HET es

20



25

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es un heteroarilo bicíclico seleccionado entre indol, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-d]pirimidina, pirazolo[3,4-b]piridina, pirazolo[3,4-d]pirimidina o purina, en donde cada uno de dicho heteroarilo bicíclico está sustituido con cero o un sustituyente seleccionado entre F, Cl, Br,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-CH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHCH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-NHCH_2CH_2OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , hidroxipirrolidina y piridazina. En esta realización, se incluyen compuestos en los que HET es:

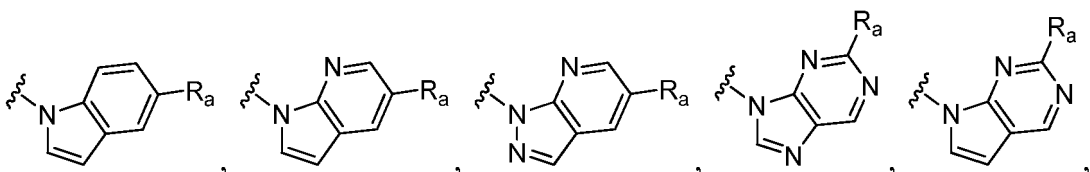


30

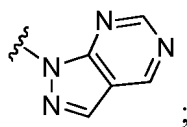
en donde cada uno de dicho heteroarilo está sustituido con cero o 1 sustituyente seleccionado entre F, Cl, Br,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-CH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHCH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-NHCH_2CH_2OH$ ,  $-C(O)NH_2$  e hidroxipirrolidina.

35

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es un heteroarilo bicíclico seleccionado:



40 o

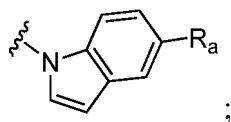


y  $R_a$  es H, F, Cl,

Br, -OH, -CN, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(O)NH<sub>2</sub> o hidroxipirrolidina.

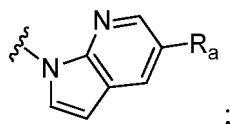
5

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



10 y en donde  $R_a$  es Cl o -CN.

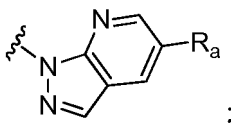
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es:



15

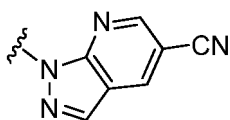
y en donde  $R_a$  es H, F, Cl, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub> o -NHC(O)CH<sub>3</sub>.

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



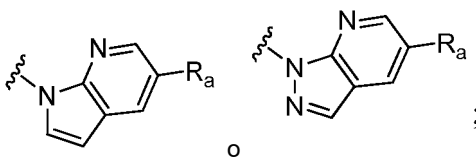
20

y en donde  $R_a$  es F, Cl, Br, -OH, -CN o -CH<sub>3</sub>. En esta realización, se incluyen compuestos en los que  $R_a$  es Cl o -CN. En esta realización, también se incluyen compuestos en los que HET es



25

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



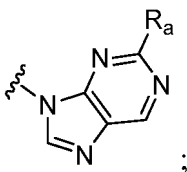
30

y en donde  $R_a$  es H, F, Cl,

Br, -CN, -OH, -CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub> o -NHC(O)CH<sub>3</sub>. En esta realización, se incluyen compuestos en los que  $R_a$  es Cl o -CN.

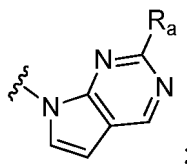
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es:

35



y en donde  $R_a$  es H, -NH<sub>2</sub> o -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

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

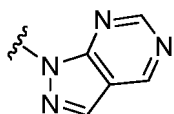


y en donde  $R_a$  es

5

H,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$  o hidroxipirrolidina.

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



10

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde  $R_a$  es H, F, Cl o  $-\text{CN}$ . En esta realización, se incluyen compuestos en los que  $R_a$  es  $-\text{CN}$ . En esta realización, también se incluyen compuestos en los que  $R_a$  es Cl.

15

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde  $R_1$  es:

- (i)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-morfolina}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{fenil-S}(\text{O})_2\text{NH}_2)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  o  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(1,1\text{-dióxido de tetrahidrotiofeno})$ ;
- (ii) biciclo[2.2.1]heptan-1-ol, tetrahydrobenzo[d]tiazol-2-amina o 1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona; o
- (iii) ciclohexilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CD}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{ciclopropilo})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SCH}_3$ , piridina, metilimidazol, metilpirazol y tiazol.

25

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde  $R_1$  es alquilo  $\text{C}_{1-7}$  sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre

- F,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(1,1\text{-dióxido de tetrahidrotiofeno})$ ,  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ , morfolina y fenilo sustituido con  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ . En esta realización, se incluyen compuestos en los que  $R_1$  es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-morfolina}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{fenil-S}(\text{O})_2\text{NH}_2)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ , o  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(1,1\text{-dióxido de tetrahidrotiofeno})$ .

35

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde  $R_1$  es biciclo[2.2.1]heptan-1-ol, tetrahydrobenzo[d]tiazol-2-amina o 1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona.

40

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CD}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{ciclopropilo})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SCH}_3$ , piridina, metilimidazol, metilpirazol y tiazol. En esta realización, se incluyen compuestos en los que

45

R es ciclohexilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CD}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{ciclopropilo})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SCH}_3$ , piridina, metilimidazol, metilpirazol y tiazol.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde  $R_2$  es alquilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con de cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre F y  $-\text{OH}$ . En esta realización, se incluyen compuestos en los que  $R_2$

50

es  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHF}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$  o  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ .

55

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde  $R_2$  es  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-R}_x$  en donde  $R_x$  es cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , oxetano o tetrahidropirano, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F,  $-\text{OH}$  y  $-\text{CH}_3$ . En esta realización, se incluyen compuestos de Fórmula (I) en la que  $R_2$  es



tetrahidropirano, fluorotetrahidropirano, -CH<sub>2</sub>(fluorociclobutilo), -CH<sub>2</sub>(hidroxiciclobutilo), -CH<sub>2</sub>(oxetano), -CH<sub>2</sub>(metiloxetano) o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH y -CH<sub>3</sub>.

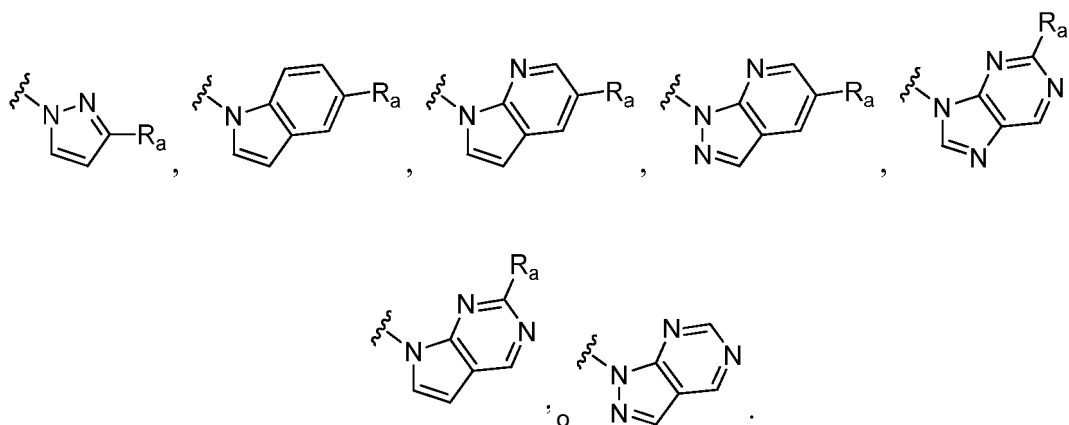
- 5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>2</sub> es adamantano, benzotiazol o biciclo[2.2.1]heptan-1-ol.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>2</sub> es fenilo sustituido con -OH, -CN, -CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, pirazol, triazol o metil-tetrazol.

10 El tercer aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, dentro del alcance del primer aspecto, en donde:

HET es un heteroarilo seleccionado entre:

15



- 20 R<sub>a</sub> es H, F, Cl, Br, -OH, -CN, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, hidroxipirrolidina o piridazina;  
R<sub>1</sub> es:

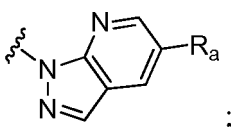
- 25 (i) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHFCH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CHFC(O)NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHFCH(CH<sub>3</sub>)NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>CHFCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-morfolina, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(fenil-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>C(O)NH(1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno);  
30 (ii) biciclo[2.2.1]heptan-1-ol, tetrahydrobenzo[d]tiazol-2-amina o 1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona; o  
(iii) ciclohexilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)NH(CD<sub>3</sub>), -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(O)NH(ciclopropilo), -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)OCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, piridina, metilimidazol, metilpirazol y tiazol; y

R<sub>2</sub> es

- 35 (i) -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>F, -CH(CH<sub>3</sub>)CHF(CH<sub>3</sub>), -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>2</sub>F)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH;  
40 (ii) tetrahidropirano, fluorotetrahidropirano, -CH<sub>2</sub>(fluorociclobutilo), -CH<sub>2</sub>(hidroxiciclobutilo), -CH<sub>2</sub>(oxetano), -CH<sub>2</sub>(metiloxetano) o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH y -CH<sub>3</sub>;  
(iii) adamantano, benzotiazol o biciclo[2.2.1]heptan-1-ol; o  
(iv) fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OH, -CN, -CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, pirazol, triazol y metil-tetrazol.

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

HET es



50

R<sub>a</sub> es F, Cl, Br, -OH, -CN o -CH<sub>3</sub>;

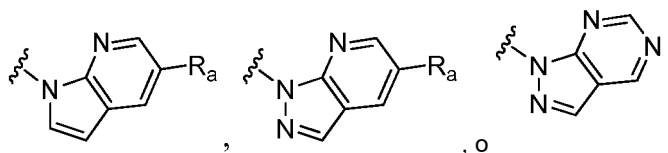
R<sub>1</sub> es -CH<sub>2</sub>CHFCH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>; y

R<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

5

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

HET es



10

R<sub>a</sub> es H, F, Cl, -CN, -CH<sub>3</sub> o -C(O)NH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> es -CH<sub>2</sub>CHFCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CHFC(O)NHCH<sub>3</sub> o ciclohexilo sustituido con -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

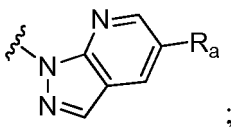
15

R<sub>2</sub> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH y -CH<sub>3</sub>.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde: HET es un heteroarilo seleccionado entre:

20

HET es



25

R<sub>a</sub> es F, Cl, Br, -OH, -CN o -CH<sub>3</sub>;

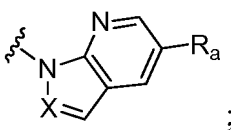
R<sub>1</sub> es -CH<sub>2</sub>CHFCH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>; y

R<sub>2</sub> es -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

30

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

HET es



35

X es CH o N;

R<sub>a</sub> es Cl o -CN;

R<sub>1</sub> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>; y R<sub>2</sub> es -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

40

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona entre: (R)-6-(5-ciano-1H-indol-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (1); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (2); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (3); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (4); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinamida (5); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (6); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahydro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida (7); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahydro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida (8); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinamida (9); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopentilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (10); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (11); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (12); 4-((1s,3S)-adamantan-1-ilamino)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (13); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-

45

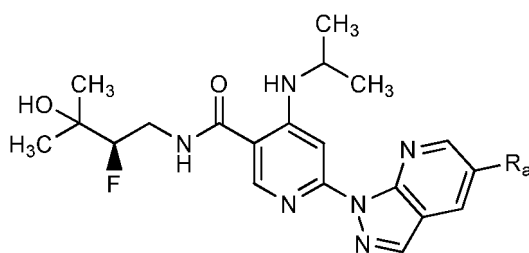
50

N-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (14); N-(3-(*terc*-butoxi)propil)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (15); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-hidroxibiciclo [2.2.1]heptan-1-il)amino)nicotinamida (16); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metilciclopropil)amino)nicotinamida (17); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metilciclopropil)amino)nicotinamida (18); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopentilamino)nicotinamida (19); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)nicotinamida (20); 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-hidroxibutan-2-il)amino)nicotinamida (21); 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-hidroxibutan-2-il)amino)nicotinamida (22); (S)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (23); 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxiciclopentil)amino)nicotinamida (24); diastereómero 1; 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxiciclopentil)amino)nicotinamida (25); diastereómero 2; 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxiciclopentil)amino)nicotinamida (26); diastereómero 3; 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxiciclopentil)amino)nicotinamida (27); diastereómero 4; (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1-hidroxiciclobutil)metil)amino)nicotinamida (28); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((oxetan-3-il)metil)amino)nicotinamida (29); 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)nicotinamida (30); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (31); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (32); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (33); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (34); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)nicotinamida (35); 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (36); (R)-6-(5-ciano-1H-indol-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (37); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (38); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (39); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (40); (R)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (41); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-6-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (42); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (43); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (44); (R)-6-(5-acetamido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (45); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxifenil)amino)nicotinamida (46); 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(3-isopropoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (47); 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (48); 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((2S)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (49); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-sulfamoilfenil)amino)nicotinamida (50); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-metoxifenil)amino)nicotinamida (51); 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)nicotinamida (52); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (53); (R)-4-((3-acetamidofenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (54); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-(metilcarbamoil)fenil)amino)nicotinamida (55); (R)-4-((3-carbamoilfenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (56); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-(metilsulfonamido)fenil)amino)nicotinamida (57); 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(4-sulfamoilfenetil)nicotinamida (58); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)amino)nicotinamida (59); (R)-4-((4-carbamoilfenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (60); 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1s,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)nicotinamida (61); 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((*trans*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)nicotinamida (62); 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)nicotinamida (63); (R)-4-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (64); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1-fluorociclobutil)metil)amino)nicotinamida (65); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-4-((3-ciano)fenil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (66); (R)-4-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (67); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)nicotinamida (68); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)nicotinamida (69); 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)-2-oxetil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (70); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-(hidroximetil)fenil)amino)nicotinamida (71); 6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((2S)-3-fluorobutan-2-il)amino)nicotinamida (72); N-(2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-il)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (73); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)nicotinamida (74); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-

fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (75); (R)-6-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (76); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)nicotinamida (77); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (78); 6-(5-ciano-1H-indol-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (79); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (80); 4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (81); N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (82); N-((*trans*)-4-acetamidociclohexil)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (83); N-((*trans*)-4-acetamidociclohexil)-4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (84); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (85); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (86); N-((*trans*)-4-acetamidociclohexil)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)nicotinamida (87); N-((*trans*)-4-acetamidociclohexil)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (88); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-N-(1*r*,4*S*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (89); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(ciclopropilcarbamoil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (91); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(etilcarbamoil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (92); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (93); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-N-((*trans*)-4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (94); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-nitrociclohexil)nicotinamida (95); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (96); ((*trans*)-4-(6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexil)carbamato de metilo (97); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (98); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (99); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(etilamino)-N-((*trans*)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)nicotinamida (100); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metiltio)ciclohexil)nicotinamida (101); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)nicotinamida (102); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (103); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)nicotinamida (104); 4-((3-carbamoilfenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)nicotinamida (105); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (106); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (107); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (108); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopropil)amino)nicotinamida (109); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopropil)amino)nicotinamida (110); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (113); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (114); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-fluoropropan-2-il)amino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (115); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (116); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (117); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (118); (S)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (119); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (120); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (121); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)-N-((1*r*,4*S*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (122); (R)-1-(4-(etilamino)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (123); (R)-1-(4-(ciclobutilamino)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (124); acetato de 1-((2-(6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)etil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (125); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-metoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (127); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-metoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (128); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((2*R*)-2-fluoro-3-(isopropilamino)butil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (129); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((2*R*)-2-fluoro-3-(isopropilamino)butil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (130); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinamida (131); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-(metilamino)-3-oxopropil)nicotinamida (132); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (133); (R)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)nicotinamida (134); (R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (135); (R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (136); (R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (137); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (138); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (139); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (140); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-

hidroxí-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (141); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida, diastereómero 1 (142); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida, diastereómero 2 (143); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)nicotinamida (144); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (145); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (146); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinamida (147); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (148); (R)-N-(3-etil-2-fluoro-3-hidroxipentil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)nicotinamida (149); 6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (150); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (151); 6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (152); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(5-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (153); 6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-morfolinoetil)nicotinamida (154); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)nicotinamida (155); (R)-4-(ciclopropilamino)-6-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (156); (R)-6-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (157); (R)-6-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (158); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((*trans*)-4-hidroxíciclohexil)amino)nicotinamida (159); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (160); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)nicotinamida (161); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (162); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-fluorociclohexil)amino)nicotinamida (163); N-((*trans*)-4-acetamidociclohexil)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (164); N-(2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-il)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (165); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonamido)ciclohexil)nicotinamida (166); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (167); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(3-(piridazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (168); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (169); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(9H-purin-9-il)nicotinamida (170); (R)-6-(2-amino-9H-purin-9-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (171); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((2-hidroxietil)amino)-9H-purin-9-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (172); 6-(5-ciano-1H-pirrol-2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (173); 6-(5-ciano-1H-pirrol-2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (174); 6-(5-ciano-1H-pirrol-2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (175); 6-(5-ciano-1H-pirrol-2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (176); 6-(5-ciano-1H-pirrol-2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(piridin-3-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (177); 6-(5-ciano-1H-pirrol-2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(piridin-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (178); 6-(5-ciano-1H-pirrol-2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(piridin-4-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (179); 6-(5-ciano-1H-pirrol-2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-fluoro-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (180); 6-(5-ciano-1H-pirrol-2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (181); 6-(5-ciano-1H-pirrol-2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (182); 6-(5-ciano-1H-pirrol-2,3-b]piridin-1-il)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4,5]decan-8-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (183); (R)-6-(2-(dimetilamino)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (185); (R)-6-(2-amino-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (186); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (187); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (188); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (189); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (190); y dihidrogenofosfato de (R)-4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ilo.

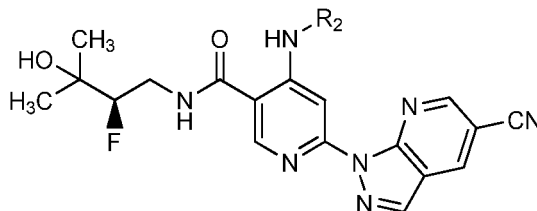
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto es:



En esta realización, se incluyen compuestos en los que  $R_a$  es -Cl y -CN.

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

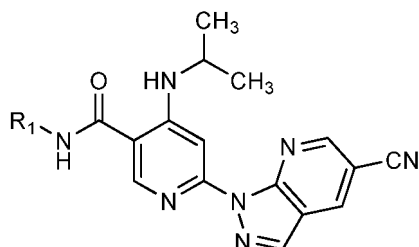
5



en donde  $R_2$  se define en el primer aspecto. En esta realización, se incluyen compuestos en los que  $R_2$  es alquilo  $C_{2-6}$  sustituido con de cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre F y -OH. En esta realización, también se incluyen compuestos en los que  $R_2$  es un alquilo  $C_{2-5}$  sin sustituir.

10

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

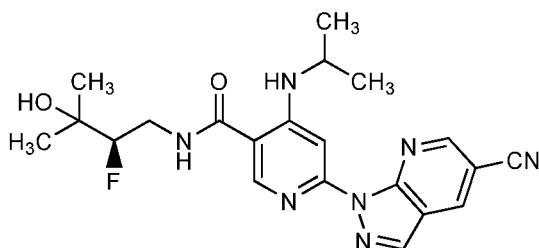


15

en donde  $R_1$  se define en el primer aspecto. En esta realización, se incluyen compuestos en los que  $R_1$  es alquilo  $C_{1-7}$  sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F y -OH. En esta realización, también se incluyen compuestos en los que  $R_1$  es alquilo  $C_{2-6}$  sustituido con un grupo hidroxilo y de cero a 2 sustituyentes de flúor.

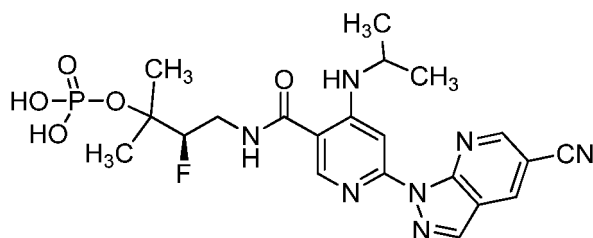
20

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



25

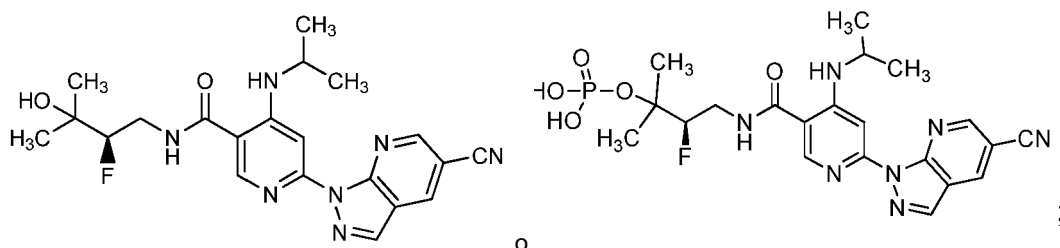
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto es:



El compuesto de esta realización es un profármaco del compuesto del Ejemplo 133.

30

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) en donde dicho compuesto es:



o sales de los mismos.

- 5 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) que tienen valores de  $Cl_{50}$  de IRAK4 de  $\leq 0,05 \mu\text{M}$ .  
 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) que tienen valores de  $Cl_{50}$  de IRAK4 de  $\leq 0,025 \mu\text{M}$ .  
 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) que tienen valores de  $Cl_{50}$  de IRAK4 de  $\leq 0,015 \mu\text{M}$ .  
 10 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) que tienen valores de  $Cl_{50}$  de IRAK4 de  $\leq 0,01 \mu\text{M}$ .

Formas cristalinas

15

Tabla 1

Ejemplo	Forma
133	N-1
133	N-2

En una realización, el compuesto del Ejemplo 133 se proporciona como un material cristalino que comprende la Forma N-1. Esta forma cristalina del compuesto del Ejemplo 133 comprende una forma cristalina pura denominada en el presente documento "Forma N-1" del Ejemplo 133.

20

En una realización, la Forma N-1 del compuesto del Ejemplo 133 se caracteriza por parámetros de celdilla unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celdilla:

25

$$\begin{aligned} a &= 14,86 \text{ \AA} \\ b &= 5,41 \text{ \AA} \\ c &= 14,93 \text{ \AA} \\ \alpha &= 90,0^\circ \\ \beta &= 115,7^\circ \\ \gamma &= 90,0^\circ \end{aligned}$$

30

Grupo espacial:  $P2_1$

Moléculas del Ejemplo 133/unidad asimétrica: 2

35

Volumen/Número de moléculas en la celdilla unitaria =  $540 \text{ \AA}^3$

Densidad (calculada) =  $1,308 \text{ g/cm}^3$ ,

en donde los parámetros de la celdilla unitaria de la Forma N-1 se miden a una temperatura de aproximadamente  $22,85^\circ\text{C}$  ( $296 \text{ K}$ ).

40

En otra realización, la Forma N-1 del Ejemplo 133 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) simulado sustancialmente de acuerdo con el patrón mostrado en la Figura 1.

En una realización aún más, la Forma N-1 del Ejemplo 133 se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionadas sustancialmente como se enumeran en la Tabla 2.

45

Tabla 2

Coordenadas atómicas fraccionadas del Ejemplo 133, Forma N-1 calculada a $22,85^\circ\text{C}$ ( $296 \text{ K}$ ); Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ )			
Átomo	X	Y	Z
N(3)	6597	7363	4376
N(6)	6232	-333	7366

(continuación)

Coordenadas atómicas fraccionadas del Ejemplo 133, Forma N-1 calculada a 22,85 °C (296 K); Coordenadas atómicas (x10 <sup>4</sup> )			
Átomo	X	Y	Z
N(2)	5802	7040	3471
C(11)	6956	2759	6693
C(13)	7028	975	7491
N(5)	6021	4153	5003
O(1)	7820	784	8258
C(10)	7679	4544	6849
N(4)	8011	10167	5020
C(8)	6729	5878	5195
C(12)	6156	2629	5767
C(9)	7546	6178	6076
C(6)	7187	9285	4316
N(7)	8529	4793	7744
C(2)	8019	13081	3808
C(19)	9330	6603	7943
C(4)	6728	10155	3329
C(5)	5892	8650	2862
C(3)	7161	12160	3061
C(7)	8420	12042	4753
C(14)	6305	-2293	8061
C(20)	10014	5800	7486
C(21)	9902	6780	9070
N(1)	8941	16780	3491
F(1)	5226	-970	8689
C(1)	8501	15170	3595
C(15)	6201	-1500	8950
O(2)	7673	-3690	10174
C(16)	6696	-2680	9880
C(18)	5988	-4970	9417
C(17)	6401	-1500	10677
-	-	-	-

En una realización, el compuesto del Ejemplo 133 se proporciona como un material cristalino que comprende la Forma N-2. Esta forma cristalina del compuesto del Ejemplo 133 comprende una forma cristalina pura denominada en el presente documento "Forma N-2" del Ejemplo 133.

5

En una realización, la Forma N-2 del compuesto del Ejemplo 133 se caracteriza por parámetros de celdilla unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celdilla:

10

$$a = 36,08 \text{ \AA}$$

$$b = 6,72 \text{ \AA}$$

15

$$c = 22,77 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90,0^\circ$$

20

$$\beta = 125,3^\circ$$

$$\gamma = 90,0^\circ$$

Grupo espacial: C2

Moléculas del Ejemplo 133/unidad asimétrica: 1

25

Volumen/Número de moléculas en la celdilla unitaria = 564 \AA<sup>3</sup>

Densidad (calculada) = 1,253 g/cm<sup>3</sup>,



en donde los parámetros de la celdilla unitaria de la Forma N-2 se miden a una temperatura de aproximadamente 22,85 °C (296 K).

5 En otra realización, la Forma N-2 del Ejemplo 133 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) simulado sustancialmente de acuerdo con el patrón mostrado en la Figura 2.

En una realización aún más, la Forma N-2 del Ejemplo 133 se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionadas sustancialmente como se enumeran en la Tabla 3.

10

Tabla 3

Coordenadas atómicas fraccionadas del Ejemplo 133, Forma N-2 calculada a 22,85 °C (296 K); Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ )

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
O(4)	1351	14181	10840	C(11)	2510	15084	3450
O(2)	1361	1591	5869	C(12)	1893	19220	2200
O(3)	1001	10687	8462	C(7)	2430	16959	3074
O(1)	992	5294	3359	C(3)	1311	9100	3294
F(1)	756	5049	4426	C(18)	1143	4030	4966
N(2)	2255	12355	3682	C(33)	1868	-3360	7144
N(9)	2247	3548	8676	C(8)	1980	17450	2563
N(10)	2708	3621	9093	C(29)	1978	-1416	7536
N(1)	2283	9430	4238	C(24)	1335	6873	8311
N(3)	2726	12386	4140	C(32)	2454	902	8377
N(14)	1623	11062	9555	C(28)	2416	-800	8050
N(8)	2267	6482	9220	C(38)	1429	12742	9725
N(7)	1597	4993	4532	C(17)	1423	3320	4676
N(4)	1692	14440	2734	C(6)	2855	14024	3953
N(11)	1661	1392	7750	C(40)	947	13730	10136
N(6)	862	8714	2813	C(30)	1613	-320	7396
N(5)	1824	20680	1906	C(13)	571	10240	2252
N(12)	1788	-4902	6863	C(27)	2844	2060	8946
C(5)	2021	10760	3742	C(9)	1623	16123	2405
C(26)	2003	5158	8719	C(20)	744	500	4695
C(2)	1619	7670	3846	C(41)	587	13000	10248
C(23)	1572	8313	8831	C(14)	111	10170	2215
C(10)	2127	14036	3267	C(15)	406	8980	1582
C(37)	1380	10080	8937	C(35)	150	5160	7282
C(22)	2046	8038	9257	C(42)	801	15490	9711
C(4)	1549	10770	3270	C(34)	520	5000	7392
C(31)	2073	1935	8208	C(21)	675	3310	5418
C(25)	1542	5270	8276	C(36)	559	5670	6860
C(16)	1367	5835	3877	C(39)	1052	12159	9792
C(1)	2059	7938	4272	F(2)	1227	10440	10251
C(19)	972	2360	5230	N(13)	880	6907	7894

### Definiciones

15

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 como a modo de ejemplo o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitativas.

20

25

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.

5 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.

10 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,



15 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.

20 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), 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 C<sub>1-6</sub>" representa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con de uno o seis átomos de carbono.

30 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 C<sub>3-6</sub>" representa grupos cicloalquilo de tres a seis átomos de carbono.

35 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.

40 Los compuestos de fórmula (I) se pueden proporcionar en forma de sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Puede emplearse la liofilización para proporcionar los compuestos de fórmula (I) en forma de sólidos amorfos.

45 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.

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

- a) Wermuth, C. G. *et al.*, "The Practice of Medicinal Chemistry", capítulo 31, Academic Press (1996);
- b) Bundgaard, H. ed., "Design of Prodrugs", Elsevier (1985);
- 55 c) Bundgaard, H., capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, pág. 113-191, Krogsgaard-Larsen, P. *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers (1991); y
- d) Testa, B. *et al.*, "Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism", Wiley-VCH (2003).

60 Además, los compuestos de fórmula (I), después de su preparación, se pueden aislar y purificar para obtener una composición que contenga una cantidad en peso igual o superior al 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.

"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.

5 "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 en combinación con otros principios activos eficaces para actuar como un inhibidor para IRAK4 o eficaz para tratar o prevenir patologías autoinmunitarias y/o inflamatorias, tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

10 Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, en particular 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.

15 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  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . 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 ( $-\text{CH}_3$ ) incluye también grupos metilo deuterados tales como  $-\text{CD}_3$ .

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 "portadores") 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 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 portadores, 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 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.

30 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 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.

35 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, troscos, 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 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.

40 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 alginico; agentes

aglutinantes, tales como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinil-pirrolidona y goma arábiga y agentes lubricantes, 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, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Los materiales de retardo de tiempo a modo de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, etil celulosa y acetato butirato de celulosa.

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.

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.

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, una fosfatida natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; 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 polioxietilén 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 conservante, tales como, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de etilo y *n*-propilo; al menos un colorante; al menos un agente saborífero y/o al menos un agente edulcorante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.

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 agentes edulcorantes ya descritos anteriormente en el presente documento y/o al menos un agente saborífero 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.

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 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 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 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 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.

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.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones inyectables 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 cacahuete, 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).

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.

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.

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.

Los portadores, 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, *selfemulsifying drug delivery systems*) tales como d-alfatocoferol polietilenglicol 1000 succinato, 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, poliácridatos, 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.

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.

Las cantidades de compuestos que se pueden administrar y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y las composiciones de la presente invención dependen 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.

5 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  
10 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 portador, adyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula (I) descrito  
15 en el presente documento, o un profármaco del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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,  
20 la familia Pelle/IRAK y mutantes de la misma.

Por consiguiente, 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  
25 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 Tal como se usa 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 incluye: (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.  
35

A la vista de su actividad como inhibidores selectivos de 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 de injerto frente a 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  
45 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 la 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.  
50

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,  
60 artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de células  $\beta$  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,  
65 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. Preferentemente, la afección se selecciona entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, rechazo de aloinjertos, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y pénfigo vulgar. Como alternativa, la afección se selecciona preferentemente entre lesión por isquemia y reperfusión, incluyendo la lesión por isquemia cerebral y reperfusión debida a ictus y la lesión por isquemia cardíaca y reperfusión debida al infarto de miocardio. Otra afección preferida es el mieloma múltiple.

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. Por consiguiente, 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.

A la vista de su actividad como inhibidores selectivos de IRAK-4, Los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de cánceres asociados con la mutación MyD88 L265P, incluyendo, pero sin limitación, el subconjunto de tipo linfocitos B activados de linfoma difuso de linfocitos B grandes (ABC-DLBCL, *Activated B Cell-like subset of Diffuse Large B Cell Lymphoma*); ref: Ngo, V. N. *et al.*, *Nature*, 470:115-119 (2011); macroglobulinemia de Waldenstrom (MW); ref: Treon, S. P. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 367:826-833 (2012); leucemia linfocítica crónica (LLC); linfoma cutáneo difuso de linfocitos B grandes; y linfoma primario del sistema nervioso central; ref: Wang, J.Q. *et al.*, *Frontiers Immunol.*, 5:367-377 (2014).

Los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de cánceres asociados con la sobreexpresión de TLR2/IRAK1 activado, incluido el síndrome mielodisplásico (SMD); ref: Rhyasen, G.W. *et al.*, *Cancer Cell*, 24:90-104 (2013).

Cuando las expresiones "afección asociada a IRAK-4" o "enfermedad o trastorno asociado a IRAK-4" se usan en el presente documento, cada una pretende abarcar todas las afecciones anteriormente identificadas como si se repitieran en toda su extensión, 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 usar en métodos de tratamiento de dichas afecciones, que comprenden administrar, a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo. "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.

Los métodos para tratar afecciones asociadas a la cinasa IRAK-4 pueden comprender administrar compuestos de Fórmula (I) solos o junto con cada uno de otro y/u otros agentes terapéuticos 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- $\alpha$  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. Dichos otro u otros agentes terapéuticos se pueden administrar antes de, 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.

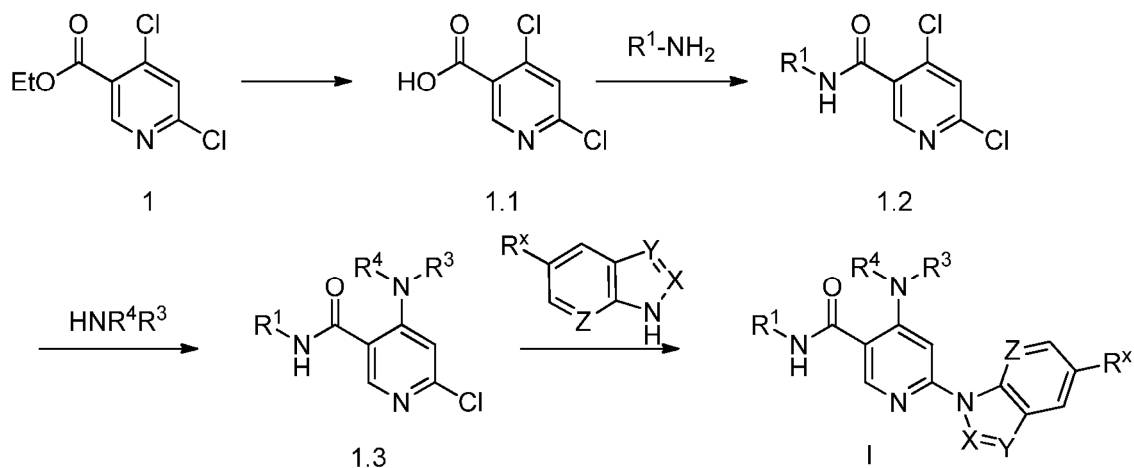
MÉTODOS DE PREPARACIÓN

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 pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos de síntesis 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.

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 de síntesis 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 las reacciones que se proponen. 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 de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente 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 nucleófilo heterocíclico apropiado, en presencia de un catalizador, tal como paladio, puede proporcionar los compuestos de fórmula general I.

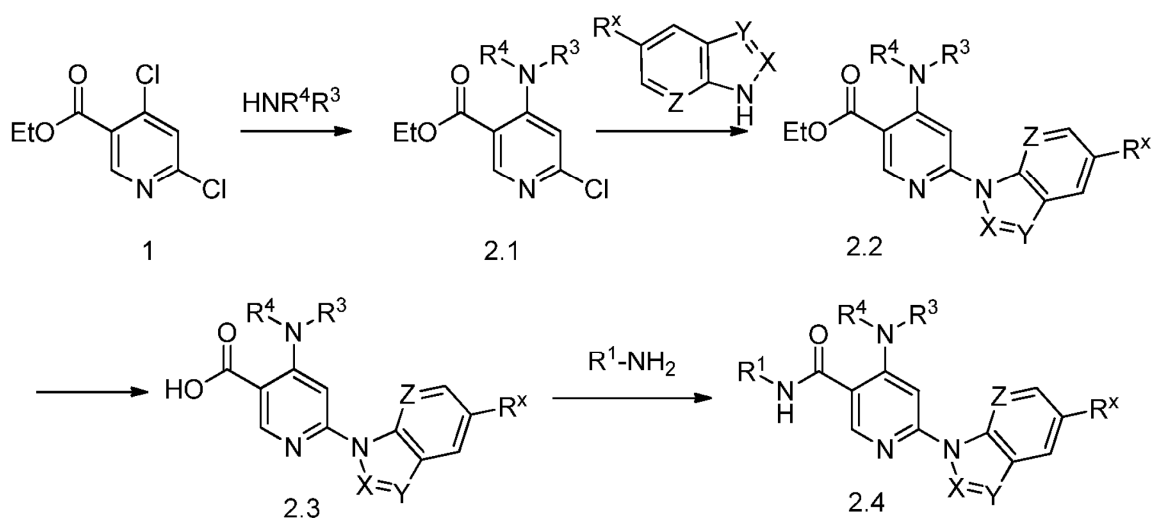
Esquema 1



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 una amina para formar el éster monoclorado 2.1. La reacción posterior con un nucleófilo heterocíclico, puede formar el intermedio disustituido 2.2. La hidrólisis del éster al ácido 2.3, seguida de la formación de enlace de amida, puede proporcionar el análogo final 2.4.

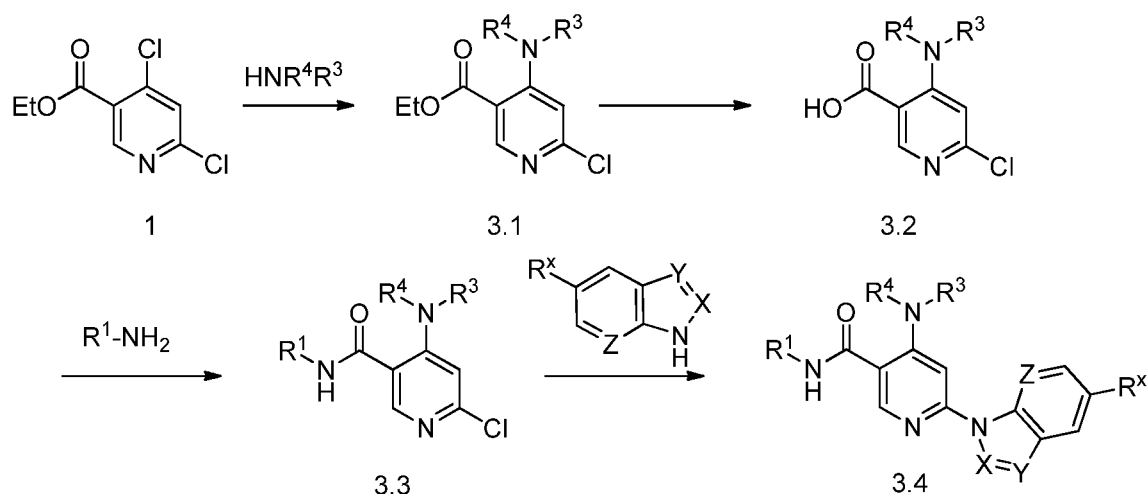
Esquema 2





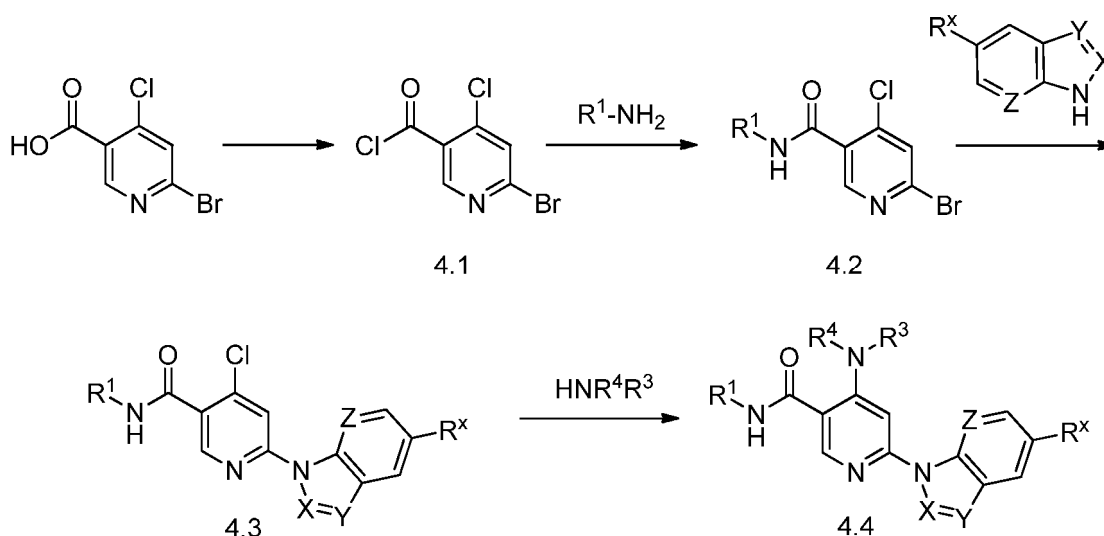
En el esquema 3 se muestra una variación adicional en el orden de sustitución. Primero, hacer reaccionar el dicloruro con una amina puede proporcionar el compuesto 3.1. La hidrólisis del éster con una base, tal como NaOH o KOH, puede proporcionar el ácido 3.2. Este ácido se puede hacer reaccionar con 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 de la amina heterocíclica en presencia de un catalizador metálico tal como el paladio, puede proporcionar el compuesto final 3.4.

Esquema 3



Otra variación implica la síntesis de un núcleo de piridina halogenado diferencialmente para permitir la variación del sustituyente  $\text{HNR}^3\text{R}^4$  en la última etapa de la síntesis. El ácido 6-bromo-4-coronicotínico puede hacerse reaccionar con un reactivo halogenante, tal como cloruro de oxalilo, para proporcionar el cloruro de ácido 4.1. Esto puede reaccionar además con una amina en presencia de una base, tal como DIPEA o TEA, en un disolvente apropiado, como DCM, para proporcionar la amida 4.2. La amida 4.2 puede hacerse reaccionar con una amina heterocíclica en presencia de un catalizador metálico, tal como Pd, en un disolvente, proporcionando el compuesto 4.3. Finalmente, se puede hacer reaccionar el compuesto 4.3 con una amina en presencia de una base a temperatura elevada, proporcionando el compuesto 4.4.

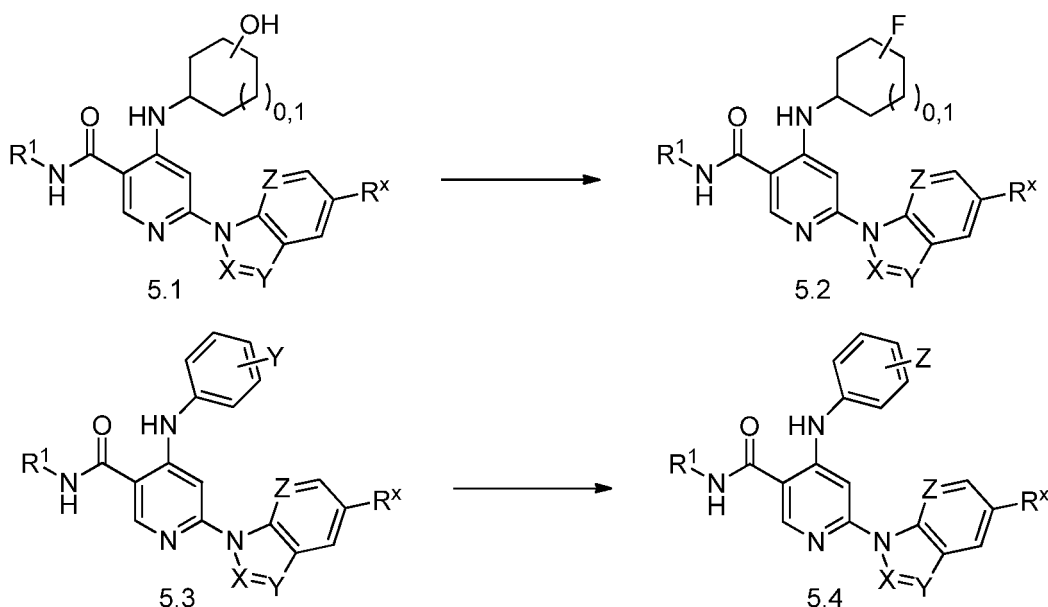
Esquema 4



También debe entenderse y ser obvio para los expertos en la técnica, es posible realizar manipulaciones en la síntesis de los grupos  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  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. Otras funcionalidades distintas a la del alcohol pueden estar presentes para la posterior funcionalización. 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 puede convertirse en una amina en condiciones reductoras estándar y funcionalizarse adicionalmente como una amida. El orden de las manipulaciones en la síntesis, por supuesto, se puede realizar de una manera que coincida con los métodos indicados en los esquemas 1-3 y no se debe limitar a la etapa final de la preparación de ejemplo.

15

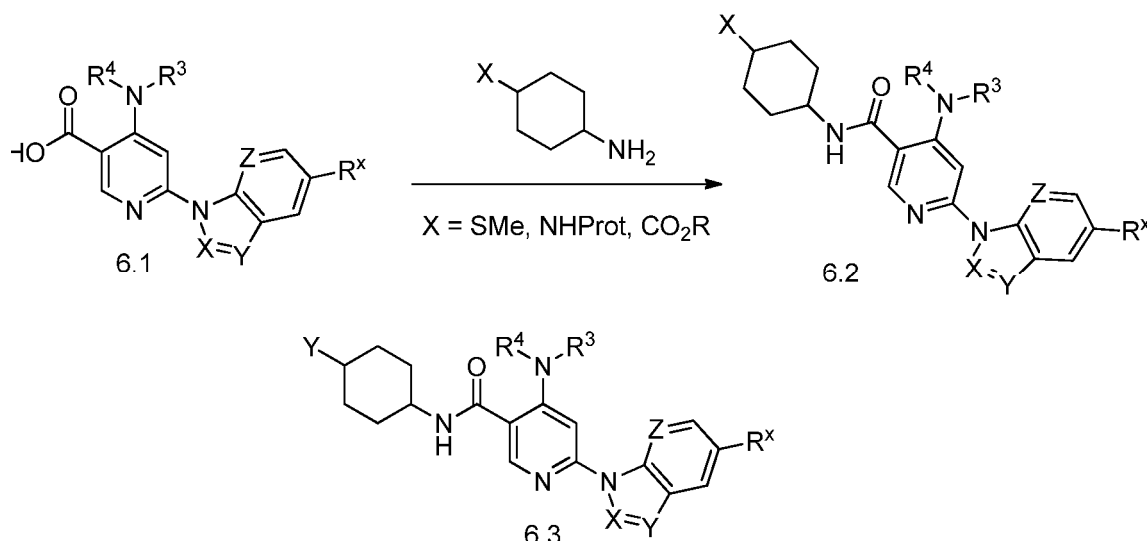
Esquema 5



Además, las variaciones del grupo  $R_1$  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.

25

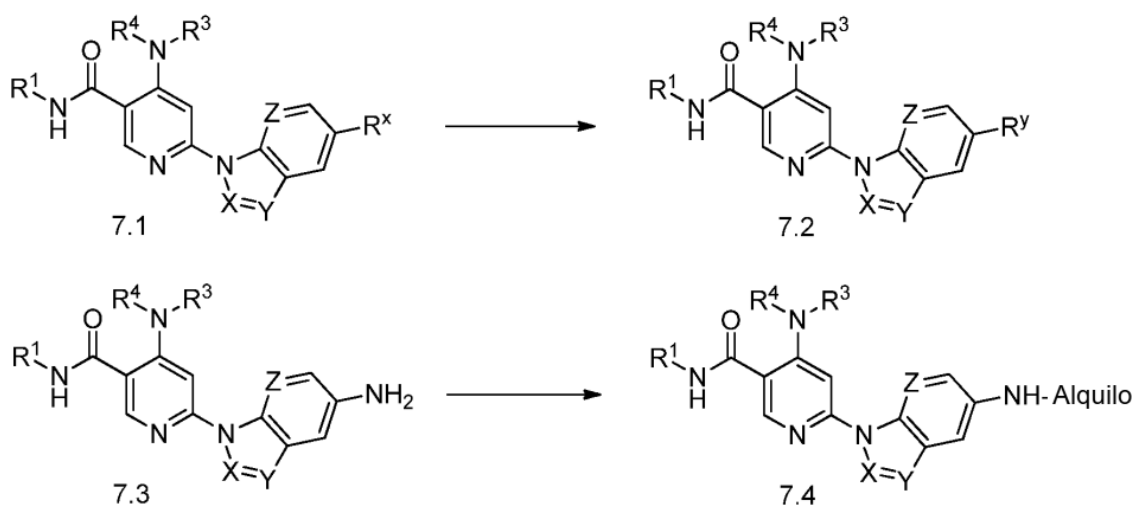
Esquema 6



5 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<sup>x</sup> 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 7.2 (R<sup>y</sup>). 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.

10

Esquema 7



### Ejemplos

15

Los compuestos de la presente invención y los intermedios usados en la preparación de los compuestos de la presente invención, pueden prepararse usando procedimientos mostrados en los ejemplos siguientes y procedimientos relacionados. Los métodos y condiciones usados en estos ejemplos, y los compuestos reales preparados en estos ejemplos, no pretenden ser limitantes, pero están destinados a demostrar cómo pueden prepararse los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida y los reactivos usados en estos ejemplos, cuando no se 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. La invención se define adicionalmente en los siguientes ejemplos. Debe entenderse que los ejemplos se dan a modo de ilustración solamente. A partir del análisis anterior y los ejemplos, un experto en la técnica puede determinar las características esenciales de la invención y puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos expuestos a continuación en el presente documento, sino que más bien está definida por las reivindicaciones adjuntas al mismo.

20

25

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).

5 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, *High Performance Liquid Chromatography*) se realizó usando una columna de fase inversa (Waters Sunfire C<sub>18</sub>, Waters XBridge C<sub>18</sub>, PHENOMENEX® Axia C<sub>18</sub>, 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 CHEMDRAW® Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Se usan las abreviaturas siguientes:

15 BrettPhos = 2-(diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triiopropil-1,1'-bifenilo  
 Precatalizador de brettPhos = [2-(2-aminoetil)fenil](cloro)paladio; diciclohexil({3,6-dimetoxi-2-[2,4,6-tris(propan-2-il)fenil]fenil})fosfano  
 Bn = bencilo  
 20 (BOC)<sub>2</sub>O = di(*terc*-butoxicarbonil)éter  
 BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)-fosfonio salmuera = solución acuosa saturada de cloruro de sodio  
 DAST = trifluoruro de (dietilamino)azufre  
 DCM = diclorometano  
 25 DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina  
 DMA = *N,N*-dimetilacetamida  
 DMF = *N,N*-dimetilformamida  
 DMSO = dimetilsulfóxido  
 Et = etilo  
 30 EtOAc = acetato de etilo  
 EtOH = etanol  
 g = gramo(s) h = hora(s)  
 HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio  
 CL-EM = cromatografía líquida-espectroscopía de masas  
 35 MeCN = acetonitrilo  
 MeOH = metanol  
 MTBE = *t*-butiléter de metilo  
 NaHCO<sub>3</sub> (ac.) = solución acuosa saturada de bicarbonato sódico  
*n*-BuLi = *n*-butillitio  
 40 NH<sub>4</sub>OAc = acetato amónico  
 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> = tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio  
 PyBOP = hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio  
*t*-BuOH = *terc*-butanol  
 TEA = trietilamina  
 45 TFA = ácido trifluoroacético  
 THF = tetrahidrofurano  
 Xantphos = 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

#### Condiciones de HPLC:

50 Método A: SunFire C18 (4,6 x 150 mm), 3,5 μ, Fase móvil A: agua/MeCN a 95:5, TFA al 0,05 %; Fase móvil B: MeCN/agua a 95:5, TFA al 0,05 %; 1 ml/min, gradiente de 12 min.  
 Método B: XBridge Fenilo (4,6 x 150 mm), 3,5 μ, Fase móvil A: agua/MeCN a 95:5, TFA al 0,05 %; Fase móvil B: MeCN/agua a 95:5, TFA al 0,05 %; 1 ml/min, gradiente de 12 min.  
 55 Método C: Ascentis Express C18 (2,1 x 50 mm), 2,7 μ, Fase móvil A: agua/MeCN a 95:5, NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: agua/MeCN a 5:95, NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; 1,1 ml/min, gradiente de 3 min, 50 °C.  
 Método D: Ascentis Express C18 (2,1 x 50 mm), 2,7 μ, Fase móvil A: agua/MeCN a 95:5, TFA al 0,01 %; Fase móvil B: agua/MeCN a 5:95, TFA al 0,01 %; 1,1 ml/min, gradiente de 3 min, 50 °C.  
 60 Método E: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μ; Fase móvil A: MeCN:agua a 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: MeCN:agua a 95:5 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; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  
 Método F: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μ; Fase móvil A: MeCN:agua a 5:95 con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: MeCN:agua a 95:5 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; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  
 65

Método G: Ascentis Express C18 (4,6 x 50 mm), 2,7  $\mu$ , Fase móvil A: agua/MeCN a 95:5, NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: agua/MeCN a 5:95, NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; 4 ml/min, gradiente de 4 min, 50 °C.

Método H: Ascentis Express C18 (2,1 x 50 mm), 2,7  $\mu$ , Fase móvil A: agua/MeCN a 95:5, TFA al 0,1 %; Fase móvil B: agua/MeCN a 5:95, TFA al 0,1 %; 1,1 ml/min, gradiente de 3 min, 50 °C.

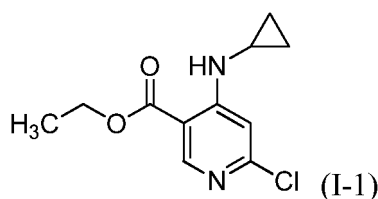
5 Método I: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,0 x 50 mm, 1,7  $\mu$ ; Fase móvil A: MeCN:agua a 10:90 con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: MeCN:agua a 90:10 con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 1,5 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

10 Método J: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7  $\mu$ ; Fase móvil A: agua al 100 % con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Fase móvil B: MeCN al 100 % con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 20-100 % de B durante 1,8 minutos, después una parada de 0,2 minutos al 100 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio 1

15

6-Cloro-4-(ciclopropilamino)nicotinato de etilo



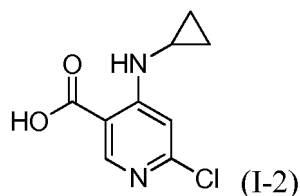
20 A una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (50 g, 227 mmol) en DMA (500 ml), se añadieron DIPEA (39,7 ml, 227 mmol) y ciclopropilamina (17,6 ml, 250 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó en hielo picado con agitación. La suspensión resultante se agitó y se filtró, proporcionando el producto bruto (42 g, 91 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. CL-EM *m/z* 241,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,54 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,29 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).

25

Intermedio 2

30

Ácido 6-cloro-4-(ciclopropilamino)nicotínico

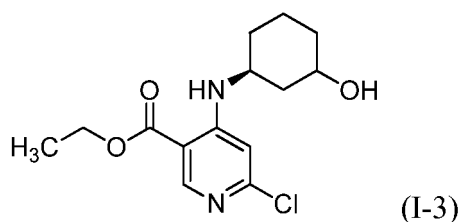


35 A una solución de 6-cloro-4-(ciclopropilamino)nicotinato de etilo (2 g, 8,31 mmol) en EtOH (14 ml), se añadieron LiOH·H<sub>2</sub>O (1,02 g, 25 mmol) y agua (6 ml, 8,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el pH se ajustó a 3-4 con HCl 1,5 N. El sólido resultante se filtró y se secó, proporcionando ácido 6-cloro-4-(ciclopropilamino)nicotínico (1,5 g, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM *m/z* 213,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 3

40

6-Cloro-4-(((1S)-3-hidroxiciclohexil)amino)nicotinato de etilo



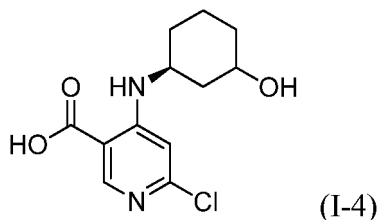
45 El Intermedio 1-3 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 5, Etapa 1 usando 4,6-dicloronicotinato de etilo y (3S)-3-aminociclohexanol. CL/EM: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50 mm, 5  $\mu$ m; Disolvente A = MeOH al 10 %: H<sub>2</sub>O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H<sub>2</sub>O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B del

0 al 100 % durante 2 min (3 min de tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,65 min; CL-EM (ES-API),  $m/z$  299,0 (M+H).

Intermedio 4

5

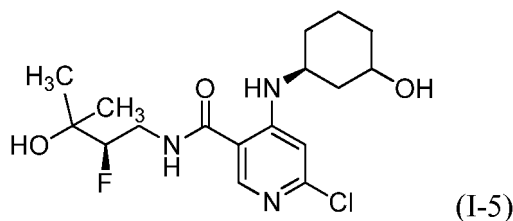
Ácido 6-cloro-4-((1S)-3-hidroxiciclohexilamino)nicotínico



10 El Intermedio 1-4 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 5, Etapa 3 usando 6-cloro-4-(3-hidroxiciclohexilamino)nicotinato. CL/EM: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50 mm, 5  $\mu$ m; Disolvente A = MeOH al 10 %: H<sub>2</sub>O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H<sub>2</sub>O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B del 0 al 100 % durante 2 min (3 min de tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,095 min; CL-EM (ES-API),  $m/z$  271,0 (M+H).

15 Intermedio 5

6-Cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1S)-3-hidroxiciclohexilamino)nicotinamida



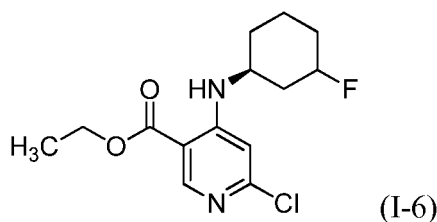
20

El Intermedio 1-5 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 5, Etapa 4, usando (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol y ácido 6-cloro-4-((1S)-3-hidroxiciclohexilamino)nicotínico.

Intermedio 6

25

6-Cloro-4-((1S)-3-fluorociclohexilamino)nicotinato de etilo

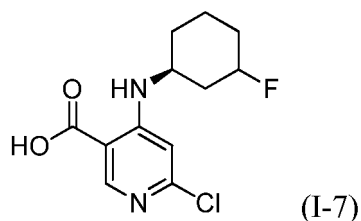


30 Una solución de 6-cloro-4-((3-hidroxiciclohexil)amino)nicotinato de etilo (0,3 g, 1 equiv.) en DCM (10 ml) se enfrió hasta -78 °C y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió XtalFluor-E (1,2 equiv.) a la mezcla de reacción. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 5 min. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl a -78 °C y se extrajo con DCM (dos veces). Se recogieron las capas orgánicas juntas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El material bruto obtenido se purificó mediante cromatografía

35 en columna (EtOAc: éter de petróleo), proporcionando 6-cloro-4-((1S)-3-fluorociclohexilamino)nicotinato de etilo. CL/EM: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50 mm, 5  $\mu$ m; Disolvente A = MeOH al 10 %: H<sub>2</sub>O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H<sub>2</sub>O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B del 0 al 100 % durante 2 min (3 min de tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,981 min; CL-EM (ES-API),  $m/z$  301 (M+H).

40 Intermedio 7

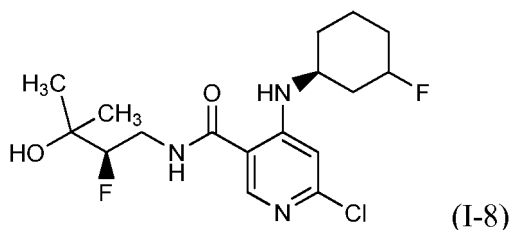
Ácido 6-cloro-4-((1S)-3-fluorociclohexilamino)nicotínico



El Intermedio 1-7 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 5, Etapa 3 usando 6-cloro-4-((1S)- 3-fluorociclohexilamino)nicotinato. CL/EM: ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Disolvente A = MeOH al 10 %: H<sub>2</sub>O al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: H<sub>2</sub>O al 10 %: TFA al 0,1 %; gradiente B del 0 al 100 % durante 2 min (3 min de tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,393 min; CL-EM (ES-API), *m/z* 273,0 (M+H).

Intermedio 8

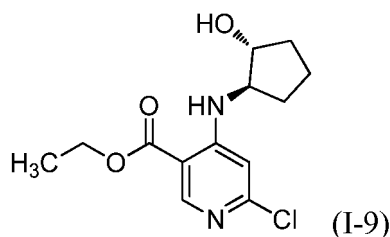
6-Cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1S)-3-fluorociclohexilamino)nicotinamida



El Intermedio 8 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 5, Etapa 4, usando (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol y ácido 6-cloro-4-((1S)-3-fluorociclohexilamino)nicotínico.

Intermedio 9

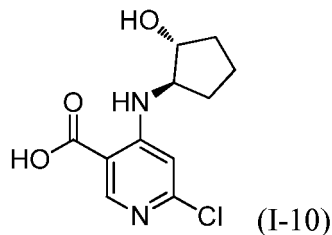
6-Cloro-4-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilamino)nicotinato de etilo



El Intermedio 9 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 5, Etapa 1 usando 4,6-dicloronicotinato de etilo y (1R,2R)-2-aminociclopentanol. CL/EM: Ascentis Express C<sub>18</sub>, 5 x 2,1 mm, 2,7 µm; Disolvente A = ACN al 2 %: H<sub>2</sub>O al 98 %: NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H<sub>2</sub>O al 2 %: NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; gradiente B del 0 al 100 % durante 1,5 min; tiempo de retención: 1,786 min; CL-EM (ES-API), *m/z* 285,2 (M+H).

Intermedio 10

Ácido 6-cloro-4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)nicotínico



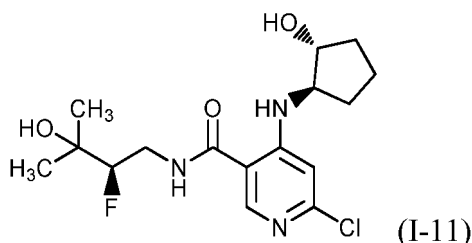
A 6-cloro-4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo (1,3 g, 4,57 mmol) en THF (10 ml), MeOH (4 ml) y agua (2 ml), se añadió LiOH (0,328 g, 13,7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La capa orgánica se evaporó y el pH de la mezcla bruto se ajustó a 6 con HCl 1,5 N para hacer precipitar el ácido bruto. Los

sólidos se filtraron y se secaron al vacío, proporcionando ácido 6-cloro-4-(((1R,2R)-2-hidrox ciclopentil)amino)nicotínico (0,95 mg, 81 % de rendimiento). CL-EM (ES-API),  $m/z$  257,4 (M+H).

## Intermedio 11

5

6-Cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,2R)-2-hidrox ciclopentil)amino)nicotinamida



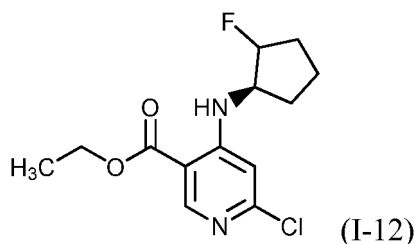
10 A una solución de ácido 6-cloro-4-(((1R,2R)-2-hidrox ciclopentil)amino)nicotínico (900 mg, 3,51 mmol) en DMF (10 ml) y (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (425 mg, 3,51 mmol), se añadieron HATU (1333 mg, 3,51 mmol) y DIPEA (0,612 ml, 3,51 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. Se retiró la DMF al vacío, y se diluyó la masa bruta con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con  $\text{NaHCO}_3$ , después se secó y se concentró, dando 1,4 g de la masa bruta que se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{CHCl}_3$ :MeOH:9,5/0,5), proporcionando el producto. CL-EM  $m/z$  360,5 (M+H).

15

## Intermedio 12

20

6-Cloro-4-((1R)-2-fluorociclopentilamino)nicotinato de etilo



25

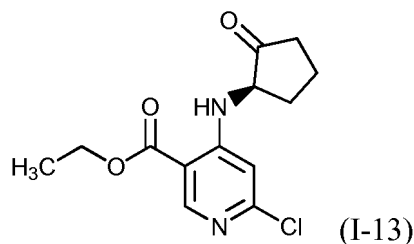
Una solución de 6-cloro-4-(((2S)-2-hidrox ciclopentil)amino)nicotinato de etilo (1,0 g, 1 equiv.) en DCM (15 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió DAST (0,7 ml, 1,5 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta 0 °C y se inactivó con solución de  $\text{NaHCO}_3$  al 10 %. El producto se extrajo en DCM. La capa acuosa se lavó con DCM (dos veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de petróleo, obteniéndose el producto deseado. CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, 2,7  $\mu\text{m}$ ; Disolvente A = ACN al 2 %:  $\text{H}_2\text{O}$  al 98 %:  $\text{NH}_4\text{COOH}$  10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %:  $\text{H}_2\text{O}$  al 2 %:  $\text{NH}_4\text{COOH}$  10 mM; gradiente B del 0 al 100 % durante 1,5min; tiempo de retención: 2,013 min; CL-EM (ES-API),  $m/z$  287,2 (M+H).

30

## Intermedio 13

35

(R)-Etil-6-cloro-4-(2-oxociclopentilamino)nicotinato



40

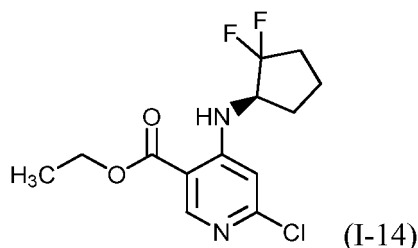
A una solución de 6-cloro-4-(((2S)-2-hidrox ciclopentil)amino)nicotinato de etilo (0,5 g, 1 equiv.) en DCM (20 ml), se añadió Peryodano de Dess-Martin (2,98 g, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de petróleo, obteniéndose el producto deseado. CL/EM: Ascentis Express C18, 5 x



2,1 mm, 2,7  $\mu$ m; Disolvente A = ACN al 2 %: H<sub>2</sub>O al 98 %: NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H<sub>2</sub>O al 2 %: NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; gradiente B del 0 al 100 % durante 1,5min; tiempo de retención: 1,863min; CL-EM (ES-API), *m/z* 283,2 (M+H).

## 5 Intermedio 14

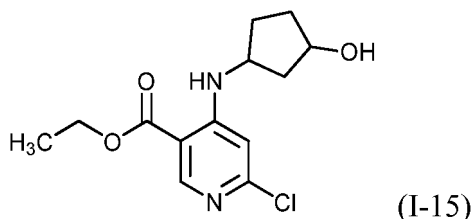
(R)-Etil-6-cloro-4-(2,2-difluorociclopentilamino)nicotinato



10 Se enfrió 6-cloro-4-((2-oxociclopentil)amino)nicotinato de etilo (0,57 g, 1 equiv.) en DCM (10 ml) hasta 0 °C. Se añadió DAST (0,67 ml, 2,5 equiv.) gota a gota a la mezcla de reacción y se dejó agitar durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> al 10 % a 0 °C. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de petróleo, obteniéndose el producto deseado. CL/EM: PUROSPHER® Star RP-18, 4 x 55 mm, 3  $\mu$ m; Disolvente A = ACN al 10 %: H<sub>2</sub>O al 90 %: NH<sub>4</sub>OAc 20 mM; Disolvente B = ACN al 90 %: H<sub>2</sub>O al 10 %: NH<sub>4</sub>COOAc 20 mM; gradiente B del 0 al 100 % durante 1,5min (3,2min de tiempo de ejecución); tiempo de retención: 2,017 min; CL-EM (ES-API), *m/z* 305 (M+H).

## 20 Intermedio 15

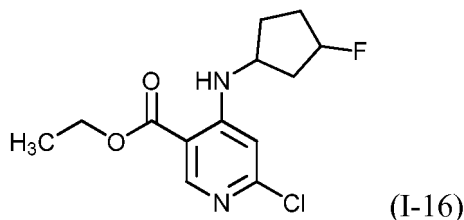
6-Cloro-4-((1S)-3-hidroxiciclopentilamino)nicotinato de etilo



25 El Intermedio 15 se preparó a partir de 3-aminociclopentanol y 4,6-dicloronicotinato de etilo siguiendo los procedimientos convencionales resumidos en el Ejemplo 5. CL/EM: Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,8  $\mu$ m; Disolvente A = TFA al 0,1 % en agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en ACN; gradiente B del 0 al 100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,70 min; CL-EM (ES-API), *m/z* 285,1 (M+H).

## 30 Intermedio 16

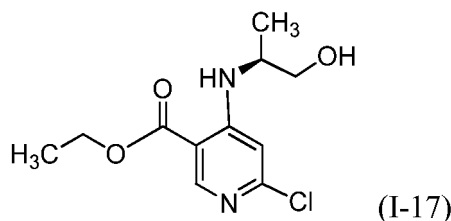
6-Cloro-4-((1S)-3-fluorociclopentilamino)nicotinato de etilo



35 El Intermedio 16 se preparó a partir de la reacción de 6-cloro-4-(3-hidroxiciclopentilamino)nicotinato de etilo y DAST de acuerdo con los métodos resumidos para la preparación de 6-cloro-4-((1R)-2-fluorociclopentilamino)nicotinato de etilo. CL/EM: XBridge Fenilo, 4,6 x 30 mm, 3,5  $\mu$ m; Disolvente A = ACN al 2 %: H<sub>2</sub>O al 98 %: NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; Disolvente B = ACN al 98 %: H<sub>2</sub>O al 2 %: NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; gradiente B del 0 al 100 % durante 1,5 min (3,2 min de tiempo de ejecución); tiempo de retención: 1,165 min; CL-EM (ES-API), *m/z* 287,0 (M+H).

## Intermedio 17

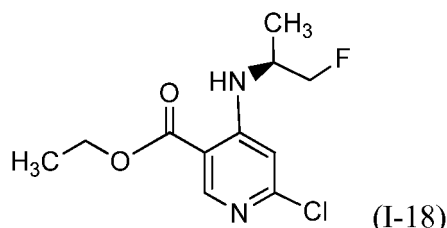
45 (S)-Etil-6-cloro-4-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinato



5 A una solución agitada de 4,6-dicloronicotinato de etilo (1,0 g, 4,54 mmol) en DMA (5 ml), se añadieron DIPEA (2,381 ml, 13,63 mmol) y (S)-2-aminopropan-1-ol (0,424 ml, 5,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 100 °C, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando (S)-etil-6-cloro-4-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinato (1,1 g, 93 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,53 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 8,20-8,24 (m, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,85-6,88 (m, 1 H), 4,97-4,97 (m, 1 H), 4,99 (t, J = 5,27 Hz, 1 H), 4,30 (c, J = 7,03 Hz, 1 H), 4,26-4,33 (m, 2 H), 3,73-3,82 (m, 1 H), 3,39-3,52 (m, 2 H), 1,29-1,34 (m, 3 H), 1,16 (m, 3 H); CL-EM 259,3 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Intermedio 18

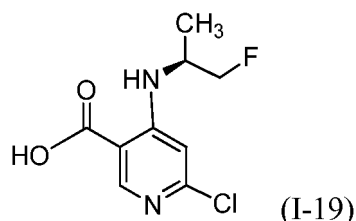
(S)-Etil-6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinato



20 A una solución agitada de (S)-etil-6-cloro-4-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinato (2 g, 7,73 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C, se añadió DAST (2,55 ml, 19,33 mmol). La mezcla de reacción se dejó entonces calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> ac. al 10 % y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró, proporcionando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando el producto (1,2 g, 60 % de rendimiento). CL-EM 261,0 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Intermedio 19

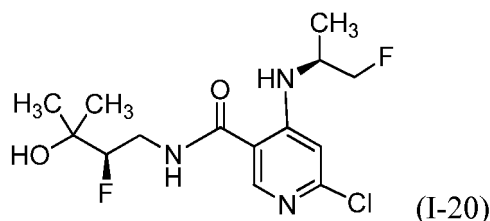
30 Ácido (S)-6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotínico



35 A una solución de (S)-etil-6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinato (1,3 g, 4,99 mmol) en etanol (10 ml), se añadió LiOH (0,615 g, 14,96 mmol) y agua (3 ml, 4,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La TLC (*Thin Layer Chromatography*, cromatografía de capa fina) mostró la ausencia de material de partida. La mezcla se concentró y se acidificó hasta un pH de 3-4 usando HCl 1,5 N. El sólido resultante se filtró, proporcionando ácido (S)-6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotínico (1,0 g, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM 233,2 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Intermedio 20

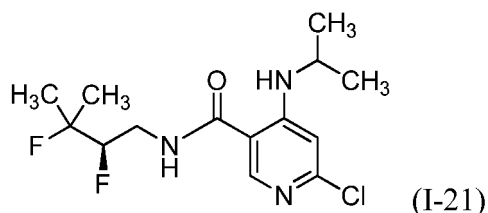
6-Cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida



A una solución de ácido (S)-6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotínico (0,650 g, 2,79 mmol) en DMF (6 ml), se añadieron DIPEA (1,952 ml, 11,18 mmol), (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0,406 g, 3,35 mmol) y HATU (1,062 g, 2,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico al 10 %, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (0,4 g, 42 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM 336,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 21

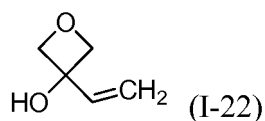
(R)-6-Cloro-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



A una solución de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (250 mg, 0,79 mmol) en DCM (10 ml) a -40 °C, se añadieron DAST (0,21 ml, 1,57 mmol). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente lentamente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se inactivó con MeOH y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 0-40 % en hexano, proporcionando (R)-6-cloro-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (80 mg, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,86 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,41 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).

Intermedio 22

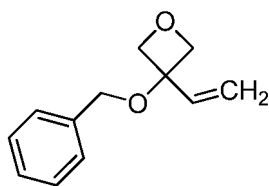
3-Viniloxetan-3-ol



En un matraz seco, bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una solución en agitación de oxetan-3-ona (2,1 g, 29,1 mmol) en THF anhidro (100 ml) hasta 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 mantuvo una temperatura interna por debajo de los 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en solución saturada de cloruro de amonio (200 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos, se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo 4 veces con éter dietílico (75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, produciendo 3-viniloxetan-3-ol (2,66 g, 26,6 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó tal cual en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (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 23

3-(Benciloxi)-3-viniloxetano

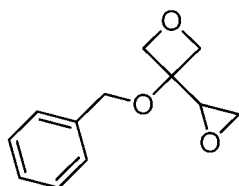


(I-23)

Se enfrió una solución en agitación de 3-viniloxetan-3-ol (1,0 g, 9,99 mmol) en THF anhidro (50 ml) 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 tetrabutilamonio (0,369 g, 0,999 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la 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<sub>4</sub>). 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, luego se lavaron las fases de éter combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió mediante MPLC (*Medium-Pressure LC*, cromatografía líquida de media presión) 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, produciendo 3-(benciloxi)-3-viniloxetano (1,58 g, 8,31 mmol, 83 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (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 24

20 3-(Benciloxi)-3-(oxiran-2-il)oxetano

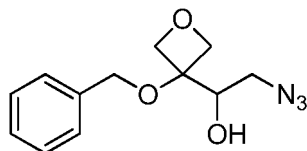


(I-24)

Se enfrió una solución en agitación de 3-(benciloxi)-3-viniloxetano (3,13 g, 16,45 mmol) en diclorometano (50 ml) hasta 5 °C y se trató con *m*-CPBA (8,11 g, 36,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó enfriar lentamente hasta la temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió después hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 42 horas, punto en el que se juzgó que se había completado mediante CL-EM. La mezcla se enfrió hasta 5 °C y se trató con solución semisaturada de bisulfito sódico (150 ml). La mezcla se dejó calentar hasta la 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 3 veces con acetato de etilo (30 ml), luego las fases orgánicas combinadas se lavaron 3 veces con solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando 3-(benciloxi)-3-(oxiran-2-il)oxetano (3,32 g, 16,10 mmol, 98 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (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 25

40 2-Azido-1-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etanol



(I-25)

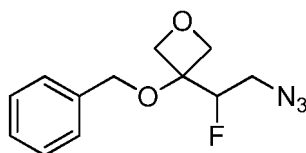
Se agitó una mezcla de 3-(benciloxi)-3-(oxiran-2-il)oxetano (3,7 g, 17,94 mmol) y azida sódica (1,749 g, 26,9 mmol) en acetona/agua (1:1) (40 ml) a temperatura ambiente durante 60 horas. La mayoría de la acetona se evaporó y el resto de la mezcla de reacción se trató con solución saturada de cloruro de amonio (20 ml). La solución turbia se extrajo 3 veces con diclorometano (30 ml), y las fases acuosas combinadas se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió mediante 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, produciendo 2-azido-1-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etanol (2,31 g, 9,27 mmol, 51,7 % de rendimiento) en forma de un aceite de color ámbar. RMN <sup>1</sup>H (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).

5

Intermedio 26

3-(2-Azido-1-fluoroetil)-3-(benciloxi)oxetano



10

(1-26-isómeros 1 y 2)

Se enfrió 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) hasta -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 hasta la 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 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 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, produciendo 3-(2-azido-1-fluoroetil)-3-(benciloxi)oxetano (0,65 g, 2,59 mmol, 53,7 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (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 mediante cromatografía de fluido supercrítico usando las siguientes condiciones: Instrumento: Thar Preparative SFC-350; Columna: CHIRALPAK® AD (5 x 25 cm, 5 μm); presión BPR: 10 MPa (100 bar); Temperatura: 30 °C; Velocidad: 270 ml/min; Fase móvil: CO<sub>2</sub>/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, 1,00 mmol, 77 % de rendimiento); Segundo isómero de elución: 3-(2-azido-1-fluoroetil)-3-(benciloxi)oxetano, Isómero 2 (0,19 g, 0,73 mmol, 53 % de rendimiento).

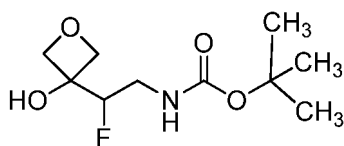
15

20

25

30

Intermedio 27

(2-Fluoro-2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

35

(1-27-isómeros 1 y 2)

Se cargó una botella Parr con hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (100 mg, 0,142 mmol) en una 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 CL-EM. 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, 0,574 mmol, 118 % de rendimiento) en forma de un aceite ligeramente amarillo, que se usó tal cual en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (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).

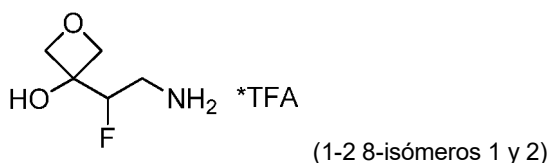
40

45

Intermedio 28

50

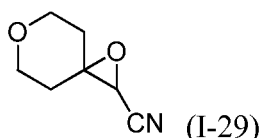
3-(2-Amino-1-fluoroetil)oxetan-3-ol, sal TFA



Una solución de (2-fluoro-2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)carbamato de *terc*-butilo, Intermedio 27, isómero 2 (0,6 g, 2,55 mmol) en cloruro de metileno anhidro (3 ml) se enfrió hasta 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 en un vacío, y el residuo se concentró una vez a partir de DCM/tolueno 1:1 (10 ml), luego dos veces a partir de DCM (10 ml) para retirar el TFA residual. El residuo se secó al vacío durante 3 horas, produciendo 3-(2-amino-1-fluoroetil)oxetan-3-ol, isómero 2, TFA (0,66 g, 2,65 mmol, 104 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) 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).

Intermedio 29

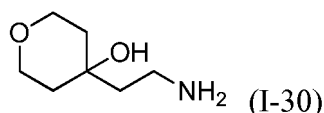
1,6-Dioxaspiro[2,5]octano-2-carbonitrilo



A una mezcla de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,5 g, 25 mmol) y 2-cloroacetonitrilo (1,89 g, 25 mmol), se añadió una solución de *terc*-butóxido de potasio en *terc*-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. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 10-60 %/éter de petróleo), proporcionando 1,6-dioxaspiro[2,5]octano-2-carbonitrilo (2,9 g, 83 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 30

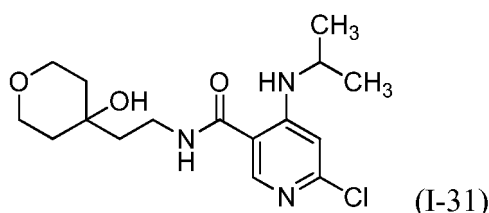
4-(2-Aminoetil)tetrahidro-2H-piran-4-ol



Una mezcla de 1,6-dioxaspiro[2,5]octano-2-carbonitrilo (3,0 g, 22 mmol) y Pd al 10 % sobre carbono (0,3 g) en metanol (40 ml) se agitó durante 2 h bajo un globo de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró. 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 horas a temperatura de reflujo. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadieron Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O (16 g) y KF (2,5 g) y la mezcla se agitó durante una noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró, y el residuo se acidificó con HCl 4 N en 1,4-dioxano. La mezcla se concentró y el residuo se cristalizó en etanol-éter. El precipitado se filtró, proporcionando 4-(2-aminoetil)tetrahidro-2H-piran-4-ol (2,1 g, 67 % de rendimiento) en forma de una sal HCl. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,94-3,65 (m, 6H), 2,57 (s, 2H), 1,95-1,51 (m, 6H).

Intermedio 31

6-Cloro-N-(2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida

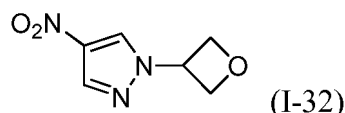


A una solución de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (0,1 g, 0,47 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron HOBt

(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, y luego se añadieron 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, se inactivó con agua, se agitó y se filtró, dando 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.

Intermedio 32

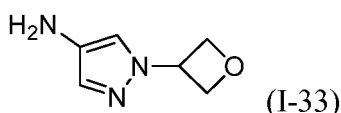
4-Nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol



A una solución agitada de 4-nitro-1H-pirazol (4 g, 35 mmol) en THF (80 ml), se añadieron oxetan-3-ol (2,9 g, 39 mmol), trifetilfosfina (11,1 g, 42 mmol) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (10,6 g, 46 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se concentró, dando el producto bruto. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando 4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol (4,4 g, 74 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,03 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,91 (m, 4H).

Intermedio 33

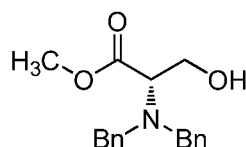
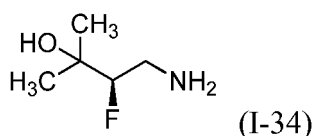
1-(Oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina



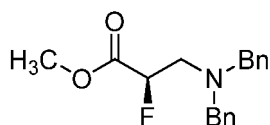
A una solución de 4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol (4,4 g, 26 mmol) en MeOH (80 ml), se añadió Pc/C (2,77 g, 2,6 mmol) y la mezcla se desgasificó mediante la evacuación del recipiente al vacío y se volvió a presurizar con hidrógeno. La mezcla se hidrogenó bajo la presión de un balón. Una vez que la TLC hubo indicado la finalización de la reacción, la mezcla se desgasificó, y la mezcla de reacción se filtró bajo nitrógeno a través de papel de filtro de fibra de vidrio. La torta del filtro se enjuagó a fondo con metanol (volumen total de enjuague de 300 ml), y el filtrado y los enjuagues combinados se concentraron al vacío, obteniéndose 1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina (3,4 g, 94 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,16 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,81 (m, 4H), 3,88 (s a, 2H).

Intermedio 34

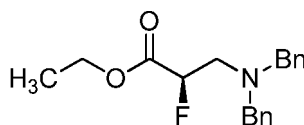
(R)-4-Amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol



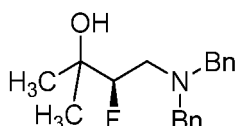
Etapa 1: A una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (34,8 g, 2 equiv.) en DMF (280 ml), se añadieron clorhidrato de metiléster de L-serina (1 equiv.), yoduro de potasio (10,8 g, 0,5 equiv.) y bromuro de bencilo (38 ml, 2,5 equiv.). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, retirando el exceso de DMF y después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice (EtOAc: éter de petróleo como eluyente), proporcionando 2-(dibencilamino)-3-hidroxipropanoato de metilo. RMN <sup>1</sup>H: 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 2,49 (s, 1H), 3,58-3,59 (m, 1H), 3,67-3,70 (m, 2H), 3,73-3,75 (m, 2H), 3,77-3,80 (m, 3H), 3,90-3,94 (m, 2H), 7,24-7,38 (m, 10H).



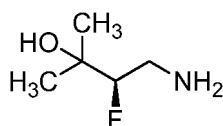
5 Etapa 2: A una solución enfriada en hielo de 2-(dibencilamino)-3-hidroxiopropanoato de metilo (15 g, 1 equiv.) en THF (95 ml), se añadió DAST (13,1 ml, 1,23 equiv.) gota a gota en atmósfera de N<sub>2</sub>, y la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % a 0 °C y se extrajo en acetato de etilo (dos veces). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de petróleo, proporcionando (R)-metil-3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato. RMN <sup>1</sup>H: 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>: δ 2,93-3,11 (m, 2H), 3,51-3,55 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,82-3,85 (m, 2H), 4,98-5,13 (m, 1H), 7,22-7,34 (m, 10H).



15 Etapa 3: Se preparó (R)-etil-3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de acuerdo con el método descrito para la síntesis de (R)-metil-3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato.



20 Etapa 4: A una solución de (R)-etil-3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato (15 g, 1 equiv.) en THF (150 ml), se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico) (15 ml, 2,5 equiv.) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y se extrajo en acetato de etilo (dos veces). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y EtOAc: éter de petróleo, proporcionando (R)-4-(dibencilamino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol. RMN <sup>1</sup>H: 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 0,92-0,92 (m, 3H), 0,98-0,98 (m, 3H), 2,53-2,94 (m, 2H), 3,51-3,81 (m, 4H), 4,34-4,46 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 7,22-7,40 (m, 10H).

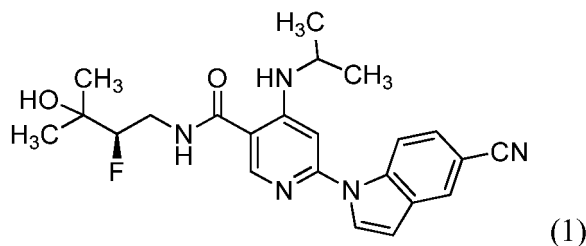


30 Etapa 5: A una solución de (R)-4-(dibencilamino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (44 g, 146 mmol) en MeOH (400 ml), se añadió Pd/C (3,11 g, 29,2 mmol) y PdOH<sub>2</sub> (2,05 g, 14,6 mmol) y la mezcla se evacuó y volvió a llenar con gas H<sub>2</sub> y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® usando 500 ml de metanol y se concentró el filtrado, proporcionando (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (16,8 g, 95 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H: 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 1,06 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 2,64-2,91 (m, 2H), 3,96-4,16 (m, 1H).

35

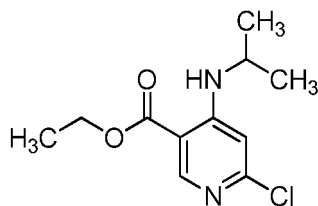
### Ejemplo 1

(R)-6-(5-Ciano-1H-indol-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida

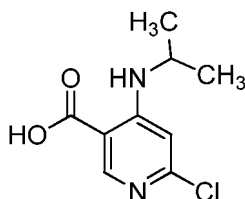


40

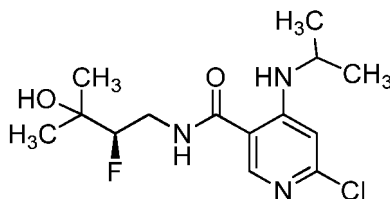




- Etapa 1: A una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (10 g, 45 mmol) en DMA (40 ml), se añadió propan-2-amina (5,3 g, 91 mmol) y DIPEA (31,7 ml, 182 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h.
- 5 La mezcla de reacción se diluyó con MTBE y se lavó con agua (3 veces). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró, proporcionando el producto bruto. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice (EtOAc:éter de petróleo al 10 % como eluyente), proporcionando 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (8,3 g, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido cristalino. CL-EM  $m/z$  243,7 (M+H); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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).
- 10



- Etapa 2: A una solución de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (7 g, 28,8 mmol) en EtOH (70 ml), se añadió agua (30 ml) y LiOH (2,1 g, 87 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, se concentró y se acidificó con HCl 1,5 N. Los sólidos resultantes se recogieron y se secaron, proporcionando ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (5,3 g, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM 215,3 (M+H) $^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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).
- 15



- Etapa 3: A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (2,9 g, 13,51 mmol) en DMF, se añadió (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (1,637 g, 13,51 mmol), HATU (6,16 g, 16,21 mmol) y DIPEA (9,44 ml, 54,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3 veces). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró, proporcionando el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo al 10-40 %), proporcionando (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. CL-EM 318,1 (M+H); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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).
- 20
- 25
- 30

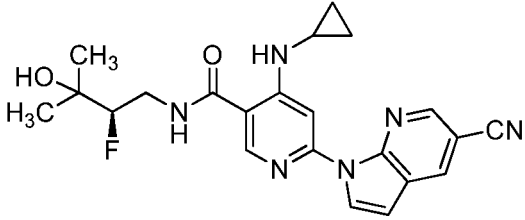
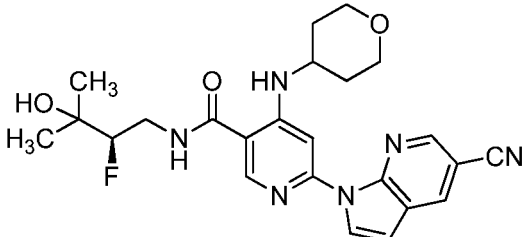
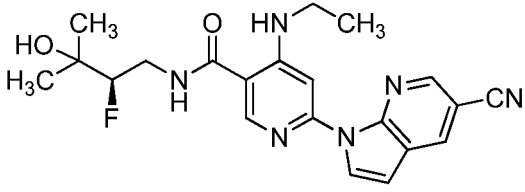
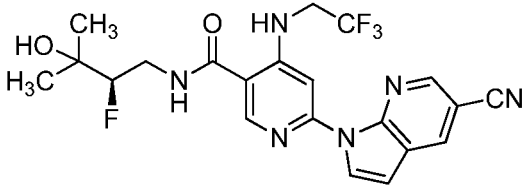
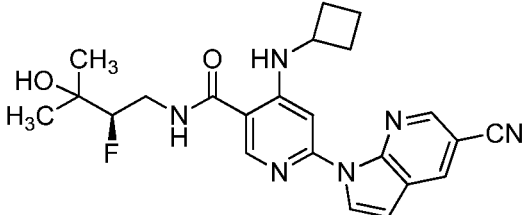
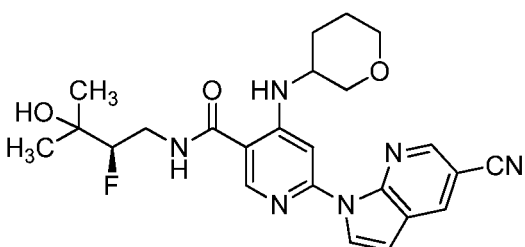
### Ejemplo 1:

- A una solución de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (100 mg, 0,315 mmol) y 1H-indol-5-carbonitrilo (44,7 mg, 0,315 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se añadieron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (308 mg, 0,944 mmol) y Xantphos (72,8 mg, 0,126 mmol). El recipiente de reacción se purgó con  $\text{N}_2$  durante 20 min, luego se añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (115 mg, 0,126 mmol) y se purgó de nuevo durante 5 min. El recipiente se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de CELITE®, y se diluyó con EtOAc (50 ml). La mezcla bruta se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), y después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La solución filtrada se concentró, dando el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexano), proporcionando (R)-6-(5-ciano-1H-indol-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (20 mg, 15 % de rendimiento). CL-EM 424,2 (M+H) $^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,75 (t,  $J = 5,60$  Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (d,  $J = 8,00$  Hz, 1H), 8,52 (d,  $J = 8,80$  Hz, 1H), 8,26 (d,  $J = 3,60$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 1,20$  Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J = 1,60; 8,80$  Hz, 1H), 6,87-6,89 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,37 (ddd,  $J = 2,00; 9,20; 49,20$  Hz, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H), 3,62-3,78 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 1,23 (d,  $J = 6,00$  Hz, 6H), 1,18 (d,  $J = 6,80$  Hz, 6H); CL/EM: 424,2 (M+H); HPLC, Tr de 9,47 min, Condiciones A.
- 35
- 40
- 45

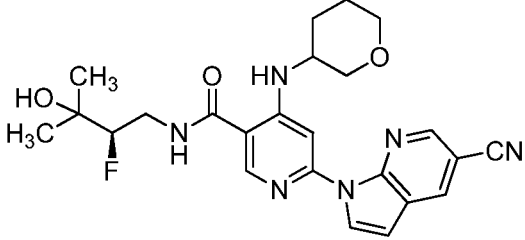
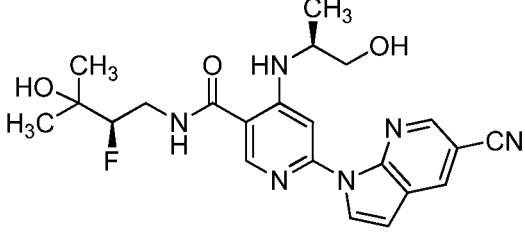
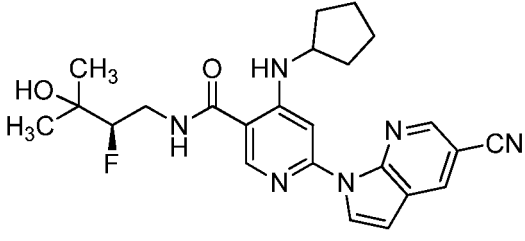
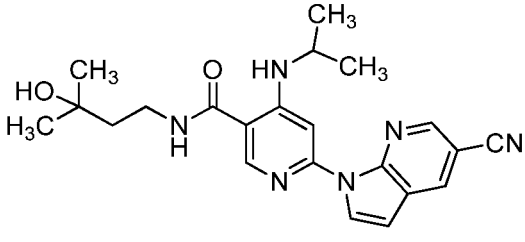
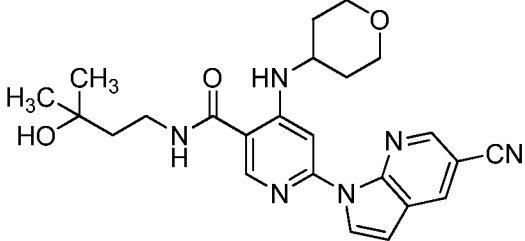
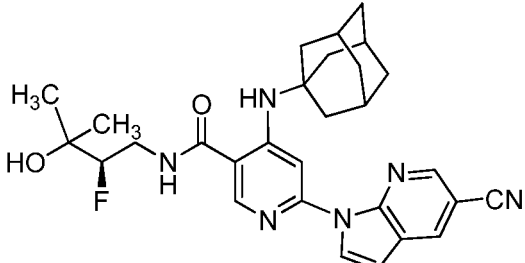
Los ejemplos de la Tabla 4 se prepararon usando los métodos resumidos para el Ejemplo 1 usando el material de

partida apropiado y amina. No se determinó la estereoquímica absoluta de los diastereómeros.

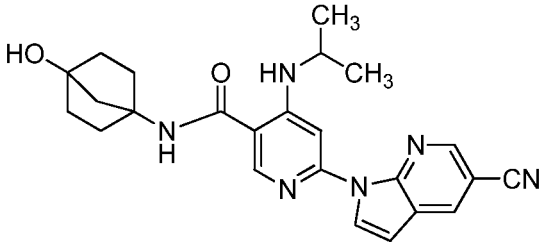
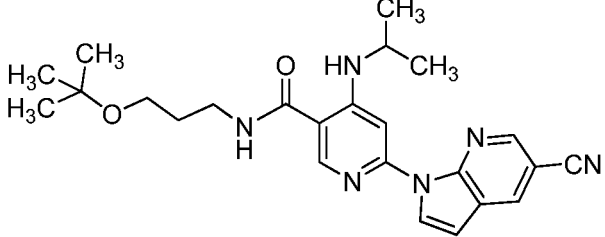
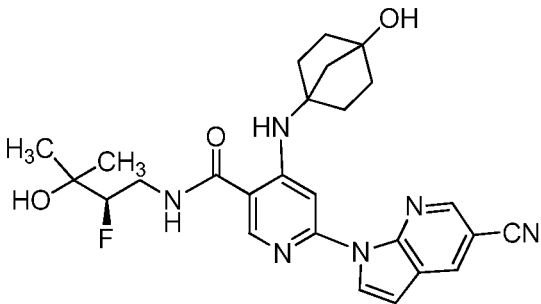
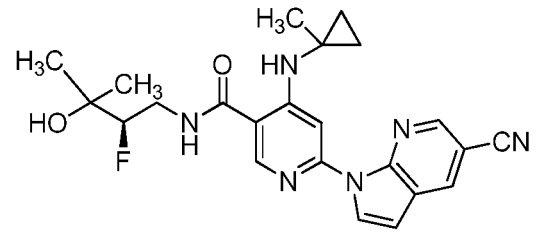
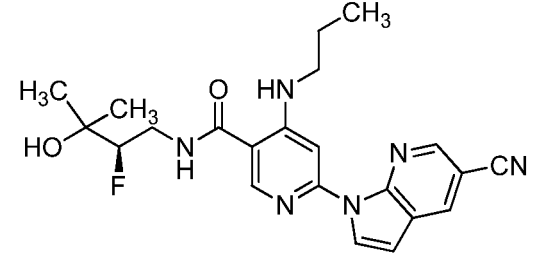
Tabla 4

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
2		8,60	A	423,2
3		7,62	A	467,2
4		7,35	A	411,2
5		9,12	B	465,5
6		14,2	A, grad. de 25 min	437,2
7 Diastereómero 1		7,92	A	467,2

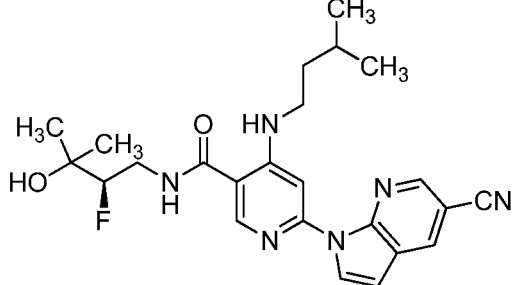
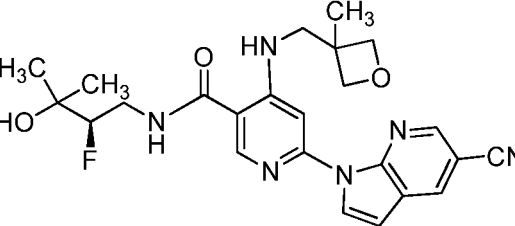
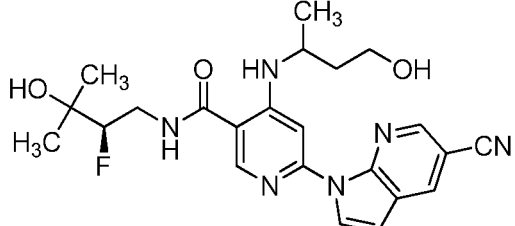
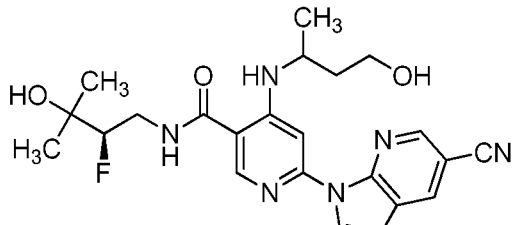
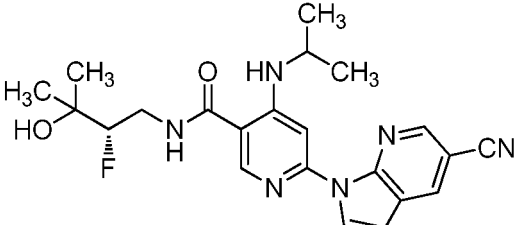
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
8 Diastereómero 2		7,91	A	467,1
9		6,22	A	441,4
10		9,37	A	451,6
11		1,70	E	406,9
12		1,56	E	449,2
13		2,40	E	517,2

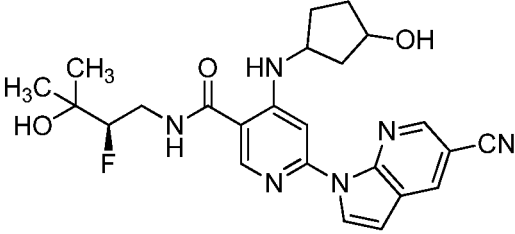
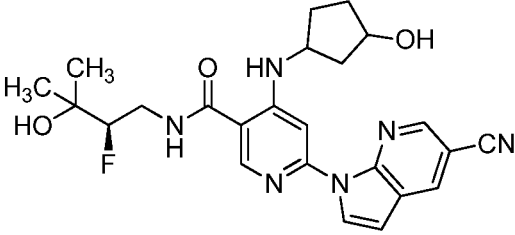
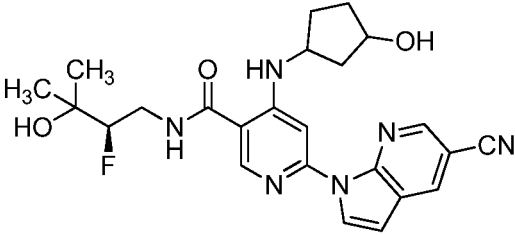
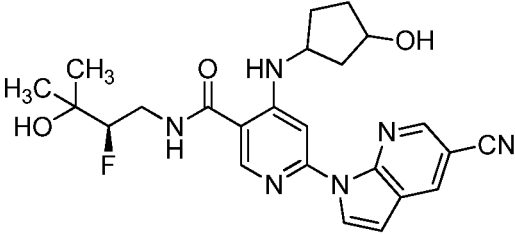
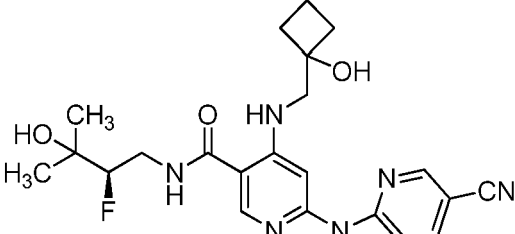
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
14		1,78	E	431,2
15		2,29	E	435,2
16		1,52	E	493,3
17		8,56	B	437,0
18		1,89	E	425,4

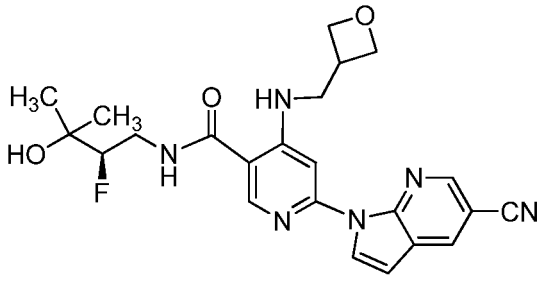
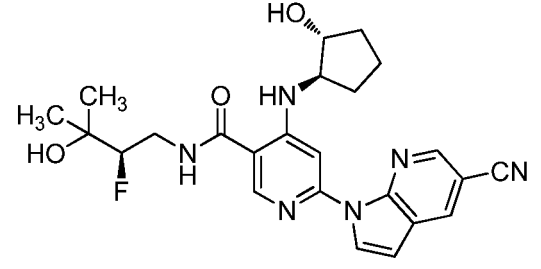
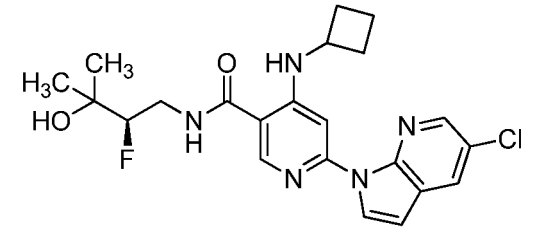
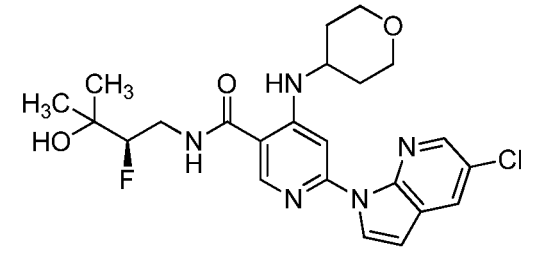
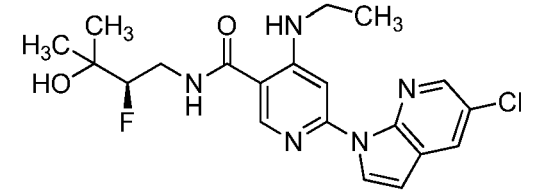
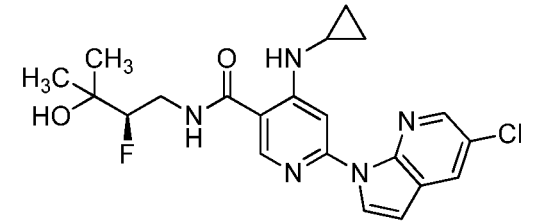
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
19		2,07	E	453,3
20		1,55	E	467,4
21 Diastereómero 1		6,34	A	453,2 (M-H)
22 Diastereómero 2		6,35	A	453,2 (M-H)
23		8,21	B	425,0

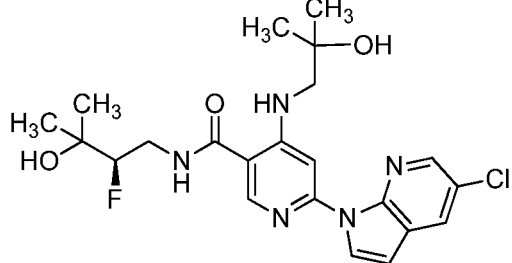
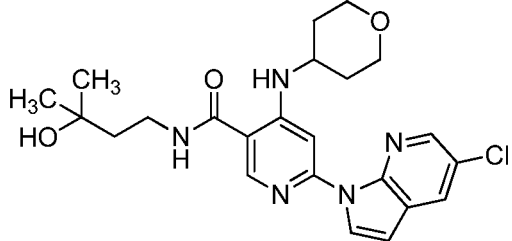
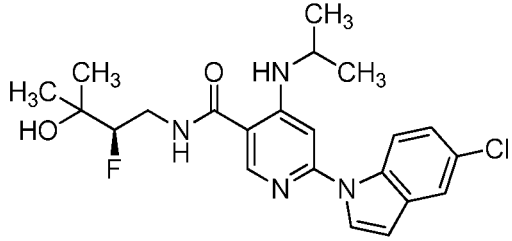
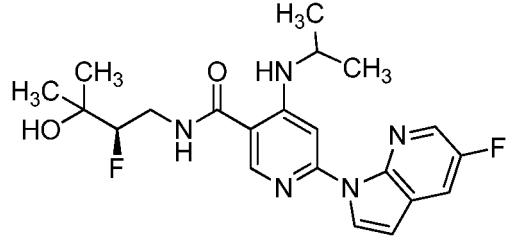
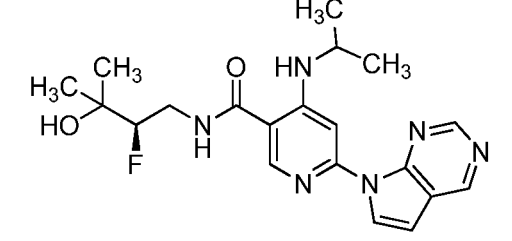
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
24 Diastereómero 1		6,15	A	467,0
25 Diastereómero 2		6,15	A	467,0
26 Diastereómero 3		6,35	A	467,0
27 Diastereómero 4		6,35	A	467,0
28		7,13	A	467,2

(continuación)

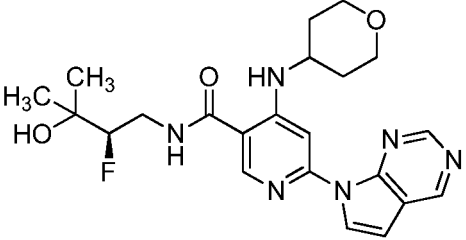
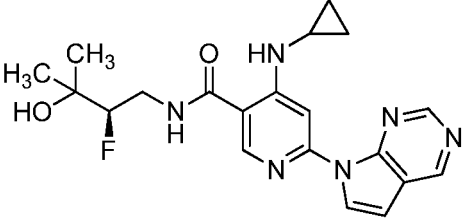
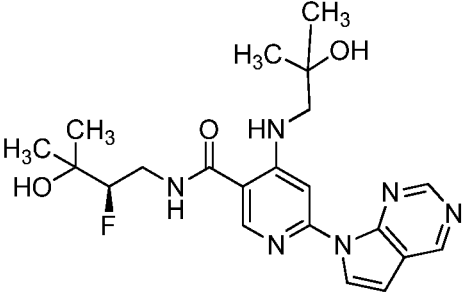
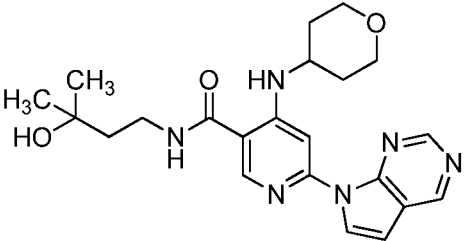
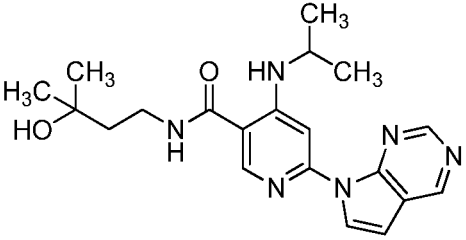
N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
29		1,35	E	453,3
30		6,89	A	467,5
31		1,99	E	446,0
32		1,72	E	476,1
33		2,06	E	420,2
34		2,06	E	432,2

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
35		1,80	E	464,0
36		2,02	E	458,1
37		2,14	E	433,2
38		7,55	B	418,2
39		1,39	E	401,2



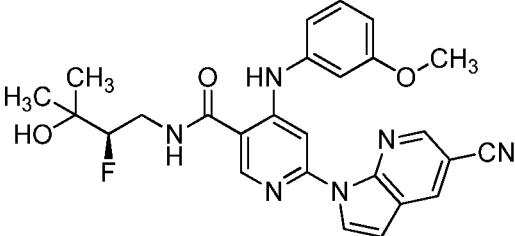
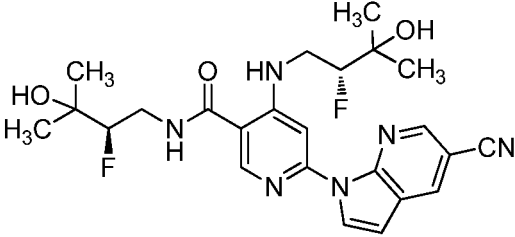
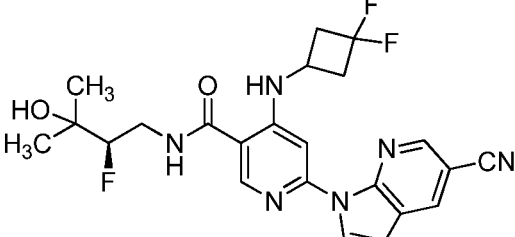
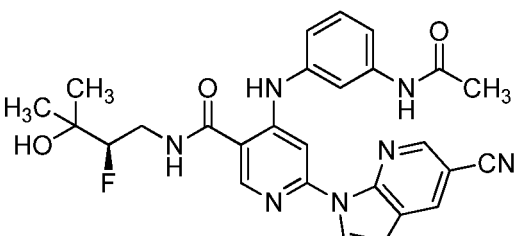
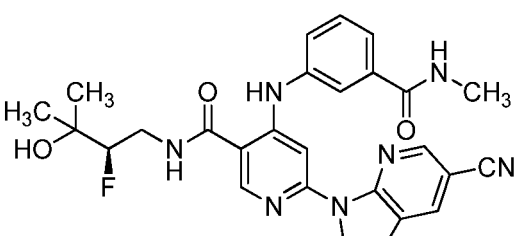
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
40		1,19	E	443,2
41		1,28	E	399,1
42		1,06	E	431,1
43		1,30	E	425,2
44		1,36	E	383,2

(continuación)

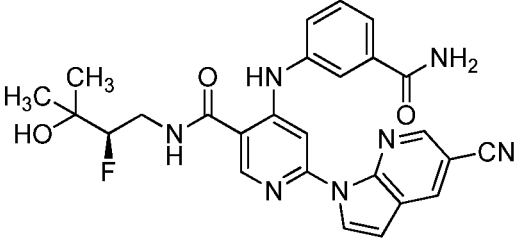
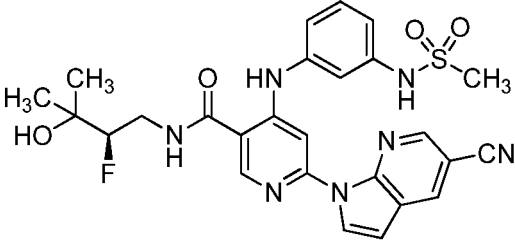
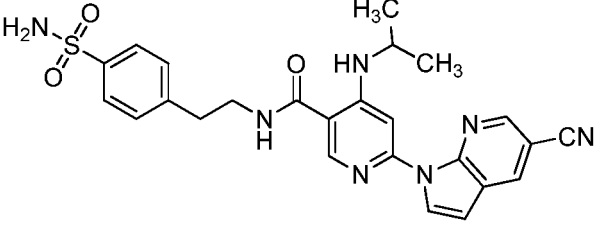
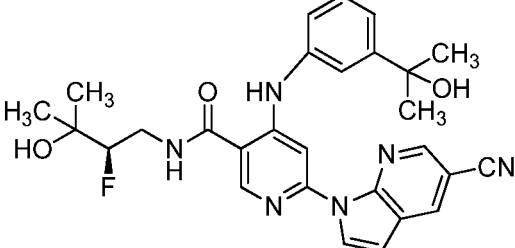
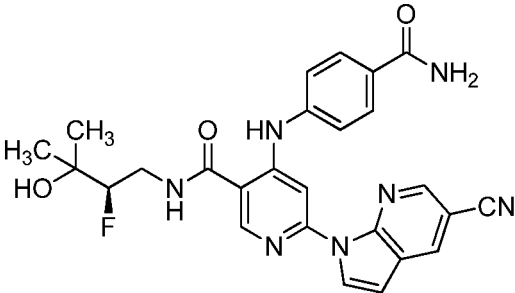
N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
45		12,28	B, grad. de 15 min	457,0
46		1,61	E	475,1
47		2,17	E	421,2
48 Diastereómero 1		7,78	B	411,2
49 Diastereómero 2		8,00	B	411,2
50		1,48	E	538,1

(continuación)

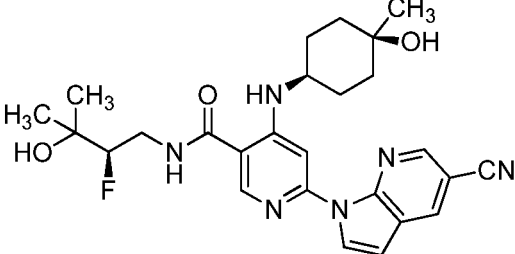
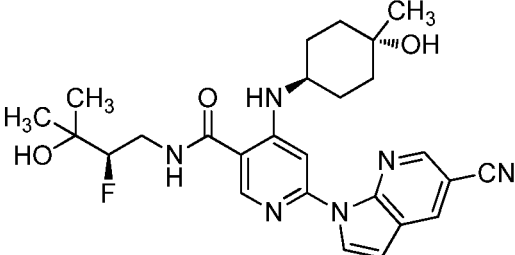
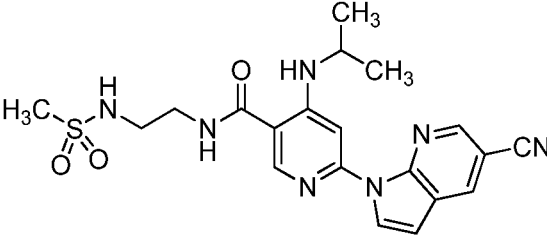
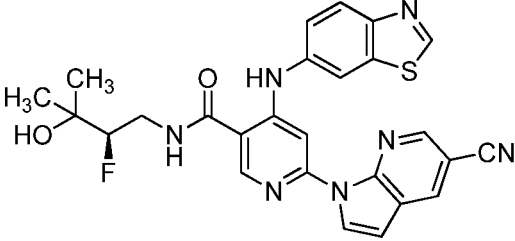
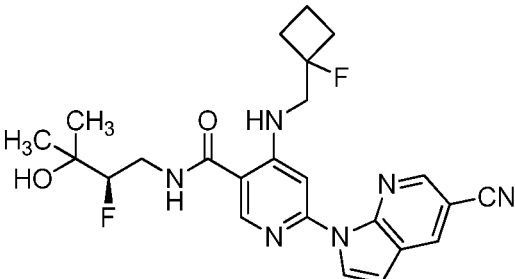
N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
51		1,92	E	490,2
52		1,39	C	487,0
53		1,80	E	473,1
54		1,54	E	516,2
55		1,51	E	516,2

ES 2 804 707 T3

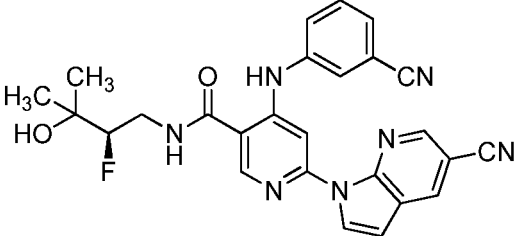
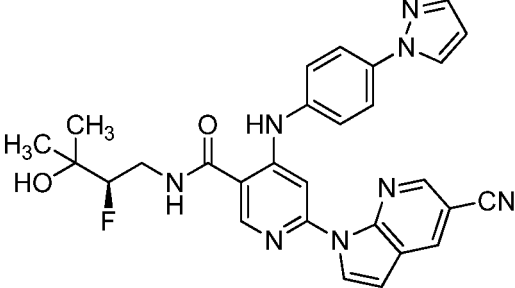
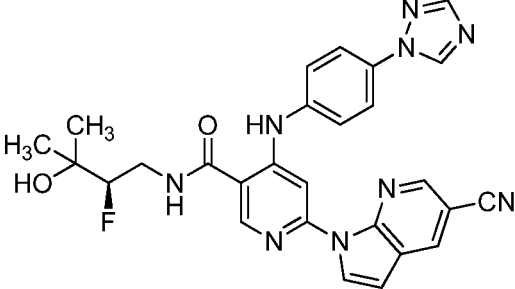
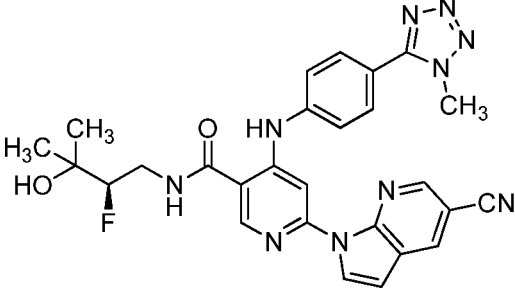
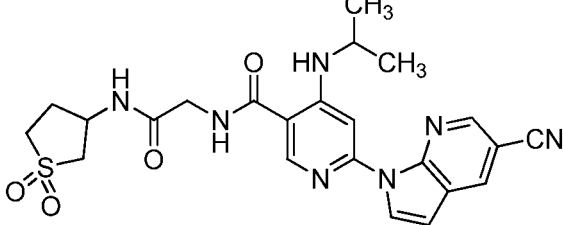
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
56		1,42	E	502,2
57		1,59	E	552,2
58		8,65	B	504,0
59		1,74	E	517,3
60		1,37	E	502,2

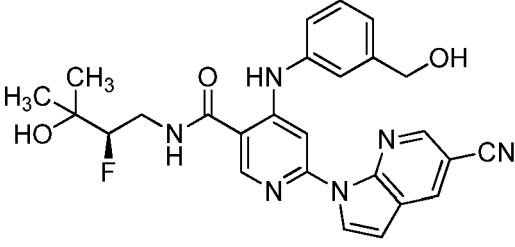
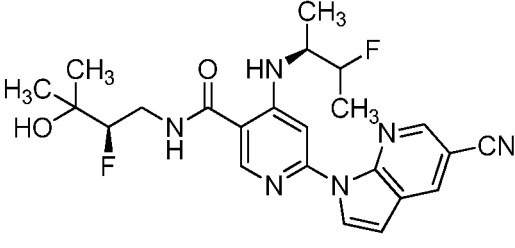
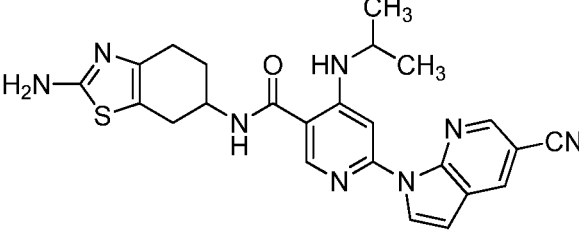
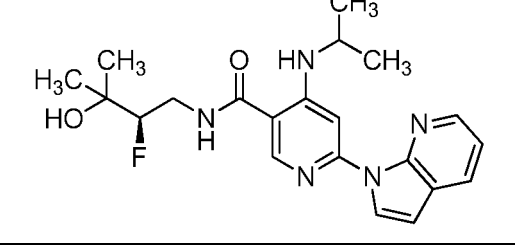
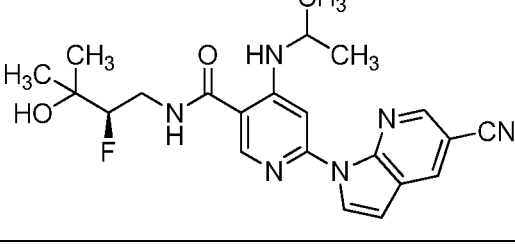
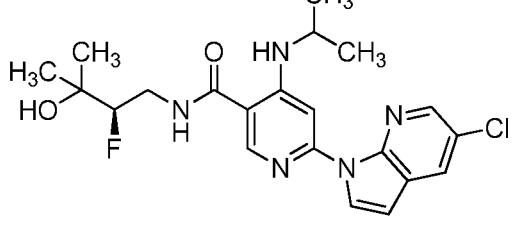
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
61		1,66	E	495,3
62		1,52	E	495,2
63		7,43	A	442,2
64		1,76	E	516,1
65		9,04	A	469,0

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
66		1,78	E	484,2
67		1,90	E	525,3
68		1,65	E	526,3
69		1,58	E	541,1
70		7,14	B	495,8 (M+)

(continuación)

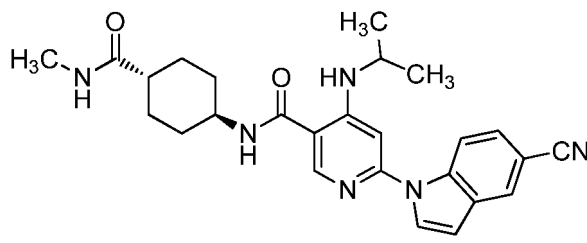
N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
71		1,51	E	489,3
72		1,35	C	457,0
73		1,73	E	473,2
74		1,85	E	400,1
75		7,59	B	425,6
76		1,90	E	433,6 (M+)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
77		6,71	B	455,5
78		1,72	E	443,2

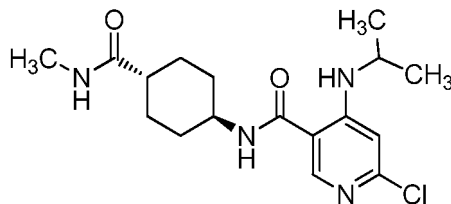
**Ejemplo 79**6-(5-Ciano-1H-indol-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida

5



10 Etapa 1: A una solución agitada de ácido (*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexanocarboxílico (250 mg, 1,03 mmol), PyBOP (535 mg, 1,03 mmol) y base de Hunig (0,538 ml, 3,08 mmol) en DMF (5 ml) a 25 °C, se añadió metanamina, HCl (104 mg, 1,541 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se aclaró con LiCl al 10 % (3 veces). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando ((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (250 mg, 85 % de rendimiento) de sólidos blancos como producto. CL-EM (TFA) 201,1 (M+H-*t*-butilo)<sup>+</sup>.

15 Etapa 2: A una solución agitada de ((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (250 mg, 0,975 mmol) en dioxano (5 ml) a 25 °C, se añadió HCl 4 N en dioxano (2,438 ml, 9,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, luego se concentró a partir de cloruro de metileno (5 veces), proporcionando (*trans*)-4-amino-N-metilciclohexanocarboxamida, HCl (150 mg, 71,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño.



20

25 Etapa 3: A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (100 mg, 0,466 mmol), PyBOP (242 mg, 0,466 mmol) y base de Hunig (0,244 ml, 1,398 mmol) en DMF (3 ml) a 25 °C, se añadió (*trans*)-4-amino-N-metilciclohexanocarboxamida, HCl (90 mg, 0,466 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se aclaró con LiCl al 10 % (3 veces). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró,



proporcionando 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (130 mg, 71,2 % de rendimiento) de sólidos blanquecinos.

5 Etapa 4: A una solución agitada de 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (20 mg, 0,057 mmol) en *tert*-butanol/DMA a 6:1 (1 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1H-indol-5-carbonitrilo (8,06 mg, 0,057 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23,50 mg, 0,170 mmol). El recipiente de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min, luego se añadió precatalizador de BrettPhos (2,264 mg, 2,83 μmol) y se volvió a purgar durante 5 min. El recipiente se calentó en un tubo apto para microondas a 150 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, luego se concentró el filtrado y se purificó mediante HPLC preparativa,  
10 proporcionando 6-(5-ciano-1H-indol-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida, 2 TFA (11 mg, 28%) de sólidos blancos. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,09 (dt, *J* = 3,3; 1,5 Hz, 3H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,71 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,40 (cd, *J* = 13,0; 3,0 Hz, 2H), 1,18 (cd, *J* = 12,6; 3,2 Hz, 2H), 1,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). CL-EM 458,55 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC, Tr de 1,72 min, Condiciones E.

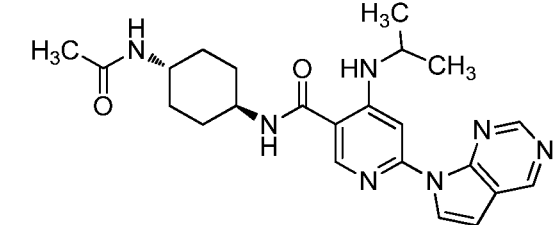
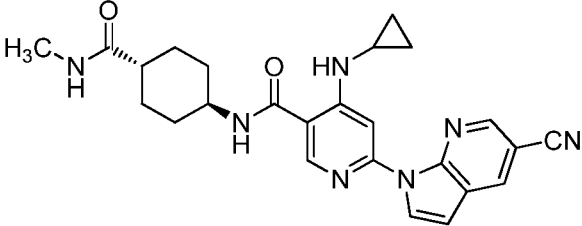
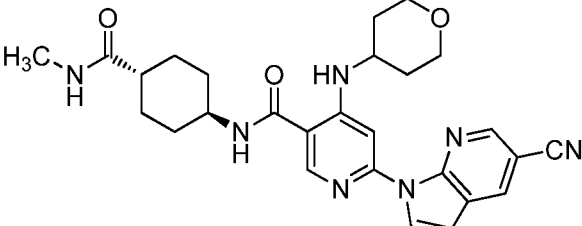
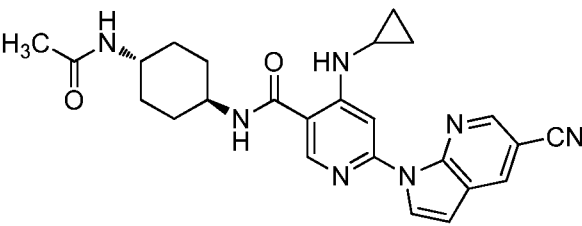
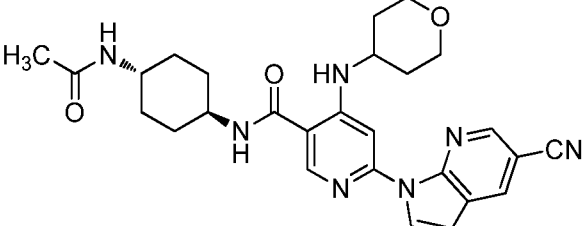
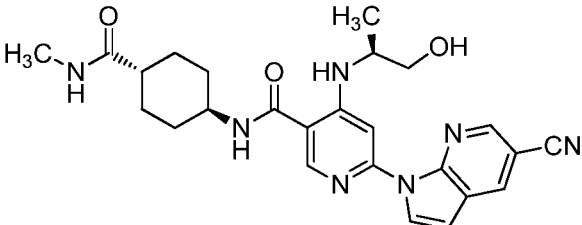
Los ejemplos de la Tabla 5 se prepararon usando el método general resumido para el Ejemplo 79 usando el material de partida y la amina apropiados.

20

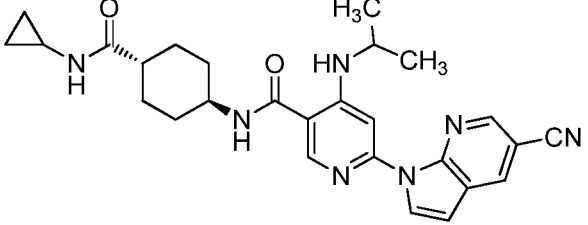
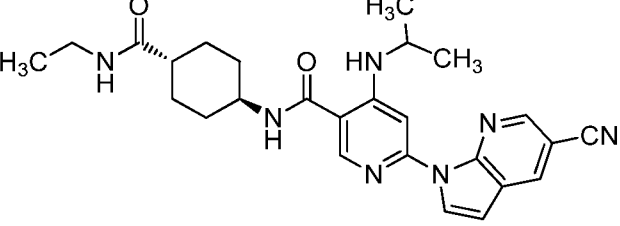
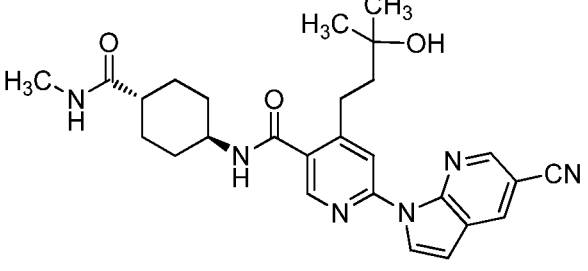
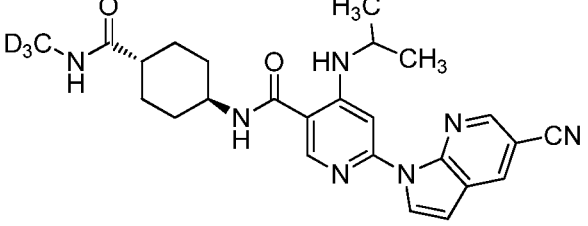
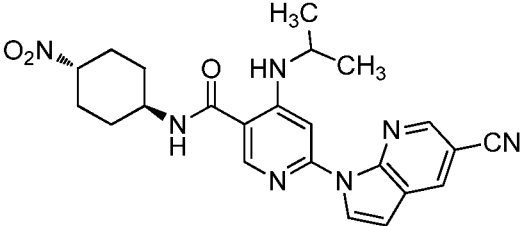
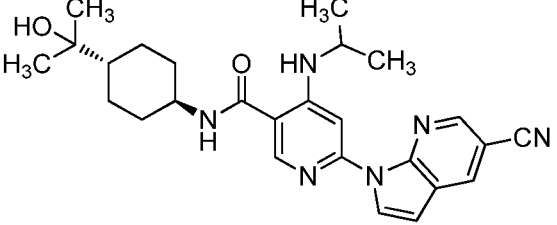
Tabla 5

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
80		1,58	E	460,2
81		1,27	E	436,2
82		1,10	E	478,2
83		1,11	E	478,2

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
84		1,29	E	436,2
85		7,25	B	458,8
86		1,40	E	501,8 (M+)
87		1,63	E	458,2
88		1,55	E	502,2
89		11,20	B, grad. de 18 min	476,0

(continuación)

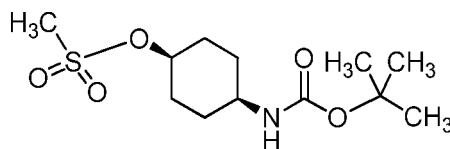
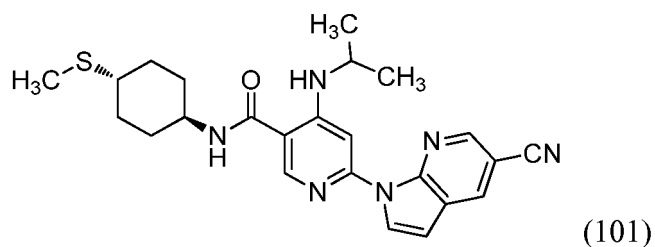
N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
91		1,73	E	486,3
92		1,71	E	474,3
93		11,74	A, grad. de 18 min	490,0
94		1,69	E	463,0
95		2,13	E	448,2
96		8,35	B	461,0

(continuación)

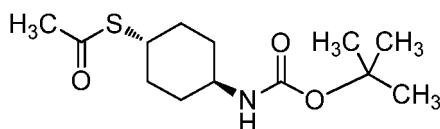
N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
97		1,90	E	476,2
98		7,19	B	419,2
99		1,91	E	433,3
100		8,21	A	447,0

**Ejemplo 101**6-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metiltio)ciclohexil)nicotinamida

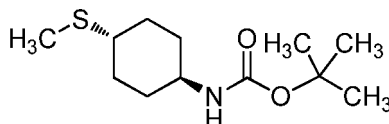
5



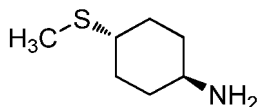
Etapa 1: A una solución agitada de ((1*s*,4*s*)-4-hidroxiclohexil) carbamato de *tert*-butilo (1,00 g, 4,64 mmol) y trietilamina (3,24 ml, 23,22 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,543 ml, 6,97 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, y después se diluyó con agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se aclaró con solución saturada de bicarbonato sódico (x1) seguido de salmuera (x1). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando metanosulfonato de (1*s*,4*s*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (3,20 g, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color ámbar claro. CL-EM (TFA) 238,0 (M+H-*t*-butilo)<sup>+</sup>.



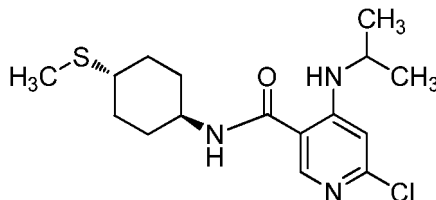
Etapa 2: A una solución agitada de metanosulfonato de (1*s*,4*s*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (3,20 g, 10,91 mmol) en DMF (40 ml) a temperatura ambiente, se añadió tioacetato de potasio (1,869 g, 16,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C tras un escudo de seguridad durante 7 horas, luego a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con LiCl al 10 % (x2), solución saturada de cloruro de amonio (x1), solución saturada de bicarbonato sódico (x1) y salmuera (x2). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando un aceite oscuro como producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó S-((*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)etanotioato (820 mg, 27,5 % de rendimiento). CL-EM (TFA) 218,0 (M+H-*t*-butilo)<sup>+</sup>.



Etapa 3: A una solución agitada de S-((*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)etanotioato (820 mg, 3,00 mmol) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió metóxido sódico (648 mg, 12,00 mmol) seguido de yodometano (0,281 ml, 4,50 mmol). El matraz se detuvo luego y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y luego se extrajo con acetato de etilo (x3). La capa orgánica combinada se aclaró con solución saturada de cloruro de amonio (x1), solución saturada de bicarbonato sódico (x1) y salmuera (x1). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando ((*trans*)-4-(metiltio)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (650 mg, 79 % de rendimiento) de sólidos de color ámbar. CL-EM (TFA) 190,0 (M+H)<sup>+</sup>.



Etapa 4: A una solución agitada de ((*trans*)-4-(metiltio)ciclohexil) carbamato de *tert*-butilo (650 mg, 2,65 mmol) en dioxano (5 ml) y metanol (1 ml) a temperatura ambiente, se añadió HCl 4 N en dioxano (3,31 ml, 13,24 mmol). Después de 20 horas, la mezcla de reacción se concentró en cloruro de metileno (x5), proporcionando (*trans*)-4-(metiltio)ciclohexanamina, HCl (490 mg, 92 % de rendimiento) de sólidos de color castaño como producto.



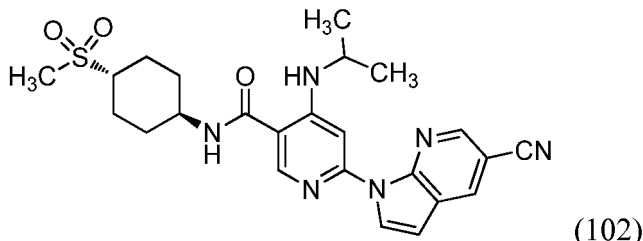
Etapa 5: A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (236 mg, 1,101 mmol), BOP (487 mg, 1,101 mmol) y TEA (0,307 ml, 2,201 mmol) en DMF (0,5 ml) a 25 °C, se añadió (*trans*)-4-(metiltio)ciclohexanamina, HCl (200 mg, 1,101 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con LiCl al 10 % (x2), solución saturada de bicarbonato sódico (x1) y finalmente LiCl al 10 % (x1). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando ((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (320 mg, 77 % de rendimiento) de un aceite de color ámbar como producto. CL-EM 342,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 6: Una mezcla de 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metiltio)ciclohexil)nicotinamida (100 mg, 0,292 mmol), 1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (41,9 mg, 0,292 mmol), carbonato potásico (29,4 mg, 0,213 mmol) y *t*-BuOH/DMA a 6:1 (2 ml) se mezcló en a 5 ml un vial apto para microondas que contenía una barra de agitación magnética, y se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador de BrettPhos (23,36 mg, 0,029 mmol) y se desgasificó durante otros 5 minutos. El vial se cerró herméticamente y la

reacción se calentó en el microondas con agitación a 145 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con DMF, se filtró, se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el producto (16,8 mg, 12 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,60-8,53 (m, 2H), 8,51 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,87 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,82-3,71 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,02 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,90 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,47-1,30 (m, 5H), 1,28 (d, J = 6,7 Hz, 6H). CL-EM 449,20 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC, Tr de 2,31 min, Condiciones E.

### Ejemplo 102

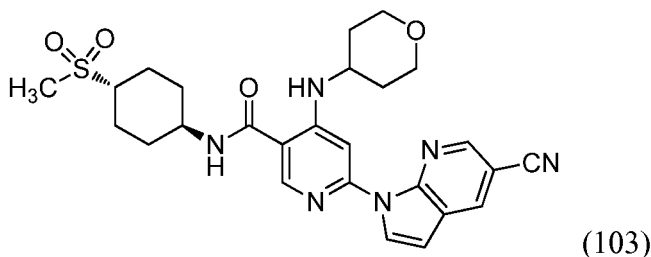
10 6-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)nicotinamida



15 A una solución agitada de 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metil)ociclohexil)nicotinamida (40 mg, 0,089 mmol) en metanol (3,5 ml) a 0 °C, se añadió una solución de OXONE® (110 mg, 0,178 mmol) en agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron los sólidos presentes mediante filtración y se enjuagaron bien con metanol. El filtrado se concentró para retirar el metanol, luego se extrajo con cloruro de metileno (x2). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando un aceite de color ámbar como producto bruto. Se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el producto (29 mg, 65 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,59-8,54 (m, 2H), 8,51 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,88 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,76 (dc, J = 13,1; 6,6 Hz, 2H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,15 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,01 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,46-1,36 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 6H). CL-EM 481,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC, Tr de 1,70 min, Condiciones E.

### Ejemplo 103

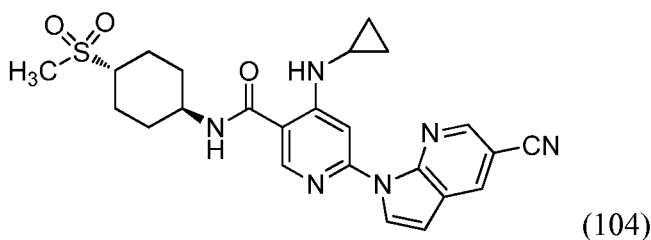
30 6-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida



35 El Ejemplo 103 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Ejemplo 102 sustituyendo, donde procedía, las aminas necesarias en la síntesis. CL-EM 523,4 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC, Tr de 1,51 min, Condiciones E.

### Ejemplo 104

40 6-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)nicotinamida

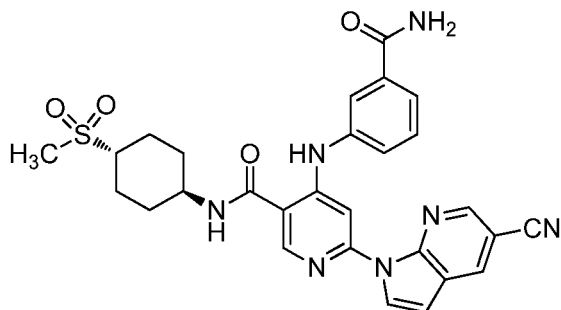


El Ejemplo 104 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Ejemplo 102, sustituyendo, donde procedía, las aminas necesarias en la síntesis. CL-EM 479,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC, Tr de 1,72 min, Condiciones E.

**Ejemplo 105**

4-((3-Carbamoilfenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)nicotinamida

5



(105)

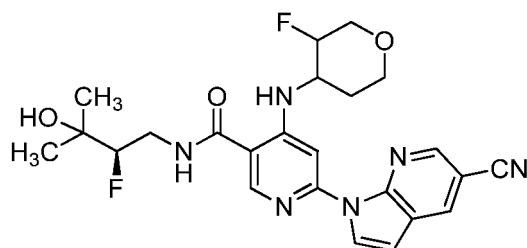
El Ejemplo 106 se preparó en de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Ejemplo 102, sustituyendo, donde procedía, las aminas necesarias en la síntesis. CL-EM 558,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC, Tr de 1,36 min, Condiciones E.

10

**Ejemplo 106**

6-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*R*)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida

15



(106)

A una solución de 6-cloro-N-((*R*)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (0,1 g, 0,265 mmol) en dioxano (5 ml):agua (1 ml), se añadieron 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (0,049 g, 0,344 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,259 g, 0,794 mmol) y Xantphos (0,077 g, 0,132 mmol), y se desgasificó durante 10 min. Se añadió a la mezcla de reacción Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,121 g, 0,132 mmol) y se volvió a desgasificar durante 10 min. Después, se calentó durante 18 h a 110 °C. Se enfrió la masa de reacción y se filtró a través de un lecho corto de CELITE®. El filtrado obtenido se concentró, proporcionando material bruto. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida a través de gel de sílice y MeOH: CHCl<sub>3</sub> como eluyente. La purificación adicional mediante HPLC quiral proporcionó dos isómeros, siendo el último el producto deseado 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*R*)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (2,5 mg, 4,85 μmol, 1,8 % de rendimiento). CL-EM 483,2 (M-H)<sup>+</sup>. HPLC, Tr de 7,68 min, Condiciones B.

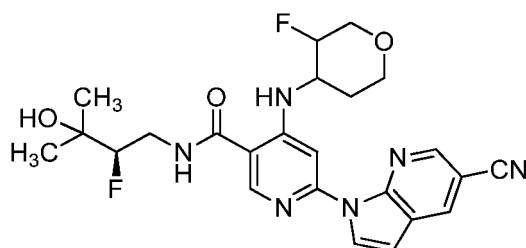
20

25

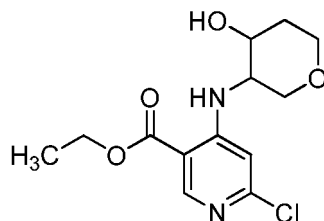
**Ejemplos 107 y 108**

30

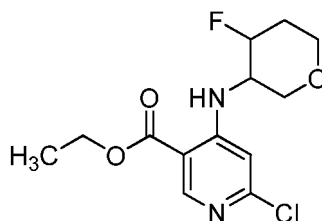
(Diastereómeros 1 y 2)



(107 y 108)

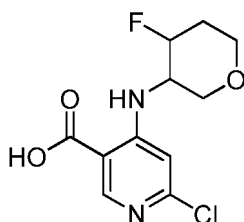


5 Etapa 1: A una solución de clorhidrato de 3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol (1,26 g, 8,20 mmol) y 4,6-dicloronicotinato de etilo (1,805 g, 8,20 mmol) en DMA (20 ml), se añadió DIPEA (7,16 ml, 41,0 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. Se añadió agua (20 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos se lavaron con agua fría (30 ml) y salmuera (20 ml), y después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificaron los extractos concentrados sobre gel de sílice eluyendo con EtAc al 50 % en hexano, proporcionando 6-cloro-4-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinato de etilo (1,67 g, 5,55 mmol, 68 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54-8,57 (m, 1 H), 8,29 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 5,19-5,24 (m, 1 H), 4,28-4,36 (m, 2 H), 10 3,87-3,97 (m, 1 H), 3,72-3,82 (m, 1 H), 3,45-3,69 (m, 4 H), 1,72-1,92 (m, 1 H), 1,47-1,58 (m, 1 H), 1,30-1,36 (m, 3 H). CL-EM (M+H) 301,0.



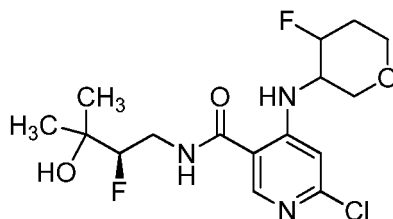
15 Etapa 2: A una solución de 6-cloro-4-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinato de etilo (1,0 g, 3,33 mmol) en DCM (20 ml), se añadió DAST (0,879 ml, 6,65 mmol) a -20 °C y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La reacción se inactivó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM (50 ml). Los extractos se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), y después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El compuesto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc y hexano a 1:9, dando 6-cloro-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinato de etilo (0,38 g, 1,25 mmol, 38 % de rendimiento) en forma de un jarabe incoloro, que se usó para la siguiente etapa sin separación quiral. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,69-8,72 (m, 1 H), 8,57 (d, *J* = 8,28 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 4,59-4,77 (m, 1 H), 4,36 (c, *J* = 7,03 Hz, 2 H), 4,07 (dt, *J* = 11,92; 3,83 Hz, 1 H), 3,89-3,96 (m, 1 H), 3,62-3,71 (m, 2 H), 3,51 (dd, *J* = 11,92; 5,90 Hz, 1 H), 2,10-2,25 (m, 1 H), 1,92 (dddd, *J* = 14,30; 10,79; 7,15; 3,89 Hz, 1 H), 1,72 (d, *J* = 0,50 Hz, 1 H), 1,36-1,42 (m, 3 H), 1,06-1,17 (m, 2 H). CL-EM (M+H) 303,0.

25



30 Etapa 3: A una solución de 6-cloro-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinato de etilo (0,38 g, 1,25 mmol) en MeOH (5 ml), se añadió LiOH (0,090 g, 3,77 mmol) en forma de una solución ac. 2 N a 0 °C, luego se agitó durante 1 h a 60 °C. Después de enfriar, se retiró el MeOH, y se añadió agua (2 ml) y se acidificó a pH 4 con HCl 1,5 N. Los sólidos precipitados (0,26 g, 75 % de rendimiento) se recogieron y se usaron directamente en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,48 (s a., 1 H), 8,44-8,56 (m, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 4,67-4,94 (m, 1 H), 3,76-4,04 (m, 3 H), 3,39-3,60 (m, 2 H), 2,04 (d, *J* = 15,30 Hz, 1 H), 1,81 (d, *J* = 9,82 Hz, 1 H), CL-EM (M+H) 275,0.

35



Etapa 4: A una solución de ácido 6-cloro-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotínico (0,26 g, 0,947 mmol) y 4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0,115 g, 0,947 mmol) en DMF (10 ml), se añadió DIPEA (0,496 ml, 2,84 mmol) y



HATU (0,720 g, 1,893 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió EtOAc (50 ml) y la capa orgánica se lavó con agua fría (3 x 20 ml) y salmuera (15 ml), y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50 % en hexano, proporcionando 6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida (0,21 g, 59 % de rendimiento) que se usó para la siguiente etapa sin separación quiral. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-d) δ 8,74 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 8,25-8,28 (m, 1 H), 6,85 (s a, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 4,73-4,81 (m, 1 H), 4,50-4,65 (m, 2 H), 3,89-4,19 (m, 3 H), 3,41-3,71 (m, 4 H), 2,11-2,31 (m, 1 H), 2,05 (d, J = 6,52 Hz, 1 H), 1,84-1,98 (m, 1 H), 1,31-1,39 (m, 6 H); CL-EM (M+H) 378,2.

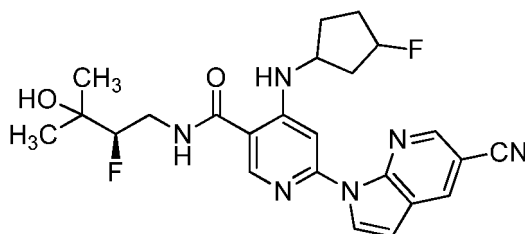
10 Etapa 5: A una solución de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida (300 mg, 0,794 mmol) y 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (114 mg, 0,794 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml), se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (776 mg, 2,382 mmol) y Xantphos (184 mg, 0,318 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min, luego se añadió Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (291 mg, 0,318 mmol) a la mezcla de reacción y se volvió a desgasificar durante 5 min. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho corto de CELITE®. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 % en DCM, proporcionando mezcla diastereomérica de 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida. Los dos diastereómeros se separaron mediante SFC (*Supercritical Fluid Chromatography*, cromatografía de fluidos supercríticos).

20 Diastereómero 1: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,99 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 8,81-8,85 (m, 2 H), 8,64-8,70 (m, 2 H), 8,53 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 6,90 (d, J = 4,02 Hz, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,29-4,46 (m, 1 H), 4,00-4,07 (m, 1 H), 3,66-3,90 (m, 3 H), 3,58 (s a, 1 H), 3,35-3,49 (m, 2 H), 2,07-2,20 (m, 1 H), 1,77-1,89 (m, 1 H), 1,18 (dd, J = 5,77; 1,25 Hz, 6 H); CL/EM 485,0 (M+H); 15 mg, 5 % de rendimiento.

25 Diastereómero 2: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,01 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 8,89 (t, J = 5,52 Hz, 1 H), 8,81 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 8,65-8,69 (m, 2 H), 8,53 (d, J = 4,02 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 4,80-4,99 (m, 2 H), 4,30-4,47 (m, 1 H), 4,04 (dt, J = 11,55; 4,52 Hz, 1 H), 3,66-3,89 (m, 3 H), 3,55-3,62 (m, 1 H), 3,40-3,50 (m, 2 H), 2,06-2,18 (m, 1 H), 1,78-1,90 (m, 1 H), 1,18 (dd, J = 6,02; 1,51 Hz, 6 H); CL/EM 485,0 (M+H); 25 mg, 6,5 % de rendimiento).

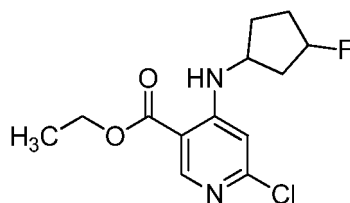
### Ejemplos 109 y 110

(Diastereómeros 1 y 2)



(110 y 111)

35 Etapa 1: 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 añadió DIPEA (6,66 ml, 38,2 mmol), luego se calentó la mezcla de reacción 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), y después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El filtrado se concentró y el producto se purificó usando gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 40 % en hexano, proporcionando 6-cloro-4-((3-hidroxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo (1,5 g, 5,27 mmol, 69 % de rendimiento), que se usó para la siguiente etapa sin separación quiral. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); CL-EM (M+H) 285,0.

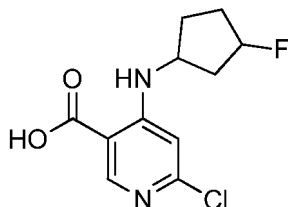


50 Etapa 2: A una solución de 6-cloro-4-((3-hidroxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo (1,5 g, 5,27 mmol) en DCM (20 ml), se añadió DAST (1,392 ml, 10,54 mmol) lentamente a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se inactivó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El

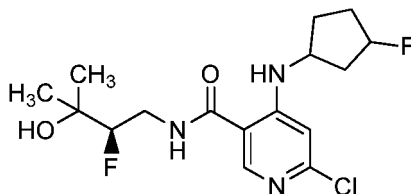
compuesto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc y hexano a 1:9, obteniéndose dos diastereómeros del producto deseado por separado. Rendimiento: diastereómero 1: 540 mg, diastereómero 2: 320 mg.

Diastereómero 1: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  ppm 8,67 (s, 1 H), 8,22 (s a, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,16-5,34 (m, 1 H), 4,33 (c,  $J = 7,03$  Hz, 2 H), 4,06-4,15 (m, 1 H), 2,47-2,60 (m, 1 H), 2,35 (dc,  $J = 13,18; 7,99$  Hz, 1 H), 2,00-2,16 (m, 2 H), 1,59-1,84 (m, 2 H), 1,36-1,41 (m, 3 H). CL/EM 287,0(M+H).

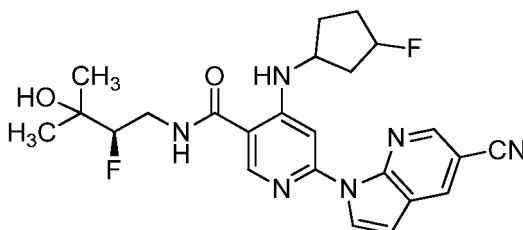
Diastereómero 2: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  ppm 8,67 (s, 1 H), 8,42 (s a, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 5,16-5,33 (m, 1 H), 4,30-4,38 (m, 2 H), 3,93-4,00 (m, 1 H), 1,81-2,35 (m, 6 H), 1,37 (t,  $J = 7,03$  Hz, 3 H). CL/EM 287,0(M+H).



Etapa 3: A una solución de 6-cloro-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinato de etilo (1,0 g, 3,49 mmol) en EtOH (10 ml), se añadió LiOH (0,167 g, 6,98 mmol) en forma de solución ac. 2 N a 0 °C, luego 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  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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). CL-EM (M+H) 259,0.



Etapa 4: 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 añadieron 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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron, dando el compuesto bruto que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 60 % en hexano, proporcionando 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 para la siguiente etapa sin separación quiral. RMN  $^1\text{H}$  400 MHz, DMSO- $d_6$ :  $\delta$  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), CL-EM (M+H) 362,2



Etapa 5: A una solución de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinamida (120 mg, 0,332 mmol) y 1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (47,5 mg, 0,332 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml), se añadieron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (324 mg, 0,995 mmol) y Xantphos (77 mg, 0,133 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min, luego se añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (121 mg, 0,133 mmol) y se volvió a desgasificar durante 5 min. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho corto de CELITE®. El filtrado se concentró y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 % en DCM, proporcionando una mezcla diastereomérica de 6-(5-ciano-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida. Los dos diastereómeros se separaron mediante SFC.

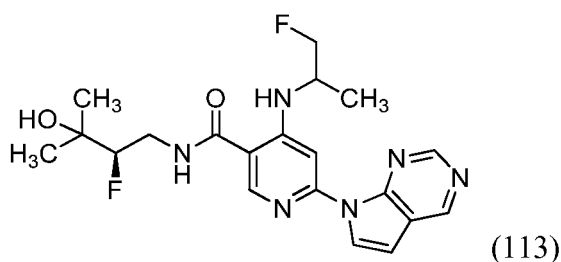
Diastereómero 1: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,82-8,87 (m, 2 H), 8,74 (t,  $J = 5,52$  Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,56 (d,  $J = 4,02$  Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 6,90 (d,  $J = 4,02$  Hz, 1 H), 5,18-5,37 (m, 1 H), 4,28-4,45 (m, 1 H),

4,06 (s a, 1 H), 3,63-3,80 (m, 1 H), 3,35-3,48 (m, 1 H), 2,43 (dd,  $J = 8,03; 5,02$  Hz, 1 H), 2,28-2,37 (m, 1 H), 1,72-2,11 (m, 4 H), 1,17 (dd,  $J = 5,77; 1,25$  Hz, 6 H); CL/EM 469,2 (M+H); Condición A de HPLC, Tr de 8,015 min; 20 mg, 13 % de rendimiento).

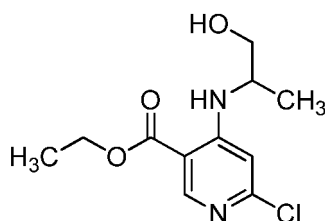
5 Diastereómero 2: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,82-8,87 (m, 2 H), 8,74 (t,  $J = 5,52$  Hz, 1 H), 8,68 (d,  $J = 2,01$  Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,56 (d,  $J = 4,02$  Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 6,90 (d,  $J = 3,51$  Hz, 1 H), 5,19-5,37 (m, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,28-4,45 (m, 1 H), 4,02-4,11 (m, 1 H), 3,64-3,81 (m, 1 H), 3,34-3,46 (m, 1 H), 2,53-2,59 (m, 1 H), 2,28-2,37 (m, 1 H), 1,72-2,10 (m, 4 H), 1,17 (dd,  $J = 6,27; 1,25$  Hz, 6 H); CL/EM 469,2 (M+H); Condición A de HPLC, Tr de 7,993min; 20 mg, 14 % de rendimiento).

### 10 Ejemplo 113

N-((R)-2-Fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida

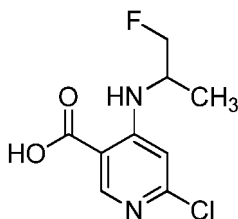


15



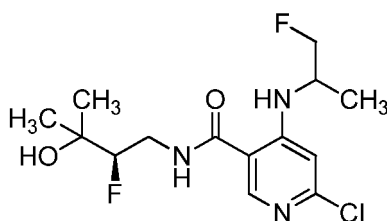
20 Etapa 1: A un vial cerrado herméticamente, 4,6-dicloronicotinato de etilo (270 mg, 1,227 mmol), 1-aminopropan-2-ol (111 mg, 1,472 mmol) y DIPEA (0,262 ml, 1,472 mmol) en 2-propanol (1 ml) se agitaron y se calentaron a 100 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante una columna ultrarrápida, usando EtOAc al 20-40 % en hexanos como eluyente. Se obtuvo 6-cloro-4-((2-hidroxipropil)amino)nicotinato de etilo (269 mg, 1,040 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  9,34 (s, 1H), 9,14 (s a, 1H), 7,97 (s, 1H), 5,04 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 4,81 (dt,  $J = 6,5; 3,4$  Hz, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,11 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,08 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 2,02 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H). CL-EM 259,0 (M+H) $^+$ .

25



30 Etapa 2: A una solución de 6-cloro-4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinato de etilo (270 mg, 1,044 mmol) en DCM (10 ml) a -40 °C, se añadió DAST (0,276 ml, 2,087 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se inactivó con solución acuosa (ac.) de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con DCM (50 ml) y se concentró, dando un sólido de color amarillo. El éster se hidrolizó en hidróxido sódico (1 N, 4,17 ml, 4,17 mmol) en un disolvente mixto de THF (2 ml) y MeOH (2 ml) a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N. El producto precipitó de la mezcla. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y éter, y se secó al vacío, dando ácido 6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotínico (189 mg, 0,812 mmol, 78 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,40 (s a, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,59-4,36 (m, 2H), 4,19-4,11 (m, 1H), 2,21 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H). CL-EM 233,0 (M+H) $^+$ .

35

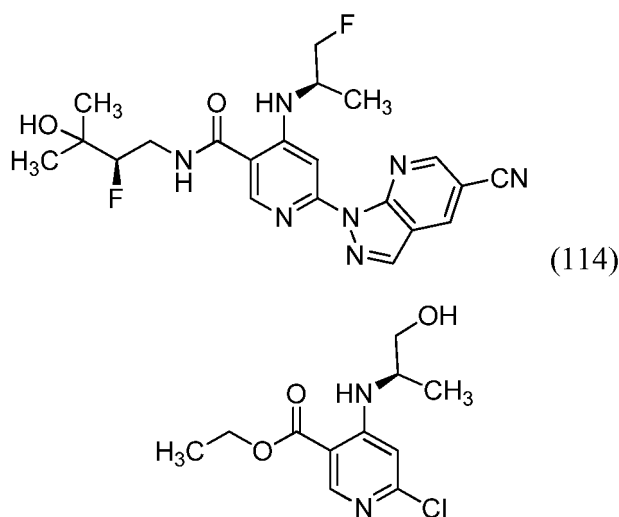


Etapa 3: A una solución de ácido 6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotínico (189 mg, 0,812 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (103 mg, 0,853 mmol), BOP (396 mg, 0,894 mmol) y DIPEA (0,301 ml, 1,706 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió agua, se extrajo mediante EtOAc, se lavó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice (EtOAc al 30 % en hexanos como eluyente), proporcionando 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (221 mg, 0,658 mmol, 81 % de rendimiento). CL-EM 336,1 (M+H)<sup>+</sup>.

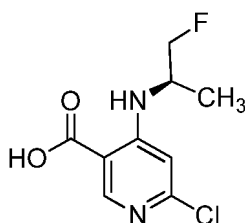
Etapa 4: A una solución de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (20 mg, 0,060 mmol) en *t*-BuOH (0,6 ml) y DMA (0,1 ml), se añadieron 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7,80 mg, 0,066 mmol), BrettPhos (0,960 mg, 1,787 μmol), precatizador de BrettPhos (1,428 mg, 1,787 μmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24,66 mg, 0,179 mmol). Se purgó el vial de la mezcla con N<sub>2</sub>, se cerró herméticamente y se calentó a 135 °C durante una hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando la mezcla diastereomérica de N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (7,3 mg, 0,016 mmol, 27,5 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,81 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,10-4,91 (m, 1H), 4,45-4,28 (m, 1H), 3,83-3,49 (m, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 1,47-1,36 (m, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). CL-EM 419,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC, Tr de 1,39 min, Condiciones E.

#### Ejemplo 114

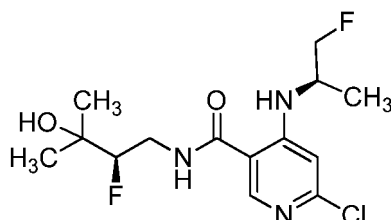
6-(5-Ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida



Etapa 1: En un vial cerrado herméticamente, una mezcla en agitación de 4,6-dicloronicotinato de etilo (400 mg, 1,818 mmol), (R)-2-aminopropan-1-ol (150 mg, 2,000 mmol) y DIPEA (0,678 ml, 3,82 mmol) en isopropanol (2 ml) se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante una columna ultrarrápida usando EtOAc al 30-60 % en hexanos, dando (R)-etil-6-cloro-4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinato (418 mg, 1,616 mmol, 89 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,34 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 5,04 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,81 (dt, *J* = 6,5; 3,4 Hz, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,11 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). CL-EM 259,0 (M+H)<sup>+</sup>.



5 Etapa 2: A una solución de (R)-etil-6-cloro-4-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinato (0,39 g, 1,508 mmol) en DCM (10 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añadió DAST (0,398 ml, 3,02 mmol). La mezcla se agitó y se calentó hasta la temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$ , se extrajo mediante DCM (30 ml), se lavó con solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, y se concentró. Al residuo, se añadieron THF (2 ml), MeOH (2 ml) y NaOH 1 N (6,03 ml, 6,03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y luego se neutralizó con HCl 1 N. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando ácido (R)-6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotínico (200 mg, 0,860 mmol, 57,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,40 (s a, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,59-4,36 (m, 2H), 4,19-4,11 (m, 1H), 2,21 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H). CL-EM (ESI) = 233,2 (M+H).



15 Etapa 3: A una solución de ácido (R)-6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotínico (40 mg, 0,172 mmol) en THF (2 ml), se añadió (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (20,83 mg, 0,172 mmol), BOP (84 mg, 0,189 mmol), DIPEA (0,063 ml, 0,361 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna ultrarrápida usando EtOAc en hexanos, dando 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (43 mg, 0,128 mmol, 74,5 % de rendimiento). CL-EM (ESI) = 416,2 (M+H); HPLC, Tr de 1,25 min, Condiciones E.

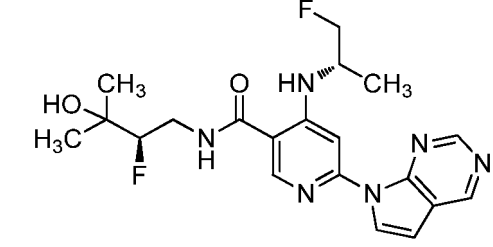
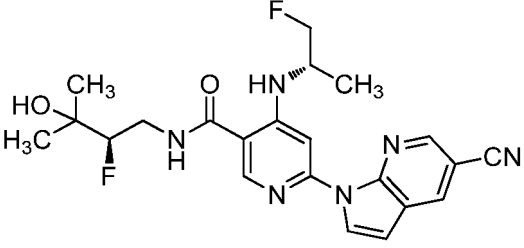
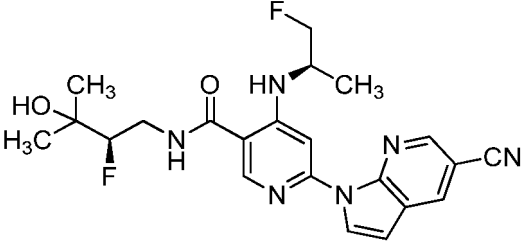
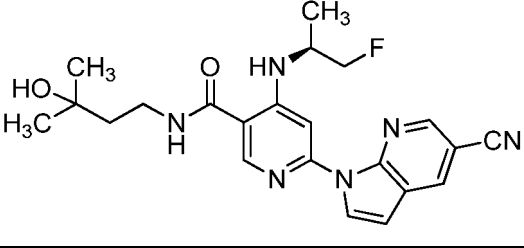
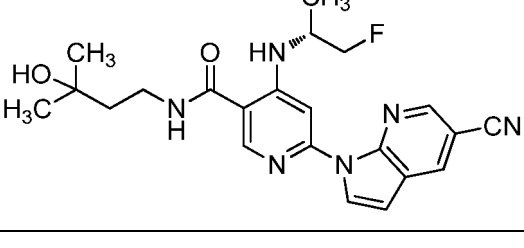
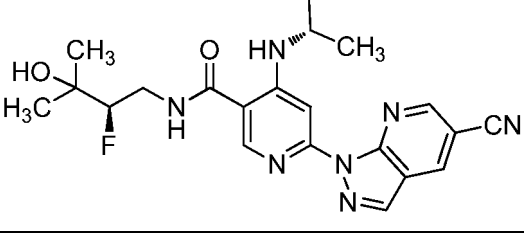
25 Etapa 4: En un vial cerrado herméticamente, una mezcla de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (20 mg, 0,060 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (9,01 mg, 0,063 mmol), óxido de 2',4',6'-trisisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina de di-*tert*-butilo ((8,88 mg, 0,018 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (8,18 mg, 8,93  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (24,70 mg, 0,179 mmol) en dioxano (1 ml) se purgó con nitrógeno, se agitó y se calentó a  $100^{\circ}\text{C}$  durante una noche. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (5,1 mg, 10,93  $\mu\text{mol}$ , 18,34 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,03 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,86 (s a, 1H), 8,83-8,78 (m, 1H), 8,63 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 1H), 5,02-4,85 (m, 2H), 4,47-4,27 (m, 1H), 3,83-3,63 (m, 1H), 1,38 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 1,33 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 1,25 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 1,17 (d,  $J = 5,7$  Hz, 9H). CL-EM (ESI) = 443,2 (M+H); HPLC, Tr de 1,27 min, Condiciones E.

35 Los Ejemplos de la Tabla 6 se prepararon usando los métodos generales para los Ejemplos 115-122 usando el material de partida y la amina apropiados.

Tabla 6

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
115		1,24	E	419,2

(continuación)

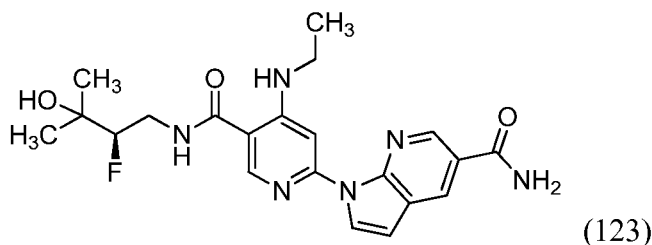
N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
116		1,29	E	419,2
117		1,56	E	443,3
118		1,56	E	443,3
119		1,65	E	425,2
120		1,57	E	425,3
121		1,32	E	444,1

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
122		6,45	B	479,4

**Ejemplo 123**

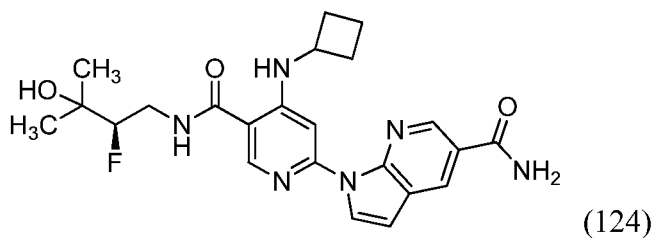
5 (R)-1-(4-(Etilamino)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida



10 A una solución agitada de (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (25 mg, 0,061 mmol) en DMSO (1 ml) a temperatura ambiente, se añadió KOH 5 M (0,061 ml, 0,305 mmol), luego peróxido de hidrógeno al 35 % (69,1 mg, 0,609 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se filtró, luego se concentró el filtrado y se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el producto (R)-1-(4-(etilamino)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (3,3 mg, 12 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,73 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,60-8,51 (m, 3H), 8,47 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,48 (s a, 1H), 6,84 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,60-6,58 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,44-4,28 (m, 1H), 3,81-3,63 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,1 Hz, 6H). CL-EM (M+H)<sup>+</sup> = 429,1. HPLC, Tr de 1,22 min, Condiciones E.

**Ejemplo 124**

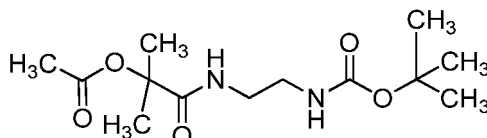
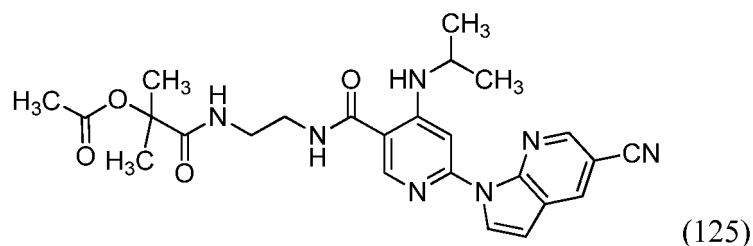
20 (R)-1-(4-(Ciclobutilamino)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida



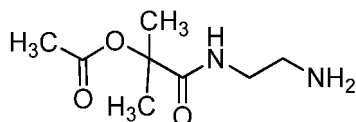
25 El Ejemplo 124 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 123 sustituyendo, donde procedía, las aminas necesarias en la síntesis. CL-EM 455,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC, Tr de 1,41 min, Condiciones E.

**Ejemplo 125**

30 Acetato de 1-((2-(6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)etil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo

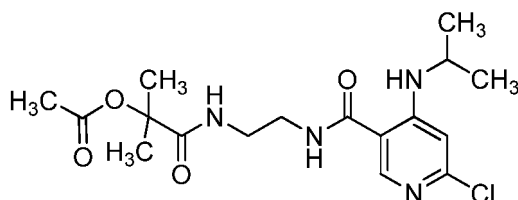


- 5 Etapa 1: A una mezcla de acetato de 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (2,0 g, 12,15 mmol) en DCM (20 ml) y TEA (3,39 ml, 24,30 mmol), se añadió (2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo ((1,95 g, 12,15 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h después se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, proporcionando acetato de 1-((2-((*tert*-butoxicarbonil) amino)etil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (2,7 g, 9,36 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,85 (s a, 1H), 4,91 (s a, 1H), 3,36 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,44 (s, 9H); CL-EM 289,4 (M+H)<sup>+</sup>.



- 15 Etapa 2: Se disolvió acetato de 1-((2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo acetato (2,5 g, 8,67 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se enfrió hasta -10 °C, y se añadió HCl (0,132 ml, 4,34 mmol, 4 N en dioxano) gota a gota. La mezcla de reacción luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó, proporcionando acetato de ((2-aminoetil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (1,5 g, 7,97 mmol, 92 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional.

20



- 25 Etapa 3: Se disolvieron ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (0,5 g, 2,329 mmol) y acetato de 1-((2-aminoetil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (0,438 g, 2,329 mmol) en DMF (10 ml), se añadieron DIPEA (2,034 ml, 11,65 mmol) y HATU (0,886 g, 2,329 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A partir de la mezcla de reacción, se retiró todo el disolvente y el producto bruto se purificó mediante ISCO (columna de sílice de 24 g, MeOH/CHCl<sub>3</sub>), obteniéndose acetato de 1-((2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)etil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (0,73 g, 81 % de rendimiento) en forma de un gel incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,29 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,49-3,32 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,41 (d, 6H, J = 8 Hz); CL-EM 385,4 (M+H)<sup>+</sup>.

30

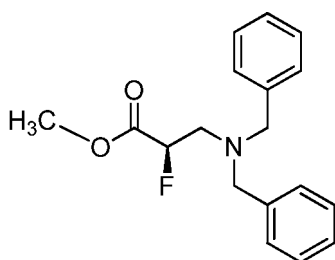
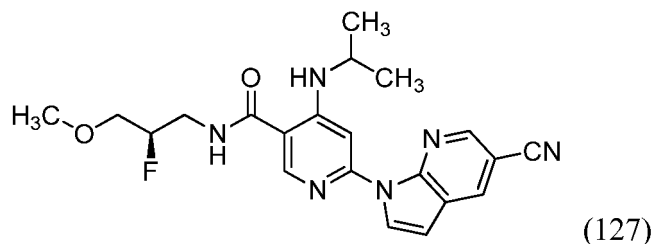
- 35 Etapa 4: Se disolvieron acetato de 1-((2-(6-Cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)etil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (0,07 g, 0,182 mmol) y 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (0,026 g, 0,182 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). A esta mezcla, se añadieron Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,019 g, 0,182 mmol) y agua (1 ml). El recipiente se purgó con N<sub>2</sub> y se añadió Xantphos (0,105 g, 0,182 mmol) seguido de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,167 g, 0,182 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 18 h, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. El producto se aisló mediante cromatografía en columna y se volvió a purificar mediante HPLC preparativa, proporcionando el producto (27 mg, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD<sub>4</sub>) δ 8,7 (s, 1H), 8,49-8,47 (m, 3H), 8,18 (s, 1H), 6,85 (s, 1H, J = 4 Hz), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,38 (d, 6H, J = 8 Hz); CL-EM 490,2 (M+H)<sup>+</sup>.

40

### Ejemplo 127



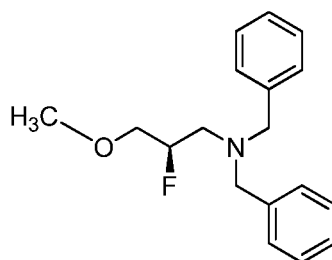
(R)-6-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-metoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



5

Etapa 1: A una solución agitada de (R)-metil 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato (1,00 g, 3,32 mmol) en THF anhidro (15 ml) a 0 °C, se añadió tetrahidroborato de litio 2 N en THF (1,659 ml, 3,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y luego se añadió solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl para la inactivación. El producto se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropan-1-ol (800 mg, 79 % de rendimiento) de un aceite incoloro. CL-EM (M+H)<sup>+</sup> = 274,3.

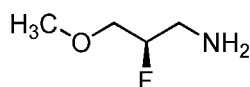
10



Etapa 2: A una solución agitada de (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropan-1-ol (400 mg, 1,463 mmol) en THF (10 ml) y DMF (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió NaH (70,2 mg, 1,756 mmol). Después de 10 min, se añadió yodometano (0,092 ml, 1,463 mmol). Después de otros 30 min se añadió más NaH (70,2 mg, 1,756 mmol). Después de otros 10 min, se volvió a añadir yodometano (0,092 ml, 1,463 mmol). Se inactivó la mezcla cuidadosamente con la adición en gotas de agua. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con LiCl al 10 % (x2), solución saturada de bicarbonato sódico (x1) y finalmente LiCl al 10 % (x1). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando (R)-N,N-dibencil-2-fluoro-3-metoxipropan-1-amina (400 mg, 86%) en forma de un aceite incoloro. CL-EM (M+H)<sup>+</sup> = 287,7.

15

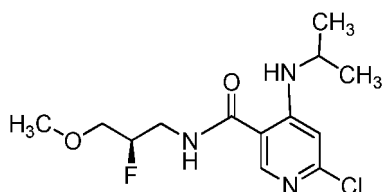
20



25

Etapa 3: En una atmósfera de nitrógeno, se cargó un bote de Parr cuidadosamente con Pd al 10 %/C (74,1 mg, 0,070 mmol) y se humedeció cuidadosamente el catalizador con metanol (10 ml). El recipiente se cargó con una solución en metanol (10 ml) de (R)-N,N-dibencil-2-fluoro-3-metoxipropan-1-amina (400 mg, 1,392 mmol), y la mezcla se desgasificó evacuando el recipiente al vacío y despresurizando con nitrógeno. La mezcla se agitó bajo hidrógeno a 344,74 kPa (50 psi) durante 4 horas. La mezcla se desgasificó como se ha descrito previamente, y la mezcla de reacción se filtró bajo nitrógeno a través de papel de filtro de fibra de vidrio. La torta de filtro se enjuagó cuidadosamente con metanol (25 ml), y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando (R)-2-fluoro-3-metoxipropan-1-amina (125 mg, 75 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro como producto.

30

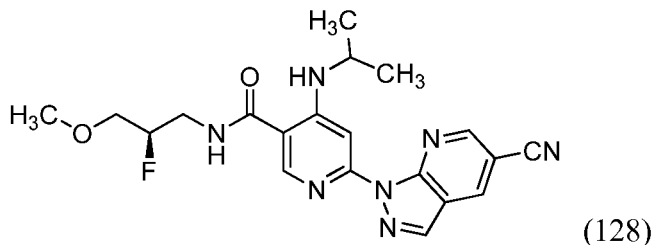


Etapa 4: A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (250 mg, 1,167 mmol), BOP (516 mg, 1,167 mmol) y TEA (0,325 ml, 2,334 mmol) en DMF (5 ml) a 25 °C, se añadió (R)-2-fluoro-3-metoxipropan-1-amina (125 mg, 1,167 mmol). Después de 20 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con LiCl al 10 % (x2), solución saturada de bicarbonato sódico (x1) y finalmente LiCl al 10 % (x1). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-metoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (300 mg, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. CL-EM (M+H)<sup>+</sup> = 304,2.

Etapa 5: Una mezcla de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-metoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (35 mg, 0,115 mmol), 1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (16,49 mg, 0,115 mmol), carbonato potásico (31,8 mg, 0,230 mmol) y *t*-BuOH/DMA 6:1 (2 ml) en un vial apto para microondas de 5 ml que contenía una barra de agitación magnética se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador de BrettPhos (4,6 mg, 0,115 mmol) y se desgasificó durante otros 5 minutos. El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó en el microondas con agitación a 145 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el producto (12 mg, 24 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 8,66 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,87-4,69 (m, 1H), 3,77 (dc, *J* = 13,0; 6,4 Hz, 1H), 3,65-3,45 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H). CL-EM (M+H)<sup>+</sup> = 411,3 para el producto. HPLC, Tr de 1,88 min, Condiciones E.

### Ejemplo 128

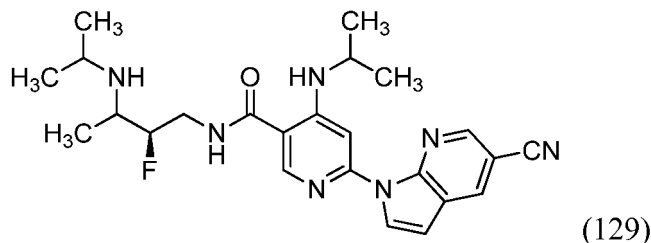
(R)-6-(5-Ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-metoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida

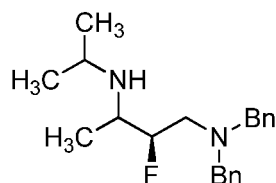


El Ejemplo 128 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 127 utilizando 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo en la etapa final. CL-EM 412,2 (M<sup>+</sup>)<sup>+</sup>, HPLC, Tr de 1,47 min, Condiciones E.

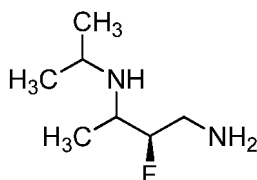
### Ejemplo 129

6-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((2R)-2-fluoro-3-(isopropilamino)butil)-4-(isopropilamino)nicotinamida

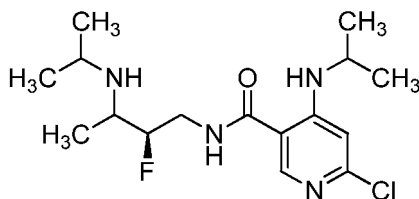




Etapa 1: A una solución de 4-(dibencilamino)-3-fluorobutan-2-ona (1,0 g, 3,50 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C, se añadió TEA (2,442 ml, 17,52 mmol). Después de 5 minutos, se añadieron propan-2-amina (1,036 g, 17,52 mmol) y TiCl<sub>4</sub> (1,159 ml, 10,51 mmol), y continuó la agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió NaCNBH<sub>4</sub> (1,10 g, 17,52 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y se volvió a agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® usando metanol y diclorometano a 1:1, y se concentró, obteniéndose un sólido de color pardo. Se añadió bicarbonato de sodio a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron, obteniéndose un líquido pardo. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando N1,N1-dibencil-2-fluoro-N3-isopropilbutano-1,3-diamina (1,06 g, 92 % de rendimiento). CL-EM 329,0 (M+H)<sup>+</sup>.



Etapa 2: A una solución de (2S)-N1,N1-dibencil-2-fluoro-N3-isopropilbutano-1,3-diamina (1,0 g, 3,04 mmol) en MeOH (30 ml), se añadieron Pd/C (0,2 g, 1,879 mmol) y PdOH<sub>2</sub> (0,2 g, 1,424 mmol). El recipiente se cargó con gas de H<sub>2</sub> y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® usando 500 ml de metanol y el filtrado se concentró, proporcionando el producto (0,42 g, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,40-5,20 (m, 1H), 3,72-3,40 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 3H), 1,31-1,21 (m, 9H).



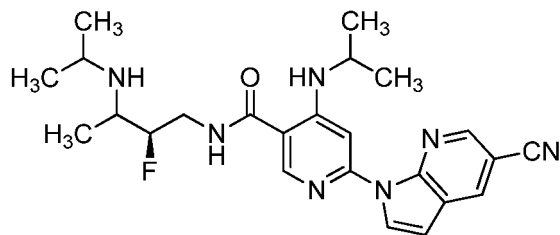
Etapa 3: A ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (0,22 g, 1,025 mmol) en DMF (5 ml), se añadieron HATU (0,585 g, 1,537 mmol), DIPEA (0,895 ml, 5,12 mmol) y (2S)-2-fluoro-N3-isopropilbutano-1,3-diamina (0,182 g, 1,230 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró, proporcionando el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando 6-cloro-N-((2R)-2-fluoro-3-(isopropilamino)butil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (0,34 g, 96 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,79-8,76 (m, 1H), 8,41-8,32 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,65-4,40 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 2,92-2,85 (m, 3H), 1,16 (d, 6H, J = 8,0 Hz), 1,07-0,93 (m, 9H); CL-EM 345,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 4: A una solución de 6-cloro-N-((2R)-2-fluoro-3-(isopropilamino)butil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (0,2 g, 0,580 mmol) y 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (0,125 g, 0,870 mmol) en 1,4 dioxano (5 ml), se añadieron Xantphos (0,168 g, 0,290 mmol) y 3 equiv. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,240 g, 1,740 mmol). La mezcla se purgó con N<sub>2</sub> y luego se añadió Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,266 g, 0,290 mmol) y se volvió a purgar durante 10 minutos. El recipiente se calentó luego a 110 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de CELITE® usando metanol y diclorometano a 1:1, y se extrajo usando HCl 1,5 N y acetato de etilo. La capa de agua se neutralizó con carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Los extractos orgánicos se filtraron y se concentraron, obteniéndose un sólido de color pardo que se purificó mediante cromatografía en columna y después HPLC preparativa, proporcionando 12 mg de la mezcla diastereomérica. Este material se separó mediante cromatografía quiral de SFC para formar el Ejemplo 129 (5 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,81-8,77 (m, 3H), 8,67 (d, 1H; J = 2,0 Hz), 8,58-8,52 (m, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,55-4,39 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,70-3,40 (m, 3H), 2,90-2,85 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, J = 8,0 Hz), 1,08-0,94 (m, 9H); CL-EM 452,0 (M+H)<sup>+</sup>.

El segundo diastereómero (3 mg) se aisló como el Ejemplo 130.

**Ejemplo 130**

6-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((2R)-2-fluoro-3-(isopropilamino)butil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



(130)

5

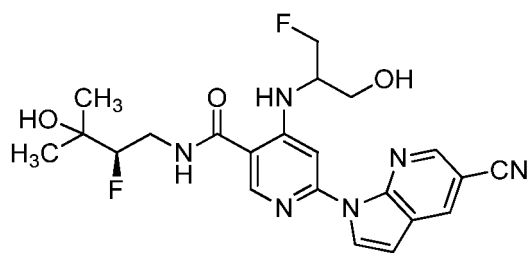
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,81-8,80 (m, 2H), 8,67 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,59-8,57 (m, 2H), 8,53-8,52 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,61-4,46 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 2,95-2,80 (m, 3H), 1,29 (d, 6H, J = 8,0 Hz), 1,07 (d, 3H, J = 8,0 Hz), 1,01 (d, 3H, J = 8,0 Hz), 0,95 (d, 3H, J = 8,0 Hz); CL-EM 452,0 (M+H)<sup>+</sup>.

10

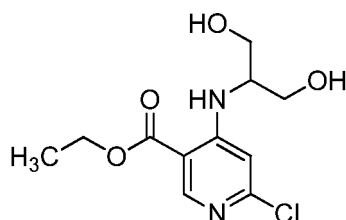
**Ejemplo 131**

6-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinamida

15



(131)

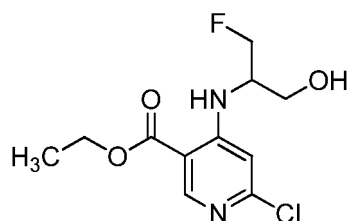


20

Etapa 1: A una solución agitada de 4,6-dicloronicotinato de etilo (6,0 g, 27,3 mmol) en DMA (100 ml), se añadieron DIPEA (23,81 ml, 136 mmol) y 2-aminopropano-1,3-diol (2,98 g, 32,7 mmol), y se calentó a 60 °C en un matraz de fondo redondo durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron juntos, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, obteniéndose el líquido de color pardo como el producto bruto necesario. El material bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice y EtOAC: Éter de pet. (70 %) como eluyente, obteniéndose el 6-cloro-4-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino)nicotinato de etilo (7,1 g, 95 % de rendimiento). CL/EM: 275,4 (M+H)<sup>+</sup>.

25

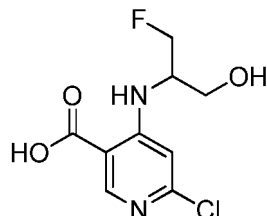
30



Etapa 2: A 6-cloro-4-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino)nicotinato de etilo (0,1 g, 0,364 mmol) en DCM (3 ml) a -78 °C, se añadió DAST (0,096 ml, 0,728 mmol) y luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió a

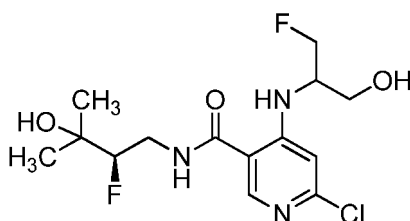
bicarbonato de sodio en agua enfriada con hielo la mezcla de reacción lentamente y después se extrajo 3 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron, obteniéndose el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando 6-cloro-4-((1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinato de etilo (0,090 g, 89 % de rendimiento). CL-EM 277,0 (M+H)<sup>+</sup>.

5



Etapa 3: A una solución de 6-cloro-4-((1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinato de etilo (0,12 g, 0,434 mmol) en EtOH (4 ml) y agua (1 ml), se añadió LiOH (0,052 g, 2,168 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se acidificó con HCl 1,5 N para precipitar el producto. Se filtraron los sólidos blancos y se lavaron, proporcionando ácido 6-cloro-4-((1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotínico (0,1 g, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM 249,4 (M+H)<sup>+</sup>.

10



15

Etapa 4: A una solución de ácido 6-cloro-4-((1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotínico (0,1 g, 0,40 mmol) en DMF (3 ml), se añadieron HATU (0,23 g, 0,60 mmol), DIPEA (0,35 ml, 2,01 mmol) y (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0,058 g, 0,48 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 (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, y después se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La solución se filtró y se concentró, obteniéndose un líquido de color pardo que se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinamida (0,13 g, 92 % de rendimiento). CL-EM 352,3 (M+H).

20

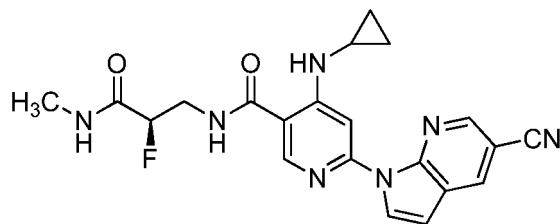
Etapa 5: A una solución de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinamida (0,15 g, 0,426 mmol) y 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (0,092 g, 0,640 mmol) en 1,4 dioxano (3 ml), se añadieron Xantphos (0,123 g, 0,213 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,177 g, 1,279 mmol). La mezcla se evacuó y se volvió a llenar con  $\text{N}_2$ , y luego se añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,195 g, 0,213 mmol). La mezcla se evacuó y se volvió a llenar de nuevo con  $\text{N}_2$  y después se calentó a 110 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de CELITE® usando metanol y diclorometano a 1:1. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna y HPLC preparativa, proporcionando 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinamida (3 mg, 1,5 % de rendimiento). CL-EM 459,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,82-8,80 (m, 1 H), 8,70-8,64 (m, 2 H), 8,54-8,53 (m, 1 H), 8,33-8,32 (m, 1 H), 8,18-8,16 (m, 1 H), 6,91-6,90 (m, 1 H), 5,23-5,19 (m, 1 H), 4,74-4,58 (m, 3 H), 3,45-3,37 (m, 4 H), 1,20-1,17 (m, 6 H).

30

35

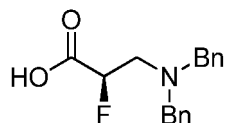
### Ejemplo 132

(R)-6-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-(metilamino)-3-oxopropil)nicotinamida

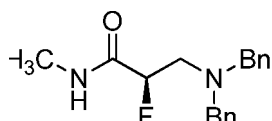


(132)

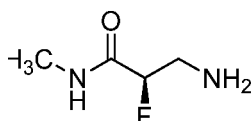
40



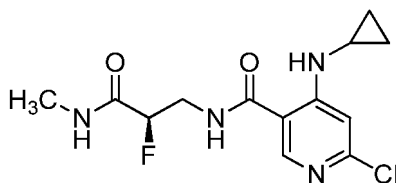
5 Etapa 1: Se recogió (R)-etil-3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato (5 g, 15,85 mmol) en etanol (15 ml), agua (3 ml) y, a esto, se añadió LiOH (1,139 g, 47,6 mmol) y se dejó agitar durante una noche. Se retiraron el etanol y el agua al vacío y la mezcla de reacción bruta se acidificó usando HCl 1,5 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y se lavó la capa de acetato de etilo con agua, se secó y se evaporó. El material bruto se purificó mediante combiflash usando MeOH al 5 % en CHCl<sub>3</sub>, proporcionando un aceite de color pardo y producto (3,5 g, 77 % de rendimiento). CL-EM 288,1 (M+H)<sup>+</sup>.



10 Etapa 2: Se recogió ácido R)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoico (0,5 g, 1,740 mmol) en DMF (2 ml) y, a esta solución, se añadió metanamina (0,054 g, 1,740 mmol) junto con HATU (0,662 g, 1,740 mmol) y DIPEA (1,216 ml, 6,96 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 h. Se retiró la DMF al vacío y el producto bruto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 10 %, se secó y se evaporó. Se purificó el sólido de color pardo bruto mediante combiflash (columna de 12 g) usando 5% MeOH en CHCl<sub>3</sub> y se usó directamente en la siguiente reacción (parte del material de partida quedó en el producto).



20 Etapa 3: A una solución de (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoro-N-metilpropanamida (800 mg, 2,66 mmol) en MeOH (5 ml), se añadieron Pd/C (142 mg, 1,332 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub> (187 mg, 1,332 mmol). La solución se hidrogenó a 1 atm de presión durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se pasó a través de un tapón corto de CELITE®. El filtrado se concentró y el producto bruto (150 mg, 47 % de rendimiento) se usó sin purificación adicional.

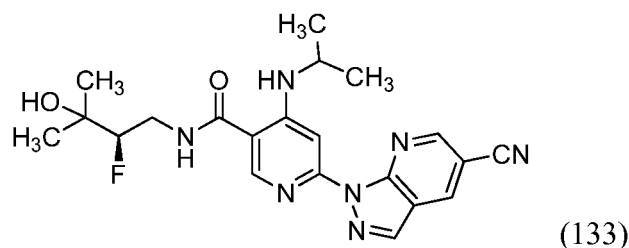


30 Etapa 4: Se recogió ácido 6-cloro-4-(ciclopropilamino)nicotínico (500 mg, 2,351 mmol) en DMF (3 ml) y, a esta solución, se añadió (R)-3-amino-2-fluoro-N-metilpropanamida (282 mg, 2,351 mmol) junto con HATU (894 mg, 2,351 mmol) y DIPEA (0,411 ml, 2,351 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La TLC indicó la ausencia of material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, se secó y se evaporó, proporcionando el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (12 g, MeOH al 5 % en CHCl<sub>3</sub>). El compuesto (340 mg, 46 % de rendimiento) se usó sin purificación adicional.

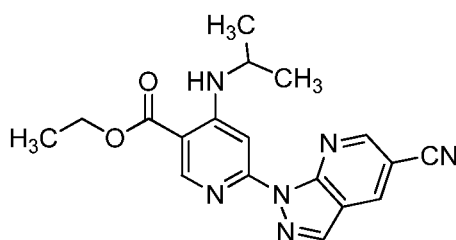
35 Etapa 5: A una solución de 1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (54,6 mg, 0,381 mmol) en dioxano (5 ml):agua (1 ml), se añadieron 1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (54,6 mg, 0,381 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (132 mg, 0,953 mmol) y Xantphos (92 mg, 0,159 mmol), y se desgasificó durante 10 min. A la mezcla de reacción, se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (116 mg, 0,127 mmol) y se volvió a desgasificar durante 10 min y después se calentó a 110 °C durante una noche en un tubo a presión. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho corto de CELITE®. El filtrado obtenido se concentró, proporcionando material bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando (R)-6-(5-ciano-1H-pirroló[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-(metilamino)-3-oxopropil)nicotinamida (8 mg, 0,018 mmol, 5,56 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,86-8,81 (m, 1 H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,61-8,56 (m, 4H), 8,24 (s a, 1H), 6,91 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,11-4,93 (m, 1 H), 3,88-3,72 (m, 1 H), 3,61-3,48 (m, 1 H), 2,69-2,59 (m, 4H), 0,98-0,92 (m, 2 H), 0,63-0,58 (m, 2 H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup> = 422,2; HPLC, Tr de 7,49 min, Condiciones B.

### Ejemplo 133

(R)-6-(5-Ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



5



10

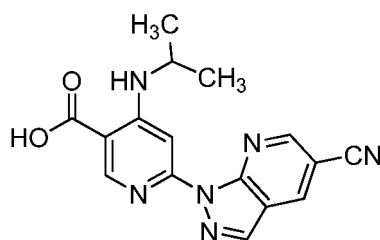
15

20

Etapa 1: Se disolvieron 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato (1 g, 4,12 mmol) y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (0,594 g, 4,12 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en un tubo a presión a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno en la mezcla de reacción. Se añadieron 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (0,525 g, 1,236 mmol) y fosfato potásico dibásico (2,153 g, 12,36 mmol), y la mezcla se desgasificó durante otros 20 min. Se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,755 g, 0,824 mmol) y prosiguió la purga de nitrógeno durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (150 ml), se filtró a través de CELITE®, y se lavó con 100 ml de EtOAc. El filtrado se concentró y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice como fase estacionaria y EtOAc: éter de petróleo (1:1) como eluyente, proporcionando el compuesto. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa, obteniéndose 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (100 mg, 6,44 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,08 (d, J = 1,5 Hz, 2 H), 9,03 (d, J = 2,0 Hz, 2 H), 8,82 (s, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1 H), 4,36 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,12-4,07 (m, 1 H), 3,92-3,83 (m, 2 H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32-1,29 (m, 6 H).

25

30



Etapa 2: A la solución de 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (0,7 g, 1,998 mmol) en etanol (2 ml) y THF (10 ml), se añadió hidróxido de litio (0,5 g) en agua (0,500 ml) a temperatura ambiente en 2 porciones (en un intervalo de 4 h). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se elevó la temperatura de la mezcla de reacción hasta 65 °C y se agitó durante 18 h. Se retiró el disolvente en exceso a presión reducida, se diluyó con agua 10 ml, se enfrió hasta 0 °C. El pH de la mezcla de reacción se ajustó usando una solución saturada de ácido cítrico (adición gota a gota) a 0 °C a pH 7. El producto precipitó de la solución, proporcionando ácido 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotínico (0,6 g, 1,861 mmol, 93 % de rendimiento) tras la filtración. CL/EM 321 (M-H).

35

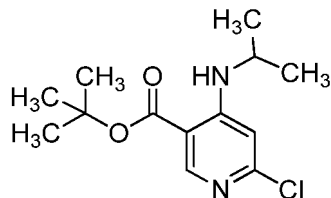
40

Etapa 3: A una solución agitada de ácido 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotínico (0,6 g, 1,861 mmol) en DMF (2 ml), se añadieron DIPEA (0,975 ml, 5,58 mmol) y HATU (1,416 g, 3,72 mmol), y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Se añadió (R)-4-Amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0,226 g, 1,861 mmol) en DMF (2 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se retiró el exceso de DMF a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % (20 ml), seguida de salmuera (20 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando el material bruto que se purificó mediante RP-HPLC, obteniéndose (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (0,3015 g, 37,7 % de rendimiento). HPLC: 99 %, Condición A: CL/EM: 426 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,05 (dd, J = 2,0; 13,6 Hz, 1H), 8,85-

8,79 (m, 1 H), 8,66-8,64 (m, 1 H), 8,60-8,55 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,47-4,29 (m, 1 H), 3,82-3,74 (m, 1 H), 1,29-1,17 (m, 6 H).

Como alternativa, el penúltimo ácido carboxílico se preparó de acuerdo con los siguientes procedimientos:

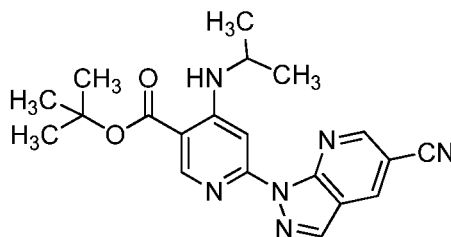
5



Etapa 1: Se calentó una suspensión de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (240 g, 1118 mmol) en tolueno (1800 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l hasta 90 °C. Se añadió di-*tert*-butil-acetal de N,N-dimetilformamida (1609 ml, 6709 mmol) en tolueno (1800 ml) lentamente durante 8-9 h. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 h. Una vez finalizadas las 12 h, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida para retirar el exceso de disolvente y obtener el material bruto. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice como fase estacionaria y EtOAc: éter de petróleo (2:8) como eluyente, proporcionando el compuesto del título, 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de *tert*-butilo (275 g, 91 % de rendimiento). CL/EM 271,0 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,59 (s, 1 H), 8,14-8,08 (m, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 3,71-3,61 (m, 1 H), 1,57 (s, 9 H), 1,28 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

10

15



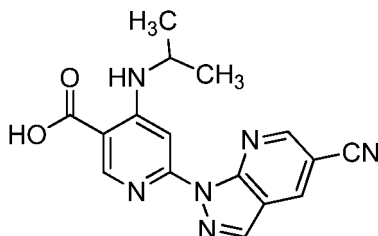
Etapa 2: Se desgasificó una solución de 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (69,2 g, 480 mmol) y 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de *tert*-butilo (130 g, 480 mmol) en 1,4-dioxano (4200 ml) en autoclave de 10 l mediante purga con gas de nitrógeno en la mezcla de reacción durante 10 min. Se añadieron Xantphos (111 g, 192 mmol) y carbonato potásico (199 g, 1440 mmol) al autoclave y se continuó la desgasificación durante otros 10 min. Se añadió bis(dibencilidina)acetona)paladio (110 g, 192 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se purgó con gas de nitrógeno gas durante otros 10 min. El autoclave se calentó luego a una presión de 10 kg a 120 °C durante 12 h. Una vez completadas las 12 horas, el autoclave se enfrió hasta la temperatura ambiente y la masa de reacción se descargó. El disolvente se eliminó al vacío. se añadieron acetato de etilo (2,5 l) y agua (2,5 l) al residuo y la mezcla resultante se filtró a través de un lecho de CELITE®. Se lavó el CELITE® con 1 x 1000 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (1 l) seguida de salmuera (0,5 l). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, proporcionando el material bruto de color verde oscuro. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y EtOAc: éter de petróleo (2:8) como eluyente, obteniéndose el compuesto deseado. Se trató el material obtenido después de la purificación con MTBE para precipitar el producto 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinato de *tert*-butilo (50 g, 27,5 %). CL/EM 379,2 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,97-8,93 (m, 2H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1 H), 8,27-8,22 (m, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 3,91-3,82 (m, 1 H), 1,61-1,52 (m, 9 H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

20

25

30

35



Etapa 3: A una solución de 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinato de *tert*-butilo (42 g, 111 mmol) en DCE (277 ml) en un tubo a presión de 1 l a temperatura ambiente, se añadió TFA (86 ml, 1110 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Una vez finalizadas las 2 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para retirar el disolvente en exceso. Se diluyó el residuo obtenido con 350 ml de agua, y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5 con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21 ml). Los sólidos se agitaron durante 10 min a temperatura ambiente, se filtraron y se lavaron con 200 ml de agua y aire seco. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice (malla

40

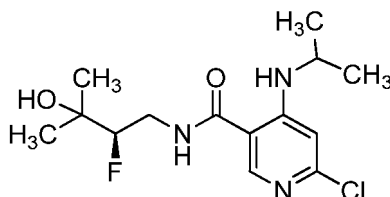
45



230-400) como fase estacionaria y MeOH:

DCM (1:9) como eluyente, proporcionando ácido 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotínico (31,05 g, 81 % de rendimiento). CL/EM 323,4 (M+H). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 13,39-13,19 (s a, 1 H), 9,05 (d,  $J$  = 19,1 Hz, 2 H), 8,80-8,64 (m, 2 H), 8,32 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1 H), 3,86-3,81 (m, 1 H), 1,30 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 6H).

Etapa 4: A una solución de (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (27,8 g, 229 mmol) en DMF (579 ml), se añadió ácido 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotínico (61,63 g, 191 mmol), seguida de DIPEA (100 ml, 574 mmol) y HATU (109 g, 287 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante un total de 60 min, luego se añadió agua (20 ml) lentamente a través de un embudo de adición. Después de la adición, la mezcla se fue enturbiando lentamente, y se dejó en agitación durante ~ 1 h, y luego se añadieron otros 20 ml de agua y se agitó durante 0,5 h para filtrar después. Los sólidos se lavaron con agua (2 x 20 ml) y se secaron sobre un filtro, dando (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (76 g, 172 mmol, 90 % de rendimiento).



En un vial de 5 ml apto para microondas, una mezcla de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (33 mg, 0,104 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (17,96 mg, 0,125 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (66,1 mg, 0,312 mmol) en dioxano (1 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. En un vial cerrado herméticamente separado, se calentó una mezcla en agitación, desgasificada, de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (4,75 mg, 5,19  $\mu\text{mol}$ ) y tetrametil-*t*-Bu XPhos (5,99 mg, 0,012 mmol) en tolueno/dioxano a 5:1 (0,1 ml) a 120 °C durante 5 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, esta solución se transfirió al vial que contenía la mezcla de reacción. El vial se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La CL-EM detecta una proporción de 3,5:1 del producto deseado y del material de partida de cloropiridina. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante otras 4 horas, punto en el que se juzgó que se había completado esencialmente mediante CL-EM. El disolvente se evaporó, y el residuo se recogió en DMF (5 ml). Los sólidos se retiraron por filtración y se enjuagaron 3 veces con DMF (1 ml), y el filtrado combinado y los enjuagues se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo a 30 ml/min con metanol/cloruro de metileno al 0-5 %. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron al vacío, proporcionando (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (27 mg, 0,063 mmol, 61,1 % de rendimiento) en forma de una película ligeramente amarilla. CL-EM 426,3 (M+H) $^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,98 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,83 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,45 (ddd,  $J$  = 49,1; 9,3; 2,4 Hz, 1H), 3,99-3,83 (m, 2H), 3,51 (ddd,  $J$  = 16,4; 14,5; 9,1 Hz, 1H), 1,37 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 6H), 1,32 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 6H).

Preparaciones de la Forma cristalina N-1

A una suspensión de 1,15 gramos of (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida en agua (18 ml), se añadió acetona (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se recogió un sólido blanco fino mediante filtración y se enjuagó con agua. Después de secarse, se obtuvieron 1,10 g (96 % de recuperación) del Ejemplo 133 en forma de un sólido cristalino de color blanco.

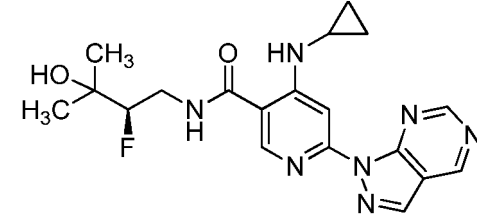
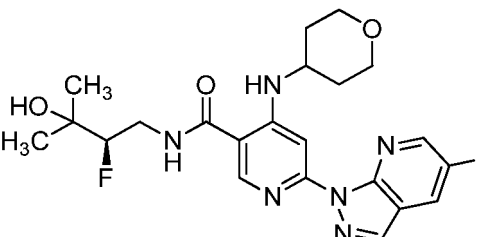
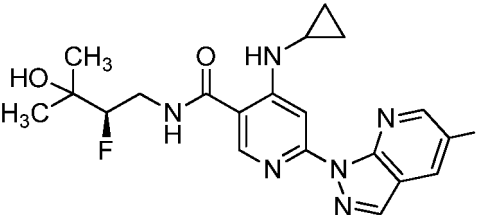
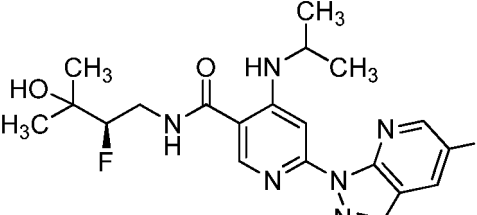
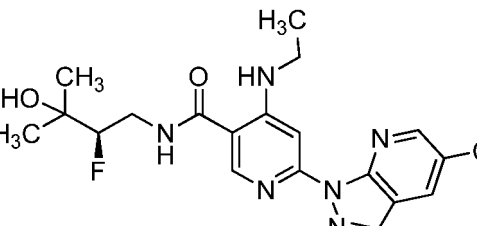
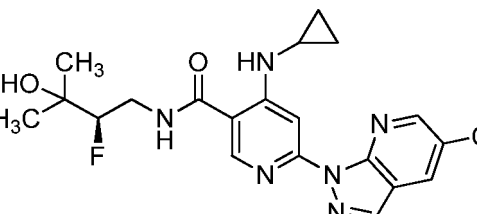
Se preparó una solución del Ejemplo 133 (50 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente (~22 a 25 °C). La solución se evaporó a sequedad a temperatura ambiente, proporcionando cristales en forma de aguja.

Preparación de la Forma cristalina N-2

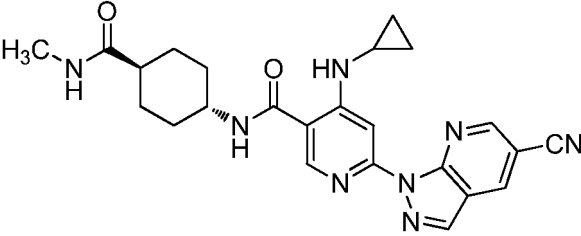
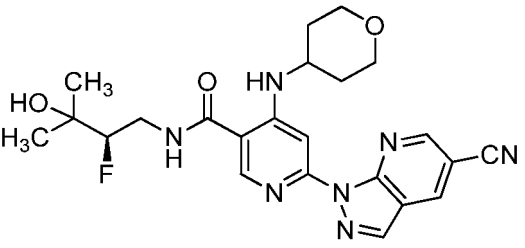
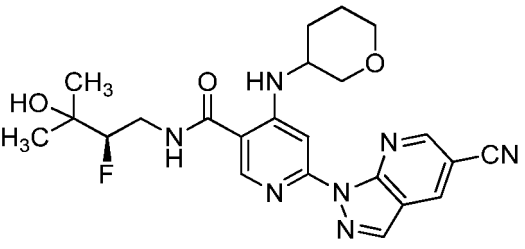
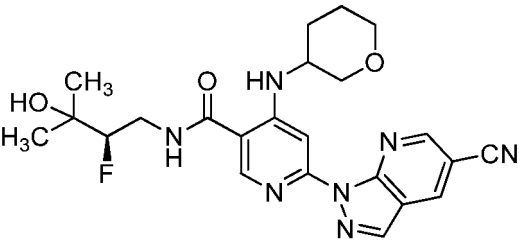
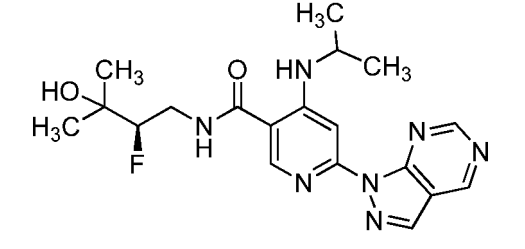
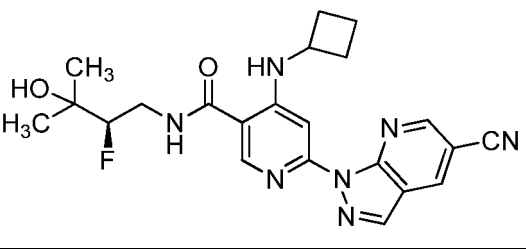
Se disolvió el Ejemplo 133 (25 mg) en 2-propanol (2,5 ml) a 60-70 °C. La solución saturada se dejó enfriar, proporcionando los cristales en forma de aguja.

Los Ejemplos de la Tabla 7 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 133 usando el material de partida y la amina apropiados.

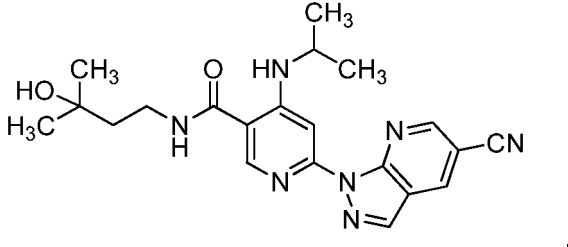
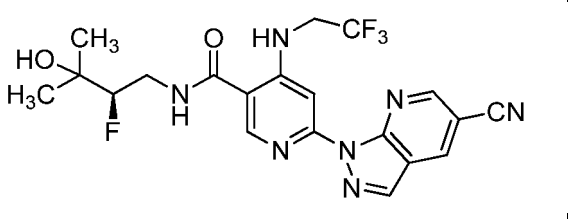
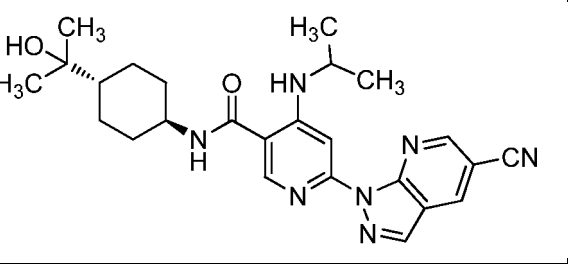
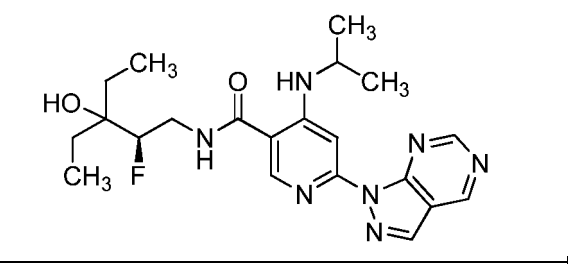
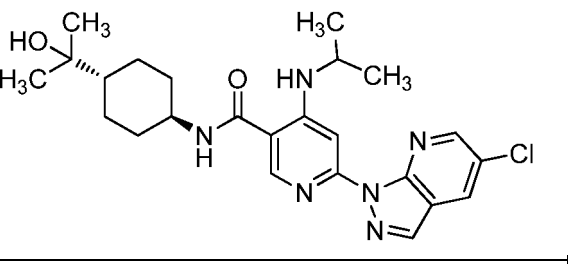
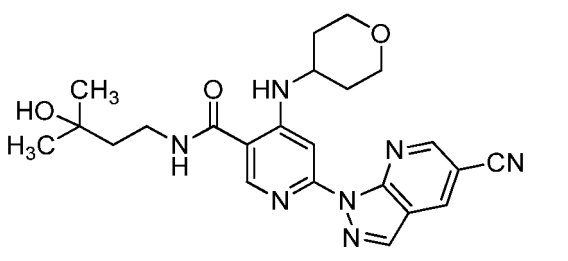
Tabla 7

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
134		10,84	B, grad. de 18 min	400,2
135		6,32	A	477,9
136		6,81	A	433,9
137		6,97	A	435,9
138		6,67	A	412,0
139		6,29	A	424,4

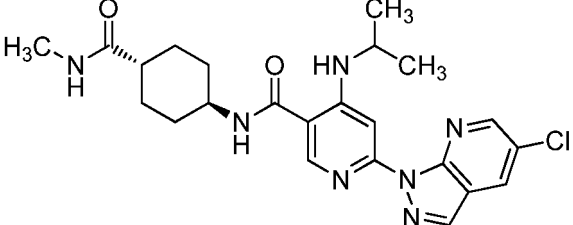
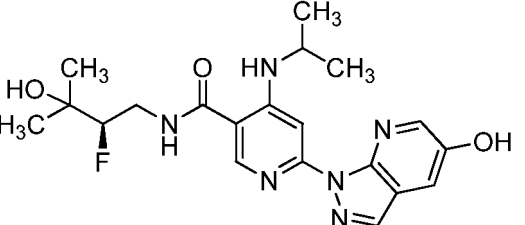
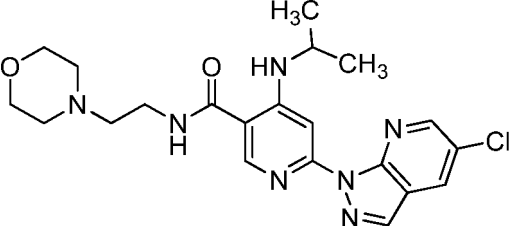
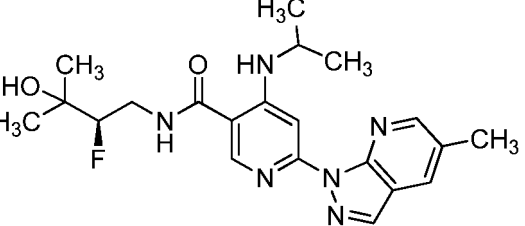
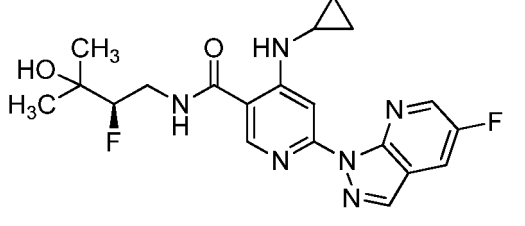
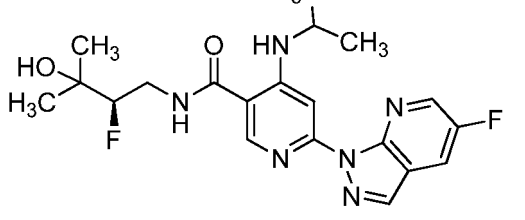
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
140		6,53	B	459,6
141		9,13	A	466,5 (M-H)
142 Diastereómero 1		9,47	A	468,5
143 Diastereómero 2		9,50	A	468,5
144		10,68	A, grad. de 18 min	402,0
145		13,42	A, grad. de 18 min	438,0

(continuación)

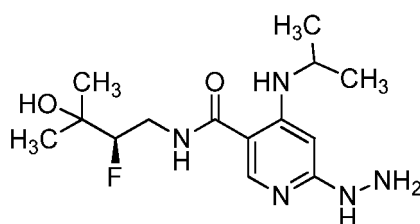
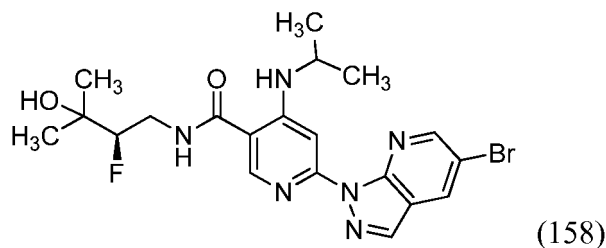
N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
146		1,44	E	408,2
147		7,50	B	465,8 (M+)
148		7,83	B	462,0
149		6,63	A	430,0
150		7,09	A	471,2 (M+)
151		1,21	E	450,2

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
152		6,11	A	470,2 (M+)
153		1,05	D	418,0
154		1,52	C	444,0
155		1,49	C	415,0
156		1,09	D	417,0
157		1,16	D	419,0

Ejemplo 158

(R)-6-(5-Bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



5

Etapa 1: Se calentaron (R)-6-Cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (100 mg, 0,315 mmol) e hidrato de hidrazina (3 ml, 0,315 mmol) a 120 °C durante 2 horas en un matraz de fondo redondo. La TLC indicó el consumo de todo el material de partida y la mezcla se concentró con tolueno (x2). El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

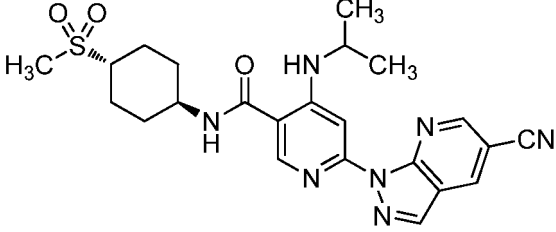
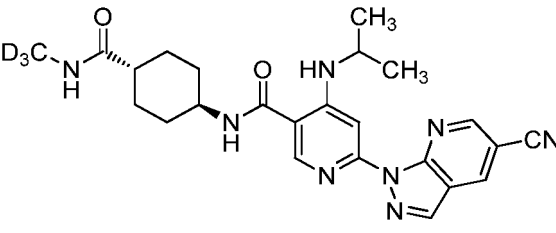
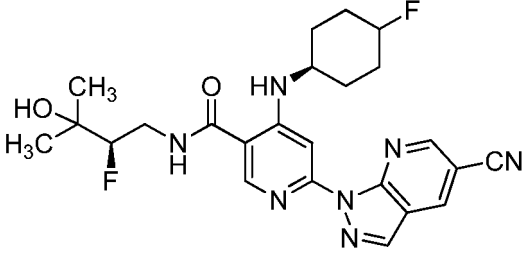
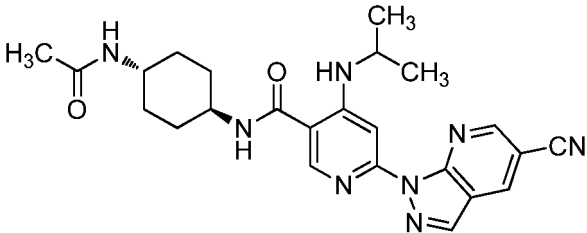
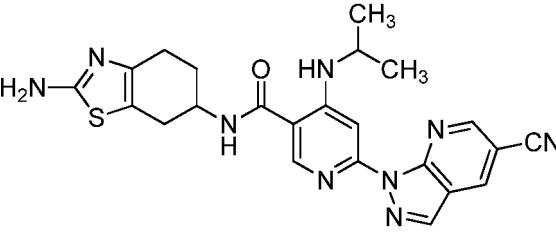
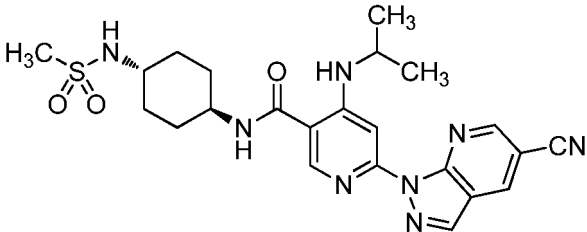
Etapa 2: A una solución agitada de (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-hidrazinil-4-(isopropilamino)nicotinamida (50 mg, 0,160 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), se añadieron 5-bromo-2-fluoronicotinaldehído (32,5 mg, 0,160 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (44,1 mg, 0,319 mmol) y CuI (3,04 mg, 0,016 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 13 horas en un tubo cerrado herméticamente, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el producto se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el producto deseado (10 mg, 13 % de rendimiento). CL-EM 479,0 (M<sup>+</sup>).

Los Ejemplos de la Tabla 8 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 133 usando el material de partida y la amina apropiados.

Tabla 8

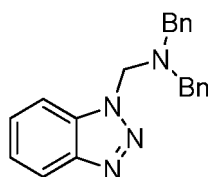
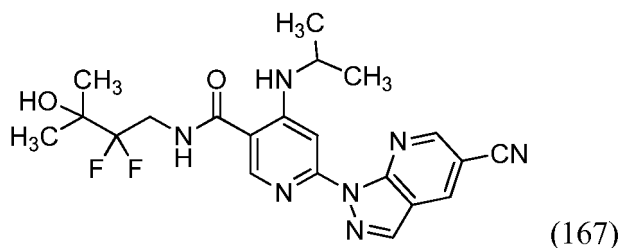
N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
159		1,00	C	482,0
160		1,31	E	461,3

(continuación)

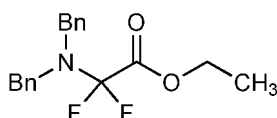
N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
161		1,48	E	482,1
162		1,31	E	464,3
163		1,41	C	484,2
164		1,35	E	461,3
165		1,41	E	474,2
166		1,51	E	497,3

**Ejemplo 167**

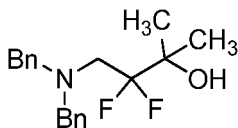
5 6-(5-Ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



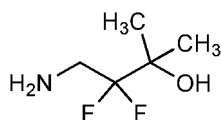
5 Etapa 1: A una solución agitada de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (2 g, 16,79 mmol) en MeOH (28 ml), se añadió dibencilamina (17,6 ml, 16,79 mmol) y formaldehído (8,1 ml, 16,79 mmol). Se homogenizó la mezcla de reacción mediante la adición de Et<sub>2</sub>O (10 ml) a la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante 18 h. Después de un período de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 ml), seguida de solución de salmuera. Se formó un sólido de color blanco durante el lavado con salmuera que se filtró. El residuo se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó a alto vacío, obteniéndose el producto deseado, N-((1H benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)-N-bencil-1-fenilmetanamina (4,9 g, 90 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ = 8,11 (td, J = 1,1; 8,1 Hz, 1 H), 7,46-7,36 (m, 10 H), 7,34-7,25 (m, 2 H), 7,24-7,20 (m, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 3,82 (s, 4 H).



15 Etapa 2: A una suspensión agitada de polvo de cinc (0,795 g, 12,18 mmol) en THF (20 ml), se añadió TMSCl (0,662 g, 6,09 mmol), seguido de 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,360 g, 6,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se añadió una solución de N-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)-N-bencil-1-fenilmetanamina (2 g, 6,09 mmol) en THF (20 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (dos veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice como fase estacionaria y EtOAc: éter de petróleo (0-10 %) como eluyente, obteniéndose 3-(dibencilamino)-2,2-difluoropropanoato de etilo (1,8 g, 94,6 % de rendimiento). CL/EM: 334,6 (M+H).



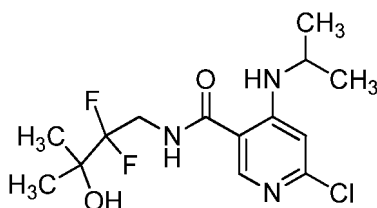
30 Etapa 3: A una solución de 3-(dibencilamino)-2,2-difluoropropanoato de etilo (5,5 g, 16,50 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C, se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico) (16,50 ml, 49,5 mmol) gota a gota. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando 4-(dibencilamino)-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol (5 g, 90 % de rendimiento). CL/EM: 320,2 (M+H).



40 Etapa 4: A una solución de 4-(dibencilamino)-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol (5 g, 15,65 mmol) en MeOH (50 ml), se añadieron Pd/C ((2,5 g, 23,49 mmol) y PdOH<sub>2</sub> (2,5 g, 15,65 mmol) y luego se hidrogenaron a 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 corto de CELITE®. El filtrado



se concentró, proporcionando 4-amino-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol (2 g, 91 % de rendimiento). El producto se usó sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ = 3,14 (t, J = 16,3 Hz, 2 H), 1,30 (t, J = 1,1 Hz, 6 H).

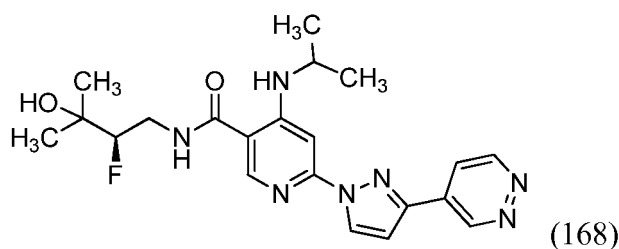


5 Etapa 5: A una solución de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (1 g, 4,66 mmol) en DMF (10 ml), DIPEA (2,441 ml, 13,98 mmol), se añadieron HATU (1,771 g, 4,66 mmol) y 4-amino-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol (0,778 g, 5,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las  
10 capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El filtrado se concentró, proporcionando 6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-etilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (1 g, 60 % de rendimiento). CL/EM 336,2 (M+H).

15 Etapa 6: Se disolvieron 6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (0,15 g, 0,447 mmol) y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (0,064 g, 0,447 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en un tubo a presión a temperatura ambiente. Se añadieron Xantphos (0,258 g, 0,447 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,142 g, 1,340 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,205 g, 0,223 mmol) a la mezcla de reacción y se siguió purgando durante otros 5 min. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C  
20 durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con MeOH:DCM al 15 % (150 ml) y se filtró a través de CELITE®. Se lavó el CELITE® con MeOH:DCM al 15 % (50 ml) y el filtrado se concentró, proporcionando el material bruto. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice como fase estacionaria y Me-OH/CHCl<sub>3</sub> al 5-6 % como eluyente, proporcionando el compuesto. El material obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa. CL/EM 444,4 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC 7,322 min, Condición A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,09-9,03 (m, 2 H), 8,89-8,85 (m, 1 H), 8,67 (d, J = 10,5 Hz, 2 H), 8,58-8,53 (m, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 5,41 (s a, 1 H), 3,92 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,29-1,22 (m, 12 H)

### 25 Ejemplo 168

(R)-N-(2-Fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(3-(piridazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida



30 Etapa 1: En un vial de vidrio de paredes gruesas, una mezcla de bromhidrato de 4-bromopiridazina (156 mg, 0,650 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (422 mg, 1,301 mmol) (preparado mediante el método de Rault *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 47:4665-4669 (2006)), fosfato  
35 potásico 0,5 M (ac.) desgasificado (5,20 ml, 2,60 mmol) y THF (5 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió precatalizador de XPhos, segunda generación (CAS n.º 0584-14-5) (51,2 mg, 0,065 mmol), y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas, punto en el que se juzgó que se había completado mediante CL-EM. Se evaporó el THF con una corriente de nitrógeno y se extrajo la mezcla acuosa tres veces con éter dietílico (5 ml). Las  
40 fases de éter combinadas se lavaron una vez con solución saturada de carbonato de sodio y una vez con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo a 40 ml/min con acetato de etilo/hexanos al 15-95 %. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron al vacío, produciendo 4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)piridazina (123 mg, 0,445 mmol, 68,4 % de rendimiento) en forma de un aceite  
45 incoloro. CL-EM = 276,5 (M+H)<sup>+</sup>.

50 Etapa 2: Una solución de 4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)piridazina (123 mg, 0,445 mmol) en diclorometano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, en ese momento, la CL-EM consideró que la mezcla de reacción estaba completa basándose en el consumo completo del material de partida, y un solo máximo de producto con m/z = 177. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se concentró dos veces a partir de diclorometano para eliminar el TFA residual. El residuo se agitó en solución saturada de bicarbonato sódico (1,5 ml) durante

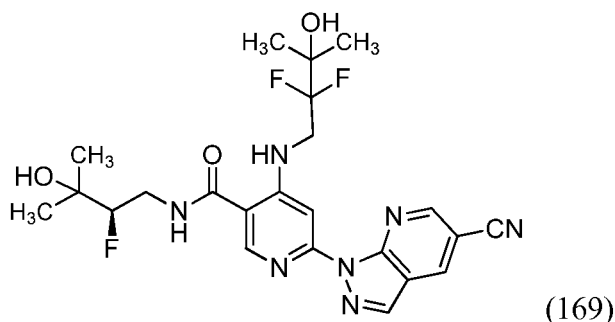
5 minutos, luego la mezcla turbia se extrajo 4 veces con acetato de etilo (3 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico (3 ml) y el polvo de color ámbar resultante se recogió mediante filtración, se enjuagó dos veces con éter dietílico (0,5 ml) y se secó al vacío, produciendo 42 mg de polvo de color ámbar. La CL-EM de este material detectó  $m/z = 177,0$ , que coincidió con (3-(piridazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)metanol, procedente de la descomposición parcial del grupo protector SEM. En un vial de aprox. 7,4 ml (2 dracmas líquidas), se suspendió el polvo en etanol (1 ml), y la mezcla se trató con HCl 5 M en agua (0,445 ml, 2,225 mmol) (5 equiv.). El vial se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trató cuidadosamente con bicarbonato de sodio saturado (1 ml). La mezcla turbia se agitó durante 10 minutos, luego se extrajo 4 veces con acetato de etilo (2 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, produciendo 4-(1H-pirazol-3-il)piridazina (29 mg, 0,198 mmol, 44,6 % de rendimiento). CL-EM = 147,3 (M+H)<sup>+</sup>.

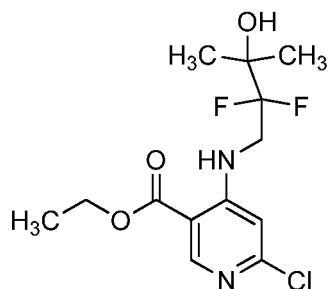
Etapa 3: En un vial de 2 ml apto para microondas, una mezcla de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (46,8 mg, 0,193 mmol), 4-(1H-pirazol-3-il)piridazina (31 mg, 0,212 mmol) y NaOtBu (37,1 mg, 0,386 mmol) en tolueno (1 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador de tBu XPhos, primera generación (CAS n.º 2811-12-8) (13,24 mg, 0,019 mmol) y se desgasificó durante otros 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se calentó con agitación a 150 °C durante 20 minutos, punto en el que se juzgó que se había completado mediante CL-EM. Se evaporó el tolueno, y el residuo se recogió en metanol/agua a 1:1 (2 ml). La mezcla se trató con LiOH (6,93 mg, 0,289 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, calentando ocasionalmente de manera suave con una pistola térmica. La CL-EM mostró que la reacción se había completado esencialmente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se concentró dos veces a partir de isopropanol y se secó al vacío, proporcionando 4-(isopropilamino)-6-(3-(piridazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de litio en forma de un sólido de color pardo que se usó tal cual en la siguiente etapa. CL-EM = 325,2 (M+H)<sup>+</sup> del ácido carboxílico protonado.

Etapa 4: Se trató una mezcla en agitación de (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (46,0 mg, 0,380 mmol), 4-(isopropilamino)-6-(3-(piridazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de sodio (65,8 mg, 0,19 mmol) y TEA (0,053 ml, 0,380 mmol) con BOP (126 mg, 0,285 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, en ese punto, la CL-EM juzgó que se había completado basándose en el consumo completo del nicotinato inicial. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: 0-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 0 minutos al 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Se combinaron las fracciones que contenía el producto deseado y se secaron mediante evaporación centrífuga, produciendo (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(3-(piridazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (21 mg, 0,045 mmol, 23,53 % de rendimiento), 98264-072-01. CL-EM = 428,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC, Tr = 1,32 min, Condiciones E. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,88 (s, 1H), 9,35 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,85-8,76 (m, 2H), 8,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 5,5; 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,45-4,28 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 6H). Cabe señalar que un protón de la cadena lateral de fluoroalquilo y el protón isopropilmetilo están oscurecidos por la señal de agua a 3,7-3,3 ppm en este espectro.

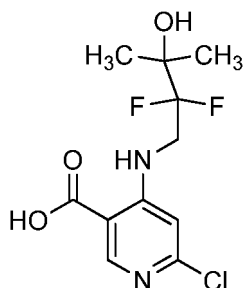
### Ejemplo 169

(R)-6-(5-Ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida

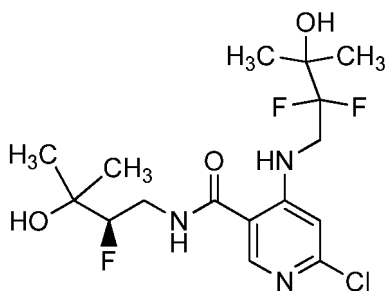




5 Etapa 1: A una solución agitada de 4,6-dicloronicotinato de etilo (0,5 g, 2,272 mmol) y 4-amino-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol (0,379 g, 2,73 mmol) en DMA (2 ml), se añadió DIPEA (1,191 ml, 6,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (12 g, EtOAc al 40 %: éter de petróleo). Se obtuvo 6-cloro-4-((2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)nicotinato de etilo (0,7 g, 95 % de rendimiento). CL/EM 323,2 (M+H).



10 Etapa 2: A una solución de 6-cloro-4-((2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)nicotinato de etilo (0,3 g, 0,930 mmol) en etanol (5 ml) y agua (2 ml), se añadió hidróxido de litio (0,067 g, 2,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró por completo a sequedad y el residuo se acidificó con solución de HCl 1,5 N a pH 4-5. El sólido resultante se filtró, proporcionando ácido 6-cloro-4-((2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)nicotínico (0,25 g, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. CL/EM 295 (M+H).



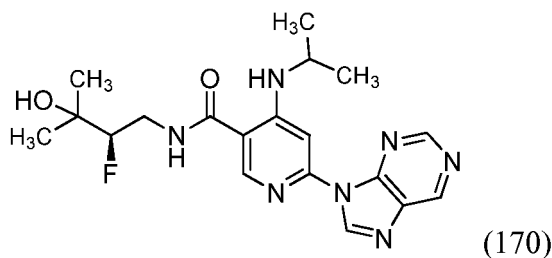
20 Etapa 3: A una solución de ácido 6-cloro-4-((2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil) amino)nicotínico (0,4 g, 1,357 mmol) en DMF (5 ml), se añadieron DIPEA (0,711 ml, 4,07 mmol), HATU (0,516 g, 1,357 mmol) y (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0,197 g, 1,629 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Los extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (24 g, EtOAc al 80 %: éter de petróleo). El compuesto, (R)-6-cloro-4-((2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (180 mg, 32,7 % de rendimiento) se aisló en forma de un aceite de color pardo claro. CL/EM 398,2 (M+H).

30 Etapa 4: Una mezcla de 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (36,2 mg, 0,251 mmol) en dioxano (10 ml) en un tubo a presión a temperatura ambiente se desgasificó mediante burbujeo de gas de nitrógeno en la mezcla de reacción durante 5 min. Se añadieron Xantphos (29,1 mg, 0,050 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (104 mg, 0,754 mmol) a la mezcla de reacción, y se desgasificó durante otros 5 min. Se añadió (R)-6-cloro-4-((2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil) amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (100 mg, 0,251 mmol) a la mezcla de reacción, y se desgasificó durante otros 5 min.  
35 Se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (46,0 mg, 0,050 mmol) a la mezcla de reacción y continuó la purga durante otros 5 min. Se elevó la temperatura de la mezcla de reacción hasta 100 °C y se agitó durante 18 h en condiciones de encierro. La mezcla

de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con MeOH:DCM al 15 % (150 ml) y se filtró a través de CELITE®. Se lavó el CELITE® con MeOH:DCM al 15 % (50 ml) y el filtrado se concentró, proporcionando el material bruto. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa. CL/EM 506,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC 7,322 min, Condición F. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ = 8,98 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,61-8,54 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 4,55-4,38 (m, 1 H), 4,03 (t, J = 16,1 Hz, 4 H), 3,51 (d, J = 1,5 Hz, 2 H), 1,42-1,38 (m, 6 H), 1,32 (d, J = 2,0 Hz, 6H).

### Ejemplo 170

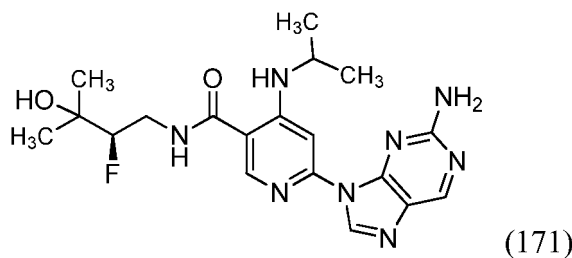
(R)-N-(2-Fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(9H-purin-9-il)nicotinamida



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida y purina mediante las condiciones usadas en el Ejemplo 1. La CL-EM detecta *m/z* = 401,6 (M<sup>+</sup>). HPLC, Tr = 1,17, método F. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,32 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,85 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,89 (s a, 1H), 4,50-4,27 (ddd, J = 1,5; 9,9; 49,4 Hz, 1H), 3,89-3,64 (m, 2H), 1,31 (d, J = 5,9 Hz, 6H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

### Ejemplo 171

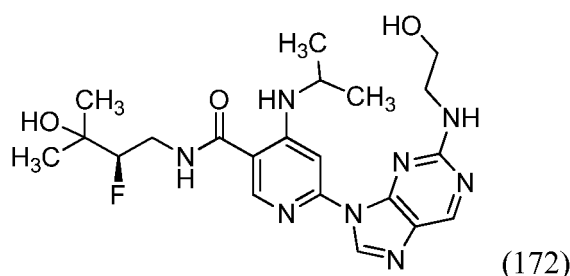
(R)-6-(2-Amino-9H-purin-9-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



En un vial de 5 ml apto para microondas, una mezcla de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (35 mg, 0,110 mmol), 7H-purin-2-amina (22,32 mg, 0,165 mmol) y ácido fosfórico en polvo, sal de potasio (58,4 mg, 0,275 mmol) en tolueno (1 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con (2',4',6'-trisisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina de di-*tert*-butilo (21,18 mg, 0,044 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10,09 mg, 0,011 mmol), y se desgasificó durante otros 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se calentó con agitación a 100 °C durante 18 horas, punto en el que se juzgó que se había completado la mezcla de reacción mediante CL-EM. Se evaporó el tolueno, y el residuo se recogió en DMF (2 ml). La solución se filtró y se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 μm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se secaron mediante evaporación centrífuga, produciendo (R)-6-(2-amino-9H-purin-9-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (14 mg, 29 % de rendimiento). CL-EM = 417,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC, Tr = 1,13 min, Condiciones E. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,82-8,75 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,64 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,79 (s a, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,44-4,29 (m, 1H), 3,90 (dc, J = 12,9; 6,4 Hz, 1H), 3,79-3,65 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

### Ejemplo 172

(R)-N-(2-Fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((2-hidroxi)etil)amino)-9H-purin-9-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida

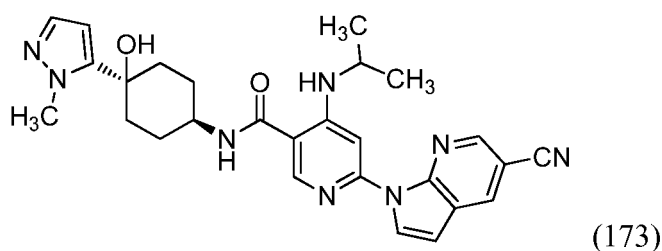


5 Etapa 1: En un vial cerrado herméticamente, se calentó una mezcla en agitación de 2-cloro-9H-purina (69 mg, 0,446 mmol) y 2-aminoetanol (0,243 ml, 4,02 mmol) en etanol (0,75 ml) a 160 °C durante 1 hora, punto en el que se juzgó que se había completado la mezcla de reacción mediante CL-EM. Se evaporó el etanol, y el residuo se cromatografió mediante MPLC sobre columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo a 30 ml/min con un gradiente de metanol/cloruro de metileno del 5 % al 15 % sobre 12 volúmenes de columna, luego con metanol/cloruro de metileno al 15 % para completar la elución del producto principal. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron al vacío, proporcionando 2-((9H-purin-2-il)amino)etanol (43 mg, 0,240 mmol, 53,8 % de rendimiento).  
 10 CL-EM  $m/z$  = 180 (M+H)<sup>+</sup>.

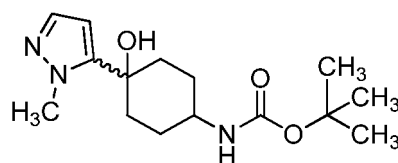
15 Etapa 2: En un vial de 5 ml apto para microondas, una mezcla de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (30 mg, 0,094 mmol), 2-((9H-purin-2-il)amino)etanol (20,30 mg, 0,113 mmol) y ácido fosfórico en polvo, sal de potasio (40,1 mg, 0,189 mmol) en tolueno (0,5 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con (2',4',6'-triiisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina de di-terc-butilo (9,08 mg, 0,019 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,32 mg, 4,72 μmol), y se desgasificó durante otros 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se calentó con agitación a 110 °C durante 6 horas, punto en el que se juzgó que se había completado mediante CL-EM. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se recogió en DMF (2 ml). El producto se aisló de la solución mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 5-50 % de B durante 25 minutos, después una parada de 10 minutos al 50 % de B; Flujo: 25 ml/min. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se secaron mediante evaporación centrífuga, produciendo (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((2-hidroxi)etil)amino)-9H-purin-9-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (24 mg, 0,052 mmol, 55,2 % de rendimiento). CL-EM  
 25  $m/z$  = 461,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC, Tr = 1,18 min, Condiciones E. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,82 (s, 1H), 8,78 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,66 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,33 (s a, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,77 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,44-4,28 (m, 1H), 3,84 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,78-3,64 (m, 1H), 3,61 (c, J = 5,7 Hz, 2H), 3,51-3,45 (m, 3H, máximos parcialmente oscurecidos por el máximo acuoso), 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,17 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

### 30 Ejemplo 173

6-(5-Ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida

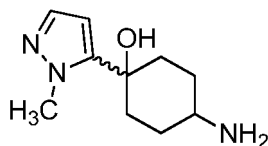


35

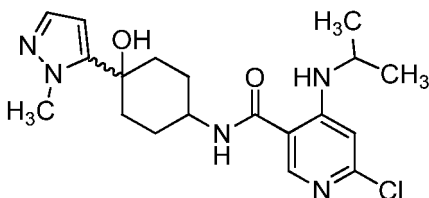


40 Etapa 1: Se enfrió una solución de 1-metil-1H-pirazol (1,012 ml, 12,18 mmol) en THF (50 ml) hasta -78 °C y se añadió n-BuLi (4,87 ml, 12,18 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió una solución de (4-oxociclohexil)carbamato de *terc*-butilo (1,299 g, 6,09 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se trató mediante inactivación con agua, la

5 evaporación de THF, la adición de EtOAc y el lavado del producto con agua (x2). La capa orgánica se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío, produciendo 1,061 g de un aceite viscoso de color amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando una mezcla de isómeros *cis* y *trans* (0,85 g, 46 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,40-7,33 (m, 1H), 6,24-6,00 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,48 (s a, 1H), 4,12-4,00 (m, 3H), 2,23-1,80 (m, 6H), 1,73-1,59 (m, 2H), 1,50-1,43 (m, 9H). Cabe señalar que hay dos conjuntos de máximos de vinilo en una proporción de 3:1 que designa la proporción de productos *trans/cis*.



10 Etapa 2: Se disolvió (4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,85 g, 2,88 mmol) en DCM (20 ml) y, a esta solución, se añadió HCl (4 N en dioxano) (7,19 ml, 28,8 mmol). Los contenidos se agitaron a temperatura ambiente. La reacción parecía precipitarse y se añadió más MeOH para ayudar a que el producto fuera más soluble. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se evaporó del cloruro de metileno 3 veces para retirar las trazas de HCl. El sólido así obtenido se secó al vacío interior, proporcionando 0,75 g de un sólido de color amarillo claro que se usó sin purificación adicional: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31-8,14 (m, 3H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 15 6,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,82 (s a, 5H).

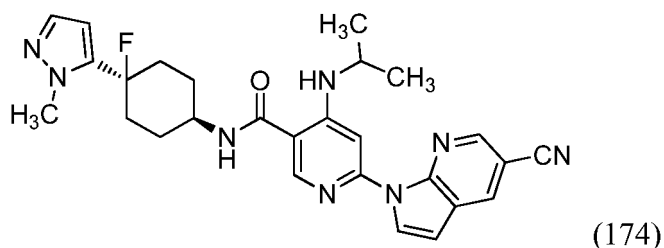


20 Etapa 3: Un 4-amino-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol, HCl (200 mg, 0,863 mmol), ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (185 mg, 0,863 mmol), base de Hunig (0,754 ml, 4,32 mmol) y PyBOP (898 mg, 1,726 mmol) se mezclaron y se agitaron en DMF (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH 1 N, y se añadió EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se enjuagó con NaOH 1 N (x2) y salmuera (x1), se secaron (sulfato sódico), y el disolvente se retiró al vacío, produciendo 1,25 g de un sólido oleoso de color pardo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando 245 mg (69 % de rendimiento) of una mezcla de proporción 4-5:1 de isómeros *trans* con respecto a *cis*. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,42-8,25 (m, 2H), 7,33-7,19 (m, 1H), 6,74-6,61 (m, 1H), 6,25-6,02 (m, 1H), 5,22-5,08 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 3H), 3,88-3,69 (m, 2H), 2,11-1,60 (m, 7H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 5H), 1,09-1,09 (m, 1H).

30 Etapa 4: Una mezcla de 6-cloro-N-(4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (40 mg, 0,102 mmol), 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (29,2 mg, 0,204 mmol), carbonato potásico (56,4 mg, 0,408 mmol) y *t*-BuOH/DMA a 6:1 (1,5 ml) se mezcló en un vial apto para microondas de 5 ml que contenía una barra de agitación magnética y se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador de BrettPhos (4,08 mg, 5,10 μmol) y se desgasificó durante otros 5 minutos. El vial se cerró herméticamente y la reacción se calentó en el microondas con agitación a 145 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con DMF, se filtró, se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el producto de isómero *trans* (17,5 mg, 33 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,81 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,65-8,59 (m, 2H), 8,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,89 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,88-3,71 (m, 2H), 2,05 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 4H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 7H); CL-EM 499,3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC, Tr de 2,10 min, Condiciones E. El producto de isómero *cis* se obtuvo en 8 % de rendimiento.

#### 45 Ejemplo 174

6-(5-Ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-y1)-N-((1s,4s)-4-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



A una suspensión de 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (8,3 mg, 0,017 mmol) en DCM seco (0,5 ml) a -0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se añadió DAST (4,40 µl, 0,033 mmol). La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 0,5 h. Se añadió más DAST (4,40 µl, 0,033 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa 1 M de NaOH. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, produciendo 10,6 mg de un sólido de color amarillo claro. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando 2,1 mg (23 % de rendimiento) del producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,60-8,55 (m, 2H), 8,52 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,89 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,99-3,87 (m, 4H), 3,83-3,72 (m, 1H), 2,30 (s a, 2H), 2,08-1,71 (m, 6H), 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 6H); CL-EM 501,4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC, Tr de 1,71 min, Condiciones E.

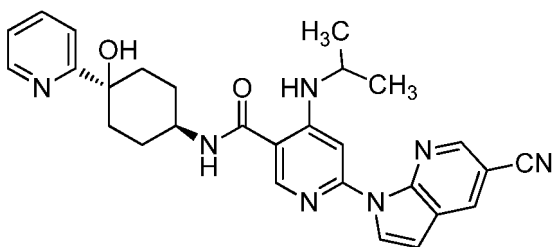
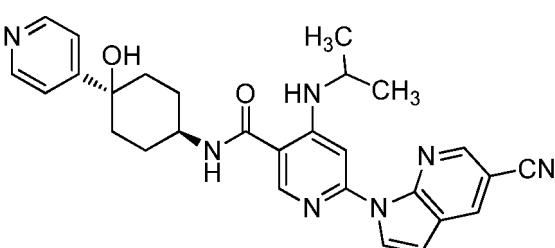
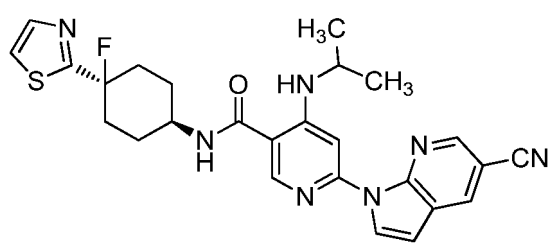
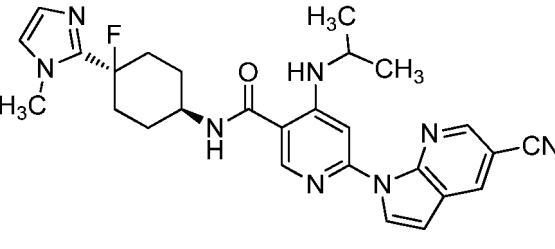
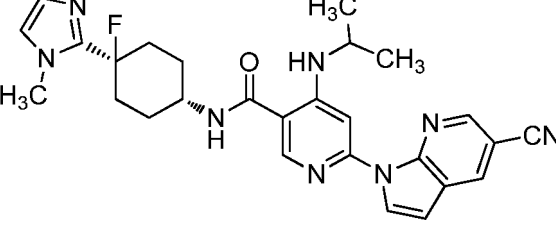
También se aislaron fracciones de HPLC que contenían el isómero *cis* en un 20 % de rendimiento.

Los Ejemplos de la Tabla 9 se prepararon usando los métodos descritos para los Ejemplos 173 y 174 usando el material de partida y la amina apropiados.

Tabla 9

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
175		1,90	E	502,1
176		1,55	E	499,3
177		1,74	E	496,3

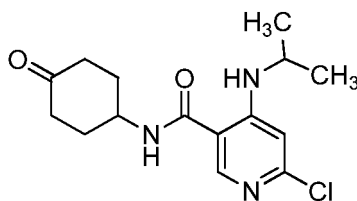
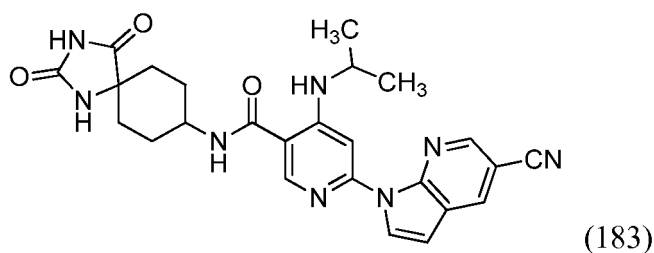
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
178		1,92	E	496,3
179		1,75	E	496,4
180		2,22	E	504,4
181		1,92	E	501,3
182		2,04	E	501,3

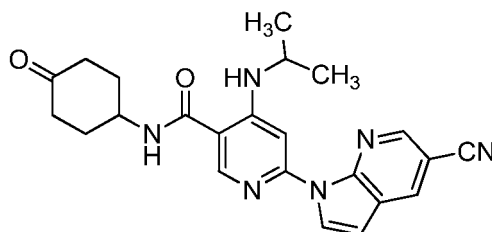
**Ejemplo 183**

6-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]decan-8-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida





- 5 Etapa 1: 4-Aminociclohexanona, HCl (200 mg, 1,337 mmol), ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (287 mg, 1,337 mmol), base de Hunig (2,335 ml, 13,37 mmol) y PyBOP (1391 mg, 2,67 mmol) se añadieron a DMF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH 1 N, y se añadió EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se enjuagó con NaOH 1 N (x2) y salmuera (x1), se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío, produciendo 1,10 g de un aceite de color ámbar que se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando el producto deseado (0,314 g, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,47-8,41 (m, 1H), 8,37 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,40-4,12 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 13,8; 6,5 Hz, 1H), 2,49-2,42 (m, 2H), 2,36-2,23 (m, 2H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,86-1,70 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 6H); CL-EM 310,1 (M+H)<sup>+</sup>.

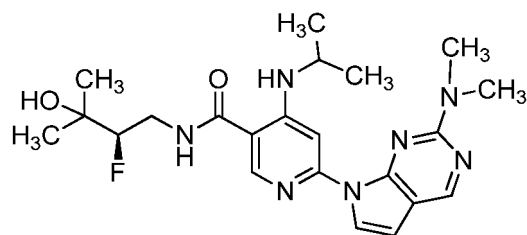


- 15 Etapa 2: Una mezcla de 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-(4-oxociclohexil)nicotinamida (40 mg, 0,129 mmol), 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (37,0 mg, 0,258 mmol), carbonato potásico (71,4 mg, 0,516 mmol) y *t*-BuOH/DMA a 6:1 (1,5 ml) se mezcló en un vial apto para microondas de 5 ml que contenía una barra de agitación magnética y se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador de BrettPhos (5,16 mg, 6,46 μmol) y se desgasificó durante otros 5 minutos. El vial se cerró herméticamente y la reacción se calentó en el microondas con agitación a 145 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se trató mediante la adición de agua y EtOAc, la separación de los sólidos por filtración, la separación de las capas y el lavado de la capa orgánica con agua (x2), salmuera (x1x), el secado (sulfato de sodio) y la eliminación del disolvente al vacío, produciendo 0,0800 g de un vidrio de un color pardo. El producto se usó sin más purificación. CL-EM 417,3 (M+H)<sup>+</sup>.

- 25 Etapa 3: Se disolvió 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(4-oxociclohexil)nicotinamida (0,080 g, 0,192 mmol) en EtOH (0,4 ml). Se disolvieron carbonato de amonio (0,240 g, 2,497 mmol) y KCN (0,031 g, 0,480 mmol) en agua (0,4 ml). Se mezclaron las dos mezclas y se agitaron en un vial con tapa de septo de 20 ml dotado de una barra de agitación magnética a 80 °C durante 3 horas. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (x2), salmuera (x1), se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se eliminó al vacío, produciendo un vidrio de color castaño. El residuo se disolvió en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el producto deseado (12,7 mg, 13 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,66 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63-8,55 (m, 1H), 8,54-8,46 (m, 3H), 8,38 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,89 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,83-3,65 (m, 2H), 3,36-3,32 (m, 1H), 2,07-1,49 (m, 7H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM 487,1 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC, Tr de 1,23 min, Condiciones F.

### Ejemplo 185

- 40 (R)-6-(2-(Dimetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida

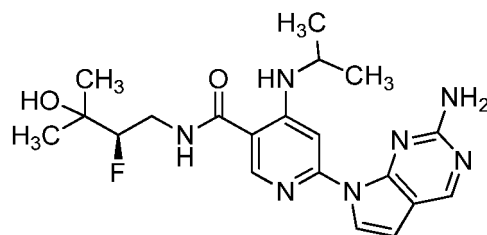


(185)

En un vial de 5 ml apto para microondas, una mezcla de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (24 mg, 0,076 mmol), N,N-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-amina (14,70 mg, 0,091 mmol) y  $K_2CO_3$  (41,8 mg, 0,302 mmol) en *terc*-butanol/dioxano a 3:1 (0,6 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador de BrettPhos (3,02 mg, 3,78  $\mu$ mol), se desgasificó durante otros 5 minutos y el vial se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 120 °C durante 18 horas, punto en el que se juzgó que se había completado la mezcla de reacción mediante CL-EM. El disolvente se evaporó, y el residuo se recogió en DMF (2 ml). La solución se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando (R)-6-(2-(dimetilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (20 mg, 0,044 mmol, 57,9 % de rendimiento). CL-EM (ESI) = 444,3 (M+H). RMN  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,74-8,68 (m, 2H), 8,63 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,06 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 6,60 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 4,85 (s a, 1H), 4,46-4,27 (m, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,78-3,64 (m, 1H), 3,23 (s, 6H), 1,28 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H), 1,18 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H). CL-EM (ESI) = 444,3 (M+H); HPLC, Tr de 1,82 min, Condiciones E.

### Ejemplo 186

(R)-6-(2-Amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



(186)

Etapa 1: En un vial cerrado herméticamente, se calentó una mezcla en agitación de 2-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (167 mg, 1,087 mmol) y (4-metoxifenil)metanamina (0,563 ml, 4,35 mmol) en etanol (2 ml) a 120 °C durante 38 horas. La CL-EM de la mezcla detecta tanto los materiales de partida como un nuevo máximo con  $m/z = 255$ , coincidente con el producto esperado. Tras el enfriamiento, el producto precipitó de la mezcla. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con etanol (0,5 ml) y se secaron al vacío, produciendo N-(4-metoxibencil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-amina (87 mg, 0,342 mmol, 31,5 % de rendimiento) en forma de un polvo blanquecino. El filtrado y los enjuagues combinados se devolvieron al vial de reacción, que luego se tapó. Se agitó el contenido del vial a 130 °C durante 7 horas, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se redujo el volumen de la solución hasta ~1 ml. El precipitado resultante se recogió por filtración, se enjuagó dos veces con etanol y se secó al vacío, produciendo una segunda cosecha de 55 mg en forma de un polvo incoloro. Se combinaron las dos cosechas, produciendo N-(4-metoxibencil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-amina (142 mg, 0,558 mmol, 51,4 % de rendimiento). CL-EM 255,0 (M+H) $^+$ .

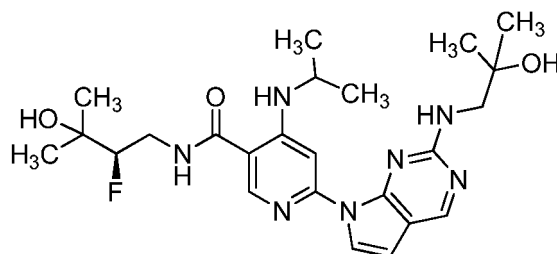
Etapa 2: En un vial de 5 ml apto para microondas, una mezcla de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (35 mg, 0,110 mmol), N-(4-metoxibencil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-amina (33,6 mg, 0,132 mmol) y  $K_2CO_3$  (60,9 mg, 0,441 mmol) en *terc*-butanol/dioxano a 3:1 (0,6 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador de BrettPhos (4,40 mg, 5,51  $\mu$ mol), se desgasificó durante otros 5 minutos y el vial se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 120 °C durante 3 horas, punto en el que se juzgó que se había completado mediante CL-EM. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con DMF (5 ml) y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cromatografió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo a 30 ml/min con metanol/cloruro de metileno al 3 %. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron al vacío, produciendo (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metil butil)-4-(isopropilamino)-6-(2-((4-metoxibencil)amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (34 mg, 0,063 mmol, 57,6 % de rendimiento). Se suspendieron 24 mg en cloruro de

metileno y se trataron con TFA (0,2 ml, 2,60 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La CL-EM no detecta la conversión en el compuesto desprotegido. Se retiró una alícuota de 50  $\mu$ l y se evaporó el DCM con una corriente de nitrógeno. El residuo se recogió en TFA (100  $\mu$ l), y la mezcla se agitó a 80 °C en un vial cerrado herméticamente durante 20 minutos. La CL-EM muestra una conversión limpia en el material desprotegido.

5 Se evaporó el DCM de la mezcla de reacción bruta y el residuo se trató con TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 20 minutos, punto en el que se juzgó que se había completado mediante CL-EM. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se concentró dos veces a partir de DCM y una vez a partir de IPA para eliminar el TFA residual. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando (R)-6-(2-amino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (11 mg, 0,026 mmol, 24 % de rendimiento). RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,69 (t,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,56-8,49 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (d,  $J$  = 3,7 Hz, 1H), 6,56 (d,  $J$  = 3,7 Hz, 1H), 6,51 (s a, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,45-4,27 (m, 1H), 3,99-3,87 (m, 1H), 3,81-3,61 (m, 1H), 1,28 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 6H), 1,17 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 6H). CL-EM (ESI) = 416,2 (M+H); HPLC, Tr de 1,25 min, Condiciones E.

### 15 Ejemplo 187

(R)-N-(2-Fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida



(187)

En un vial de 5 ml apto para microondas, una mezcla de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (25 mg, 0,079 mmol), 1-((7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol (19,5 mg, 0,094 mmol) y  $K_2CO_3$  (43,5 mg, 0,315 mmol) en *tert*-butanol/dioxano a 3:1 (0,6 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador de BrettPhos (3,14 mg, 3,93  $\mu$ mol), se desgasificó durante otros 5 minutos y el vial se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 130 °C durante 2 horas, punto en el que se juzgó que se había completado mediante CL-EM. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se recogió en DMF (2 ml). La solución se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-7H-pirroló [2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (25 mg, 0,050 mmol, 63,9 % de rendimiento). RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,71 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 8,65-8,58 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,01 (d,  $J$  = 4,3 Hz, 1H), 6,67-6,54 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,48-4,28 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 3,79-3,61 (m, 1H), 1,29 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 6H), 1,22-1,10 (m, 12H). CL-EM (ESI) = 488,2 (M+H); HPLC, Tr de 1,50 min, Condiciones E.

35 Los Ejemplos de la Tabla 10 se prepararon usando los métodos descritos para los Ejemplos 186 y 187 usando el material de partida y la amina apropiados.

Tabla 10

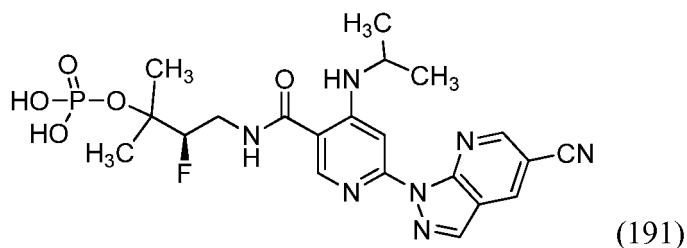
N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
188		1,34	E	460,2

(continuación)

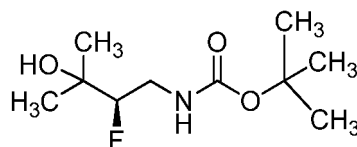
N.º de Ej.	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
189		1,43	E	486,3
190		1,42	E	486,2

**Ejemplo 191**

- 5 Dihidrogenofosfato de (R)-4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ilo



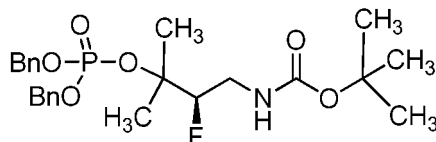
10



15

Etapa 1: A una solución de (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (10 g, 83 mmol) en DCM (100 ml), se añadió TEA (23,01 ml, 165 mmol) y (BOC)<sub>2</sub>O (21,08 ml, 91 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre agua y DCM, y la capa orgánica se lavó consecutivamente con agua, HCl 1,5 N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (16,2 g, 73,2 mmol, 89 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 6,93 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,05 (M, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,10 (m, 6H).

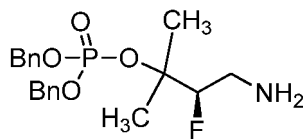
20



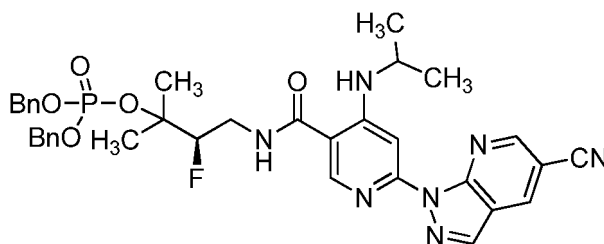
25

Etapa 2: A una solución de (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil) carbamato de (R)-*terc*-butilo (13,0 g, 58,8 mmol) en DCM (130 ml), se añadió diisopropilfosforamidita de dibencilo (29,6 ml, 88 mmol) y 1H-tetrazol (261 ml, 118 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (4,87 ml, 58,8 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10 % en DCM), proporcionando (3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-2-fluoro-3-metilbutil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (18 g, 37,4 mmol, 64 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,35 (m, 10H), 7,08 (m, 1H), 5,00 dd, J = 3,2; 8,0 Hz, 4H), 4,42 (m, 1H), 3,07

(m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,38 (s, 9H); CL-EM 482,5 (M+H)<sup>+</sup>.



- 5 Etapa 3: A una solución de (3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-2-fluoro-3-metilbutil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (3,2 g, 6,65 mmol) en DCM (5 ml), se añadió HCl (20 ml, 80 mmol) en forma de una solución 4 M en dioxano, y después se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM y se basificó con solución acuosa de amoníaco. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando dibencilfosfato de (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ilo (2,2 g, 5,77 mmol, 87 % de rendimiento).  
10 CL-EM 382,1 (M+H)<sup>+</sup>.



- 15 Etapa 4: A una solución de ácido 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotínico (1,1 g, 3,41 mmol) en DCM (20 ml), se añadieron DIPEA (2,98 ml, 17,06 mmol) y HATU (2,60 g, 6,83 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min y se añadió dibencilfosfato de (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ilo (1,665 g, 3,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se dividió luego entre agua y DCM, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto se aisló mediante cromatografía en columna (MeOH al 5 % en DCM), proporcionando (R)-  
20 dibencilfosfato de (4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ilo) (1,65 g, 2,406 mmol, 70,5 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,06 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 9,02 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 8,92 (t, J = 5,52 Hz, 1 H), 8,65-8,66 (m, 2 H), 8,57 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 7,34-7,41 (m, 11 H), 5,05 (dd, J = 7,53; 5,02 Hz, 4 H), 4,58-4,74 (m, 1 H), 3,69-3,84 (m, 2 H), 3,36-3,52 (m, 1 H), 1,54 (d, J = 9,04 Hz, 6 H), 1,23-  
25 1,26 (m, 6 H); CL-EM 686,2 (M+H).

- Etapa 5: A una solución de (R)-dibencilfosfato de (4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ilo) (2,55 g, 3,72 mmol) en 1,2-dicloroetano, se añadió una solución de TFA (57,3 ml, 744 mmol) en 15 ml de 1,2-dicloroetano, y la mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío a 35 °C y se destiló junto con tolueno (dos veces) y con CHCl<sub>3</sub> (dos veces). El  
30 producto se aisló mediante HPLC prep., proporcionando dihidrogenofosfato de (R)-4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ilo (1,36 g, 72 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O, 400 MHz) δ 9,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,62 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); CL-EM 504,0 (M-H)<sup>+</sup>.

### 35 Ejemplo 192

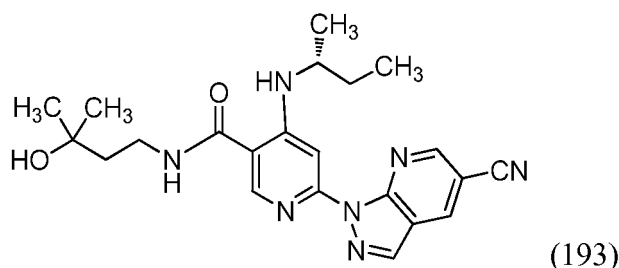
(R)-6-(5-Ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida, clorhidrato

- 40 Una solución del Ejemplo 133, (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida, (45 mg, 0,106 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se enfrió hasta -20 °C. Se añadió HCl en éter dietílico (0,106 ml, 0,106 mmol). La mezcla se agitó durante 2 min y luego se enfrió hasta -50 °C. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se congeló. Se retiraron los disolventes en un liofilizador, proporcionando clorhidrato de (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (40 mg, 81 % de  
45 rendimiento) en forma de un polvo blanquecino.

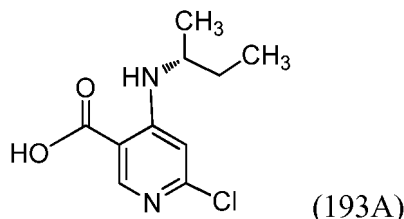
### Ejemplo 193

(R)-4-(*sec*-Butilamino)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida

50



Intermedio 193A: Ácido (R)-4-(sec-butilamino)-6-cloronicotínico



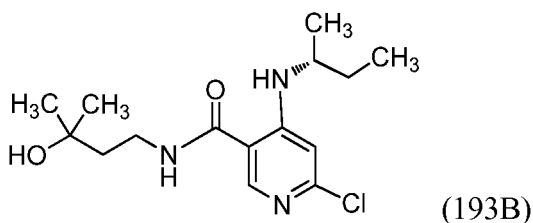
5

Una mezcla de 4,6-dicloronicotinato de etilo (0,6 g, 2,73 mmol), (R)-butan-2-amina (0,219 g, 3 mmol) y DIPEA (0,521 ml, 3 mmol) en *i*-PrOH (2 ml) se calentó a 85 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió y los disolventes se retiraron al vacío. Se añadieron MeOH (2 ml), THF (2 ml) y NaOH 1 N (5,45 ml, 5,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N y los sólidos precipitados se recogieron por filtración. CL-EM 229,2 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,16 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,36 (s a, 1H), 3,25-3,16 (m, 2H), 1,61-1,53 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,13-1,05 (m, 9H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

10

Intermedio 193B: (R)-4-(sec-Butilamino)-6-cloro-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida

15



20

A una solución de ácido (R)-4-(sec-butilamino)-6-cloronicotínico (98 mg, 0,43 mmol) en DMF (0,5 ml), se añadieron DIPEA (0,16 ml, 0,9 mmol), 4-amino-2-metilbutan-2-ol (49 mg, 0,47 mmol) y BOP (209 mg, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando (R)-4-(sec-butilamino)-6-cloro-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (105 mg, 78 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

### 25 Ejemplo 193:

30

Una mezcla de (2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina de di-*tert*-butilo (9,2 mg) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (7,3 mg) en tolueno/dioxano (5:1, 0,5 ml) se purgó con N<sub>2</sub>, se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 5 min y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una mezcla separada de (R)-4-(sec-butilamino)-6-cloro-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida, 1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carbonitrilo y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> en 1,4-dioxano (0,5 ml) se purgó con N<sub>2</sub>. Se añadió el catalizador previamente formado, y la mezcla se purgó con N<sub>2</sub> y se calentó a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y el producto se purificó directamente por HPLC preparativa, proporcionando (R)-4-(sec-butilamino)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (7,6 mg, 11 % de rendimiento). CL-EM 422,22, Tr de 1,56 min, Condiciones E; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,02 (d, *J* = 14,8 Hz, 2H), 8,68-8,48 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,64-3,50 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,15 (s, 6H), 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

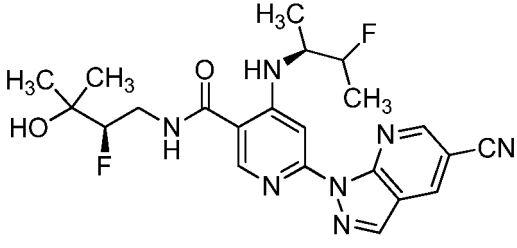
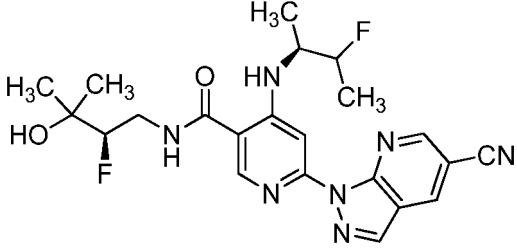
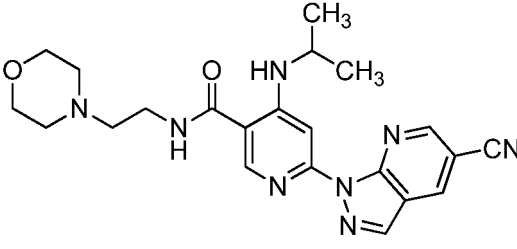
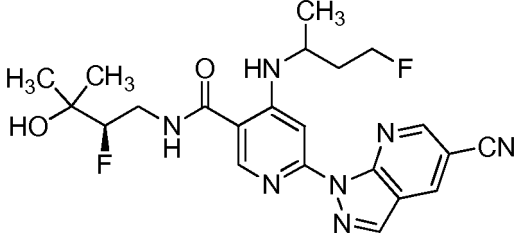
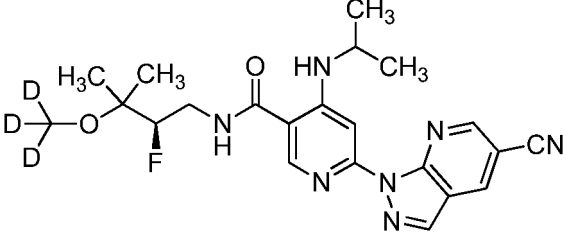
35

Los ejemplos de la Tabla 11 se prepararon usando los métodos generales para los Ejemplos 193 usando el material de partida y la amina apropiados.

Tabla 11

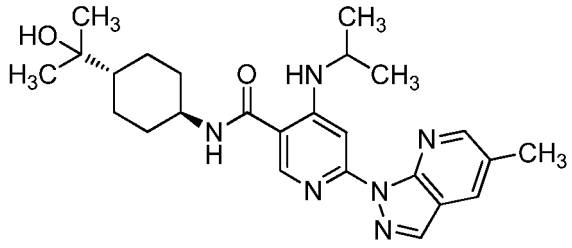
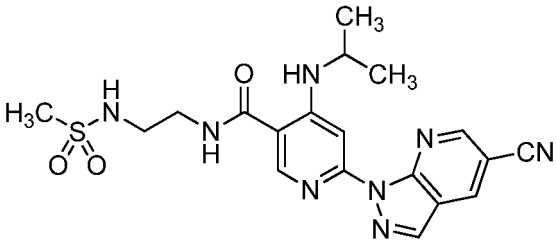
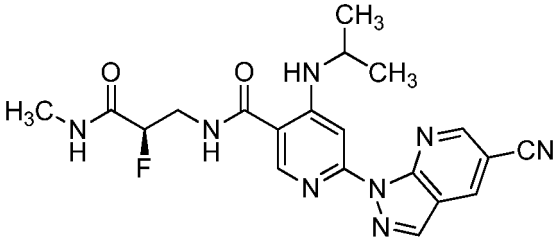
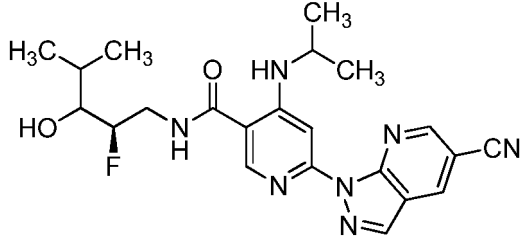
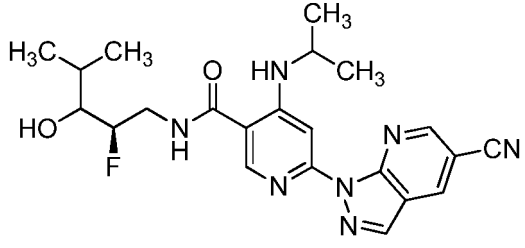
N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
194		1,05	H	418,0
196		7,21	B	426,0
199		1,71	H	378,0
200		1,74	E	440,4
201		1,36	F	449,23

(continuación)

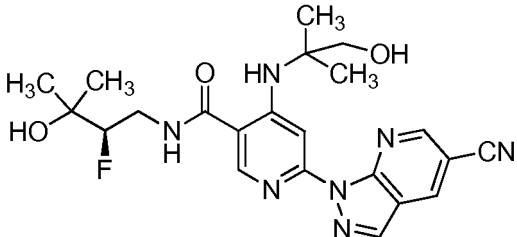
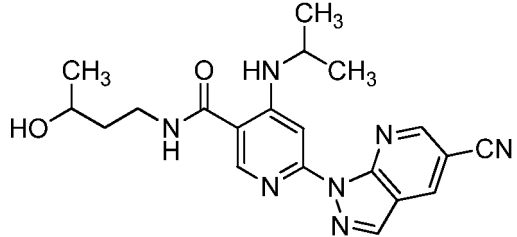
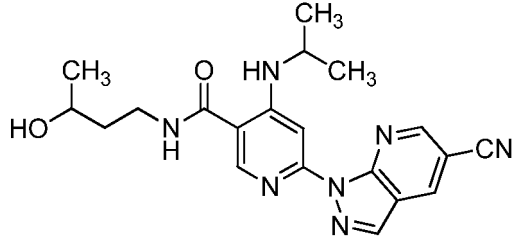
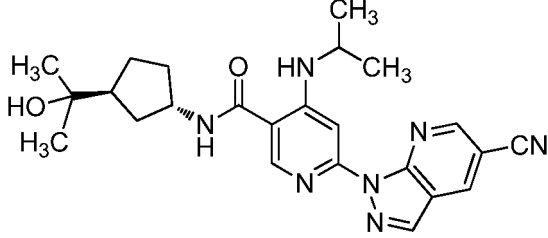
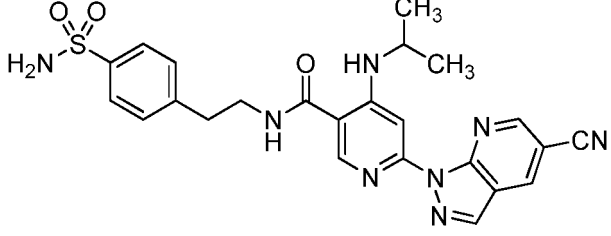
N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
202	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 1</p>	6,66	A	458,2
203	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 2</p>	6,65	A	458,2
204		5,31	A	435,4
205	 <p style="text-align: center;">Mezcla diastereomérica</p>	6,45	A	458,2
210		1,64	E	443,3



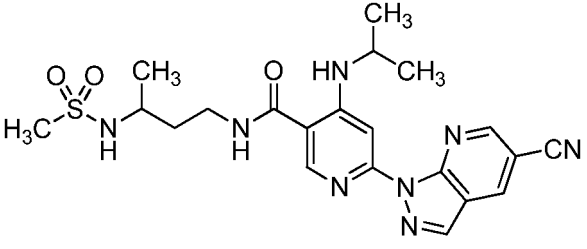
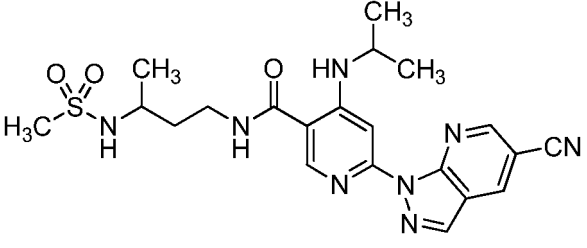
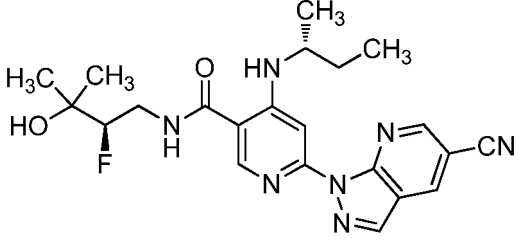
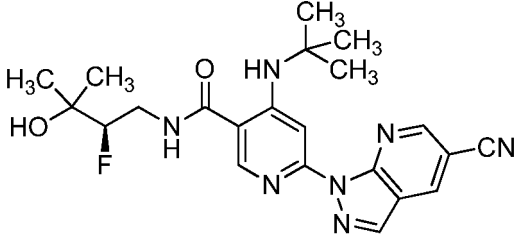
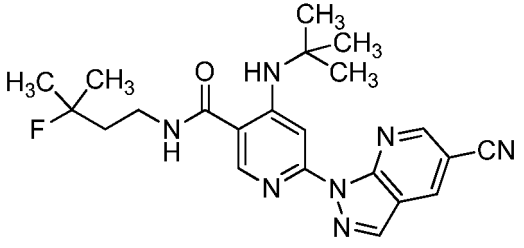
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
214		1,71	C	451,2
219		6,04	A	441,0 (M-H)
229		11,82	B	425,2
232	 <p data-bbox="539 1563 730 1597">Diastereómero 1</p>	7,16	A	440,2
233	 <p data-bbox="539 1899 730 1933">Diastereómero 2</p>	7,37	A	440,2

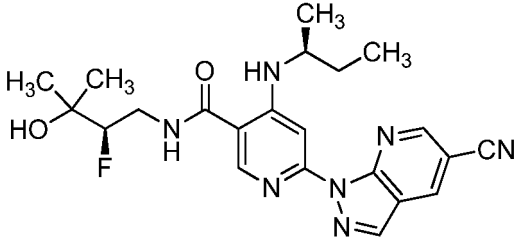
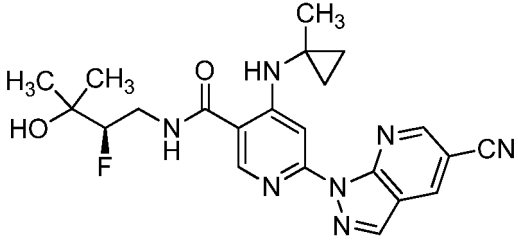
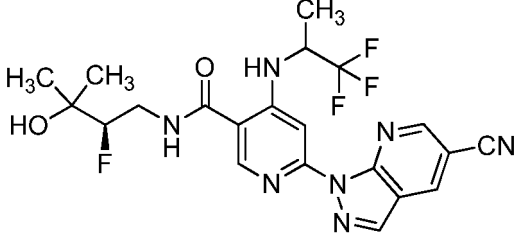
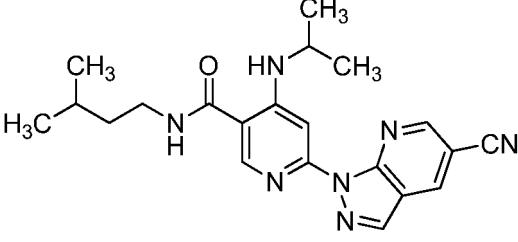
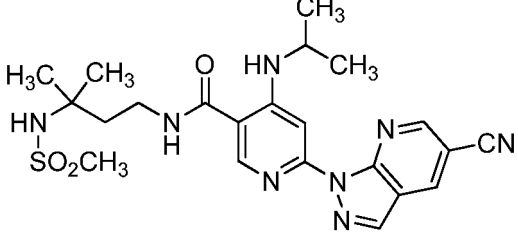
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
234		1,04	G	456,0
238	 <p data-bbox="550 981 710 1014">Enantiómero 1</p>	11,82	A	394,2
239	 <p data-bbox="550 1317 710 1350">Enantiómero 2</p>	11,82	A	394,2
244		1,51	E	448,2
251		6,75	A	505,4

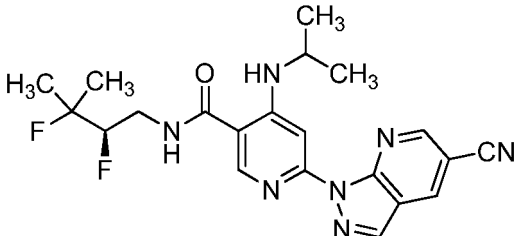
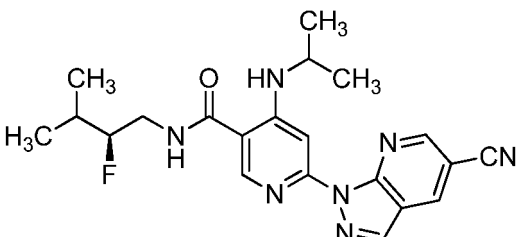
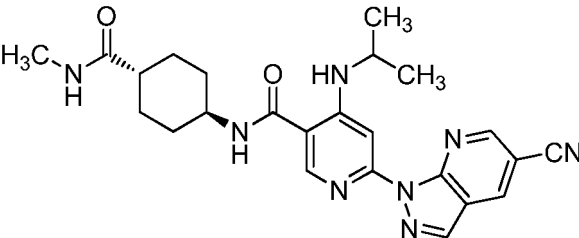
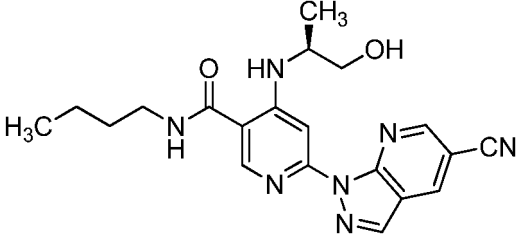
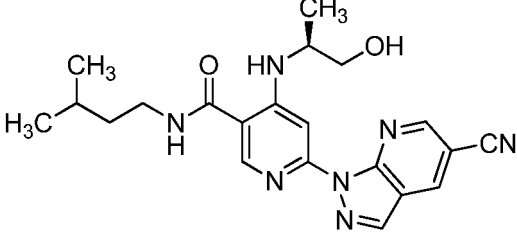
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
264	 <p style="text-align: center;">Enantiómero 1</p>	6,48	A	471,4
265	 <p style="text-align: center;">Enantiómero 2</p>	6,47	A	471,4
283		1,58	E	440,21
286		1,62	E	440,2
288		1,67	E	410,2

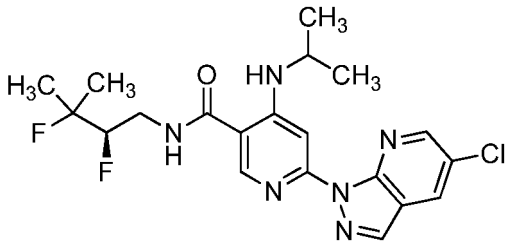
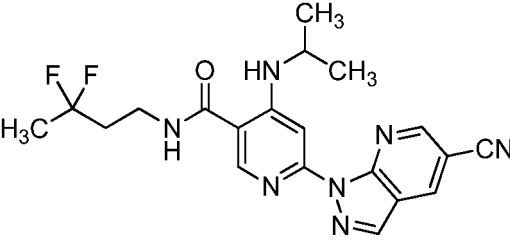
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
289		1,25	E	440,21
292		1,45	E	438,2
297		1,5	E	480,17
298		1,93	E	392,3
306		1,46	C	485,3

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
308		1,83	E	428,3
312		0,83	J	410,1
316		1,30	E	476,3
319		1,3	E	394,3
320		1,44	E	408,3

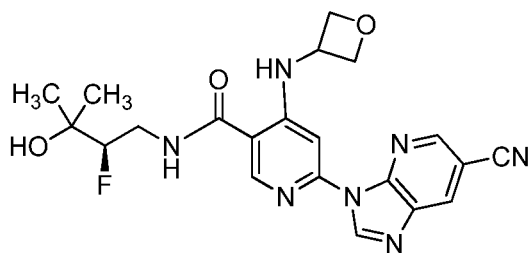
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
330		1,96	C	437,2
332		1,73	E	414,18

**Ejemplo 333**

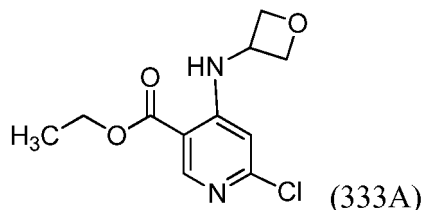
(R)-6-(6-Ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida

5



(333)

Intermedio 333A: 6-Cloro-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinato de etilo



(333A)

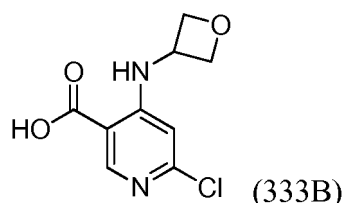
10

Se recogió 4,6-dicloronicotinato de etilo (3,91 g, 17,79 mmol) en un tubo cerrado herméticamente en DMA (10 ml), y se añadieron 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 y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en un volumen mínimo de DCM (20 ml), se cargó con gel de sílice 60-120, se purificó a través de ISCO, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 15 %. Se aisló 6-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinato (2,4 g, 7,74 mmol, 43,5 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,56-8,60 (m, 1 H) 8,45 (d, J = 5,52 Hz, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 4,87-4,93 (m, 2 H) 4,77-4,87 (m, 1 H) 4,46-4,52 (m, 2 H) 4,34 (c, J = 7,03 Hz, 2 H) 1,30-1,37 (m, 3 H).

15

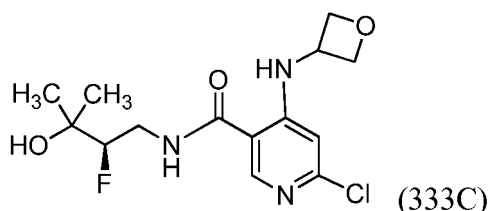
20

Intermedio 333B: Ácido 6-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)nicotínico



A una solución agitada 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 añadió LiOH (0,658 g, 27,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se concentró por completo. El residuo resultante se disolvió en agua (5 ml) y se acidificó a pH 4 usando solución acuosa saturada de ácido cítrico. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron, proporcionando ácido 6-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)nicotínico (1,9 g, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,92 (s a, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 4,87-4,93 (m, 2 H), 4,75-4,84 (m, 1 H), 4,43-4,49 (m, 2 H).

Intermedio 333C: (R)-6-Cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida



A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)nicotínico (0,6 g, 2,62 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C, se añadieron DIPEA (2,292 ml, 13,12 mmol) y HATU (1,996 g, 5,25 mmol), seguido de la adición de (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 se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. La solución orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se concentró y luego se purificó sobre gel de sílice usando MeOH/cloroformo al 3,5 %, proporcionando (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (0,6 g, 65,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,91 (d, J = 6,53 Hz, 1 H), 8,83 (t, J = 5,52 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 4,86-4,92 (m, 2 H), 4,83 (s, 1 H), 4,71-4,77 (m, 1 H), 4,27-4,46 (m, 3 H), 3,63-3,79 (m, 1 H), 3,34-3,45 (m, 1 H), 1,17 (dd, J = 5,52; 1,51 Hz, 6 H). CL-EM *m/z* 332 (M+H).

### Ejemplo 333:

En un vial adecuado para calentar, una mezcla de una mezcla de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (34,5 mg, 0,104 mmol), 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (15 mg, 0,104 mmol) y ácido fosfórico en polvo, sal potásica, tribásica (66,3 mg, 0,312 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. En un vial cerrado herméticamente separado, se calentó una mezcla en agitación, desgasificada, de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,76 mg, 5,20 μmol) y tetrametil-*t*-Bu XPhos (6,00 mg, 0,012 mmol) en tolueno/dioxano a 5:1 (0,2 ml) a 120 °C durante 5 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, esta solución se transfirió al vial que contenía la mezcla de reacción. El vial se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas, punto en el que se juzgó que se había completado mediante CL-EM. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2 ml), se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante HPLC, proporcionando (R)-6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (13 mg, 26 % de rendimiento). CL-EM 440,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC, Tr de 1,24 min, Condiciones E. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,38 (s, 1H), 9,07 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,91 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,00 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,57 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,84-3,66 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 7H).

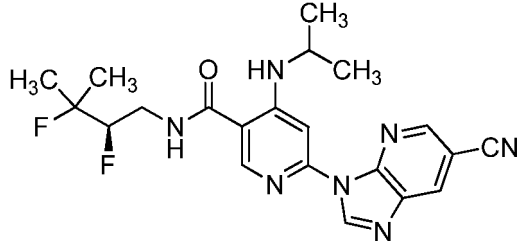
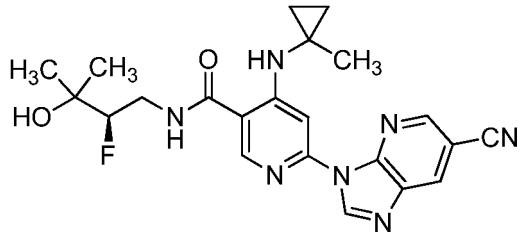
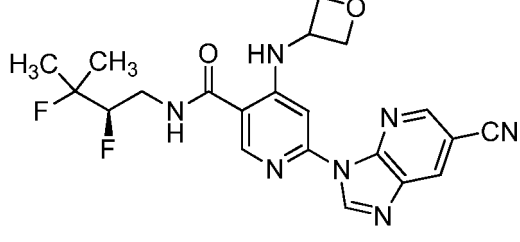
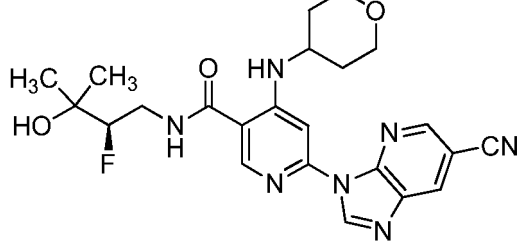
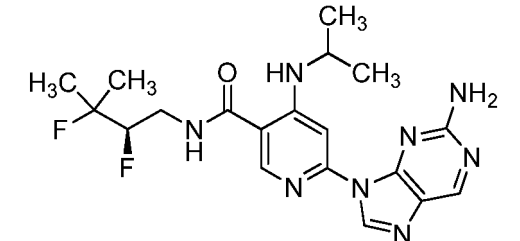
Los ejemplos de la Tabla 12 se prepararon usando los métodos generales para los Ejemplos 333 usando el material de partida y la amina apropiados.

Tabla 12

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
335		1,52	E	426,4
336		1,54	E	424,3
337		1,48	E	426,2
338		1,55	E	438,3
339		1,9	E	435,2
340		1,45	E	449,2



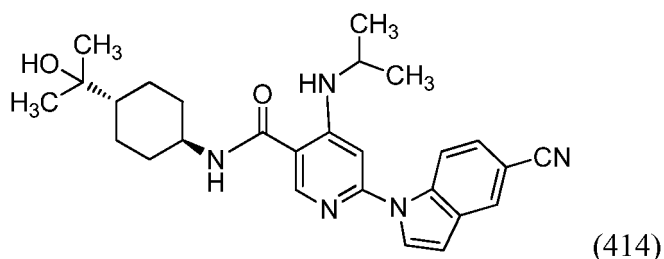
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
342		1,79	E	428,2
343		1,6	E	438,1
344		1,49	E	442,1
345		1,29	E	468,2
346		1,52	E	419,1

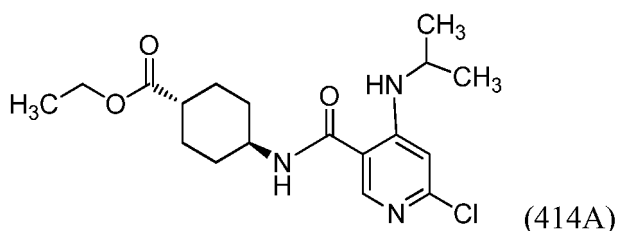
**Ejemplo 414**

6-(5-Ciano-1H-indol-1-il)-N-(((1R,4R)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida

5



Intermedio 414A: (1R,4R)-Etil-4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexanocarboxilato

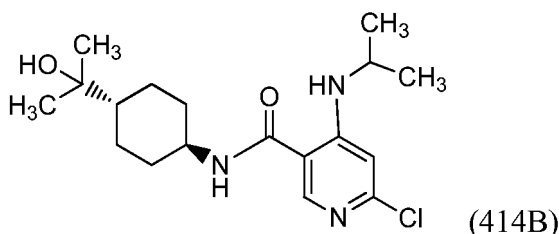


5

A una solución de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (0,4 g, 1,86 mmol) en DMF (10 ml), se añadieron HATU (1,06 g, 2,8 mmol), DIPEA (1,63 ml, 9,3 mmol) y (1R,4R)-etil-4-aminociclohexanocarboxilato (0,38 g, 2,24 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 (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Los extractos se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando (1R,4R)-etil 4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexanocarboxilato (0,6 g, 88 % de rendimiento). Este producto se usó directamente en la siguiente etapa.

15

Intermedio 414B: 6-Cloro-N-((1R,4R)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



A una solución de carboxilato de (1R,4R)-etil 4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexano (0,3 g, 0,816 mmol) en THF (8 ml), se añadió MeMgBr (0,816 ml, 2,45 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Los extractos se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando 6-cloro-N-((1R,4R)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (0,26 g, 90 % de rendimiento). CL-EM *m/z*/ 354,4 (M+H).

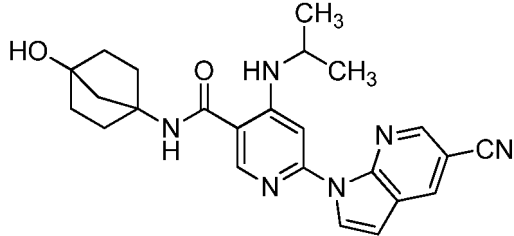
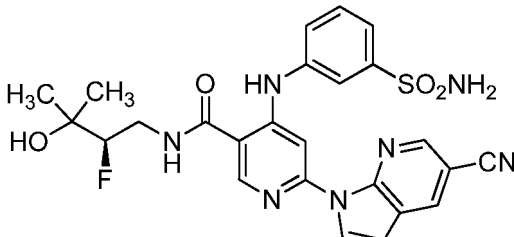
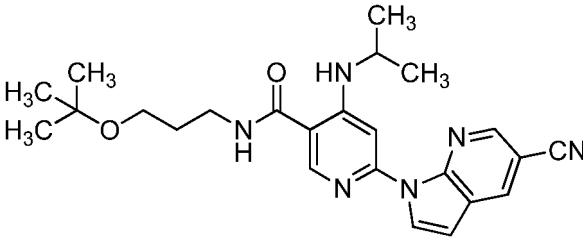
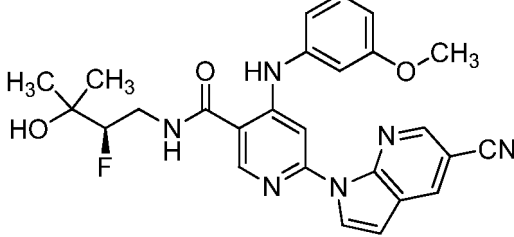
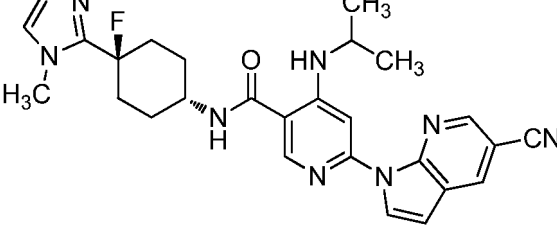
**Ejemplo 414:**

Una solución de 6-cloro-N-((1R,4R)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (100 mg, 0,283 mmol), 1H-indol-5-carbonitrilo (60,3 mg, 0,424 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se purgó con nitrógeno durante 2 min. Se añadieron Xantphos (65,4 mg, 0,113 mmol), CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (368 mg, 1,130 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (104 mg, 0,113 mmol), y el recipiente se purgó con nitrógeno durante 5 min. La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió, se concentró y se disolvió en MeOH/CHCl<sub>3</sub> al 10%. El material se filtró a través de CELITE® y se concentró. El producto se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc:PE al 50%), obteniéndose el producto deseado (20 mg, 14 % de rendimiento). HPLC, Tr de 9,33 min, Condiciones B; CL-EM *m/z* 458,2 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,64-8,47 (m, 3H), 8,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,8; 1,8 Hz, 1H), 6,91-6,81 (m, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,96 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,76-3,62 (m, 1H), 1,96-1,79 (m, 4H), 1,40-1,01 (m, 17H).

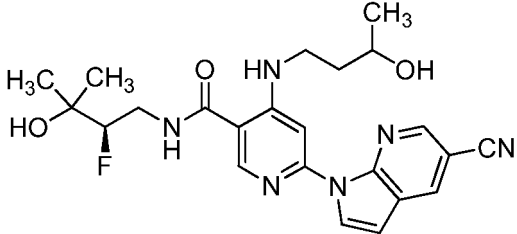
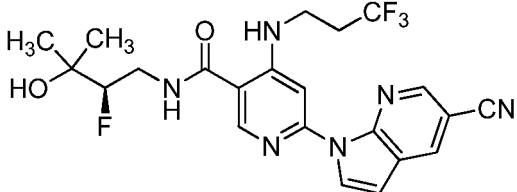
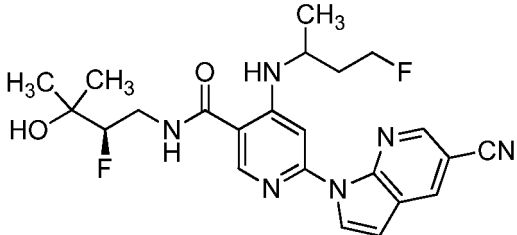
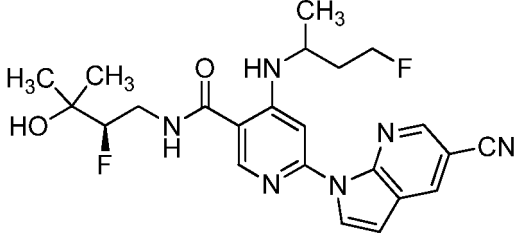
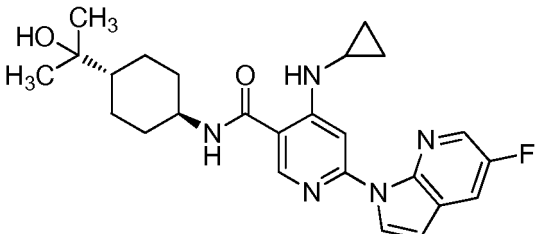
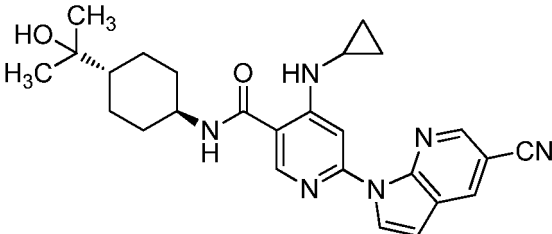
40

Los ejemplos de la Tabla 14 se prepararon usando los métodos generales para los Ejemplos 414 usando el material de partida y la amina apropiados.

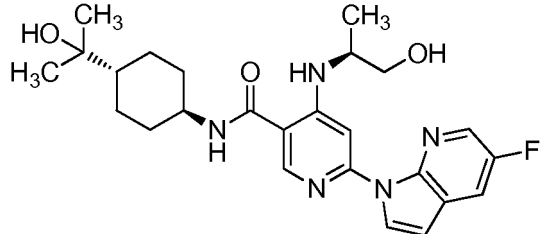
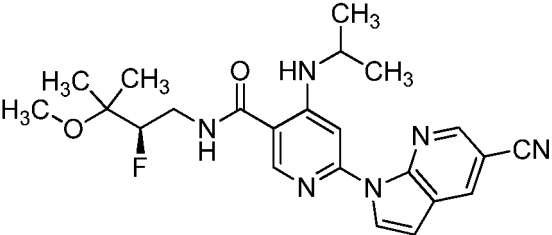
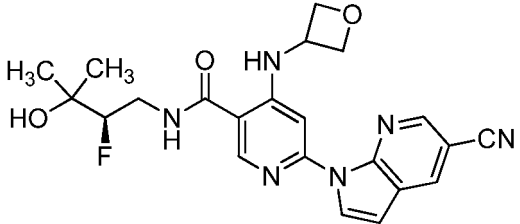
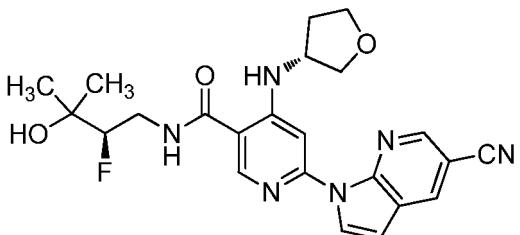
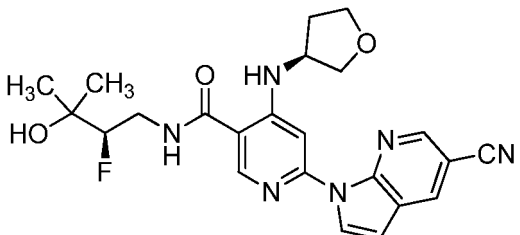
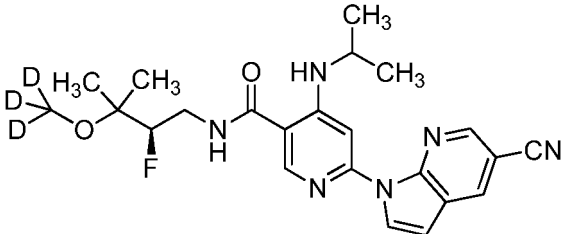
Tabla 14

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
415		1,78	E	431,2
416		1,51	E	538,1
417		2,29	E	435,4
418		1,85	E	489,3
420		1,29	F	501,3

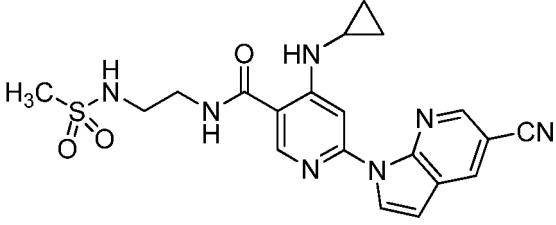
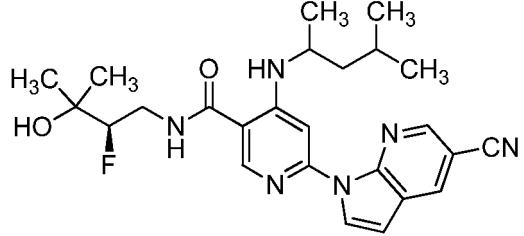
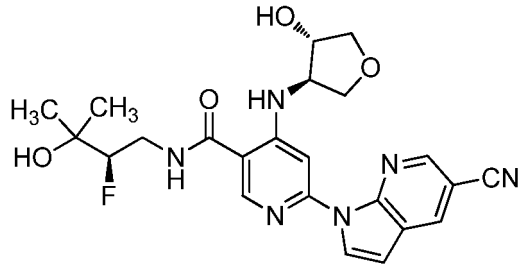
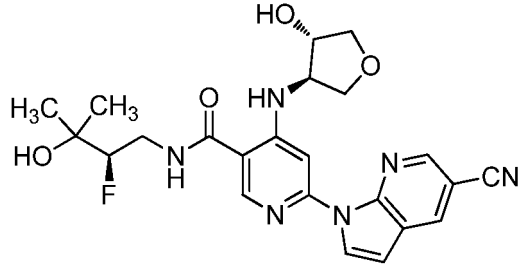
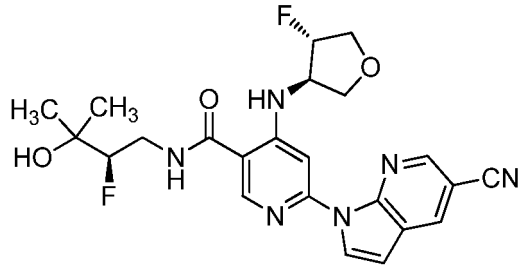
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
422		1,30	C	455,0
425		1,45	D	479,0
426	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 1</p>	8,29	A	457,2
427	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 2</p>	8,30	A	457,2
428		2,06	C	452,2
429		1,87	C	459,2

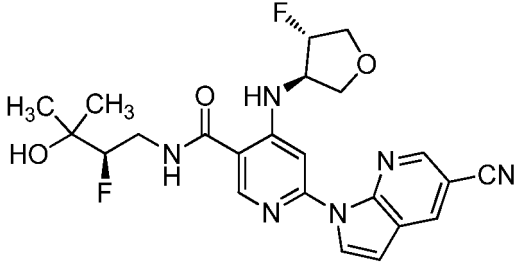
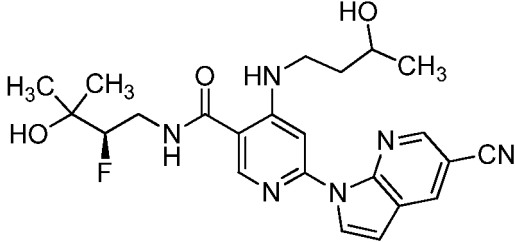
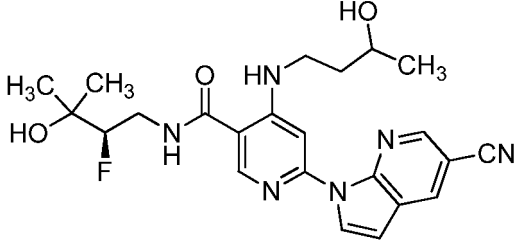
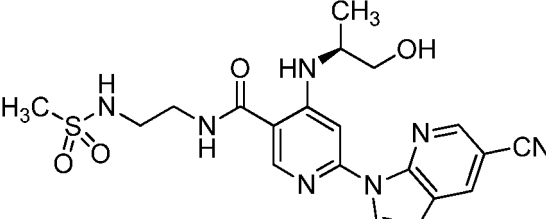
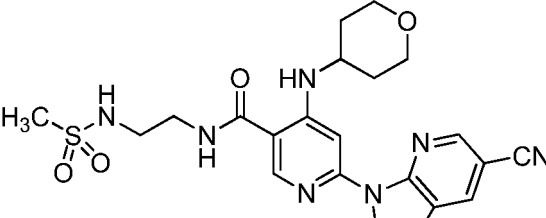
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
432		1,11	D	470,2
434		2,01	E	439,3
437		1,4	E	439,3
440		1,42	E	453,3
441		1,42	E	453,3
442		1,99	E	442,3

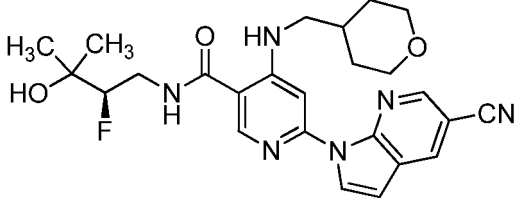
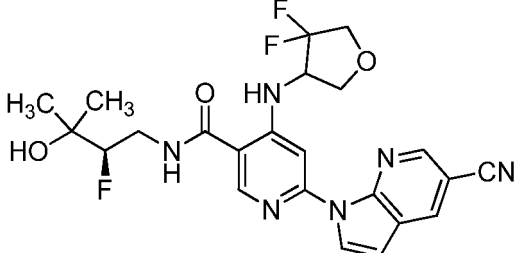
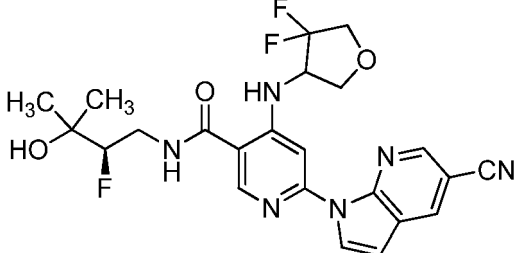
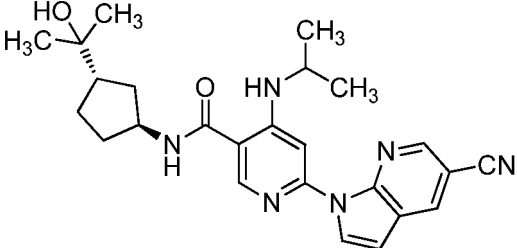
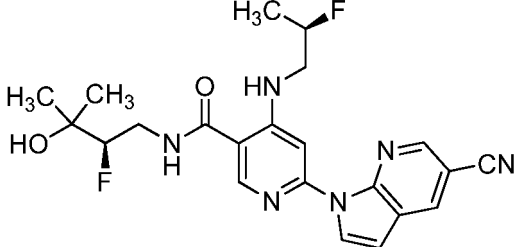
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
453		7,57	A	440,2
454	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 1</p>	10,47	A	467,2
455		11,45	B	469,2
456		11,44	B	469,2
458	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 1</p>	8,26	B	471,2

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
459	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 2</p>	8,25	B	471,2
461	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 1</p>	6,47	B	455,2
462	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 2</p>	6,47	B	455,2
478		10,77	A	458,2
479		6,84	A	484,2

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
482		1,61	E	481,3
484	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 1</p>	9,55	A	489,2
485	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 2</p>	9,55	A	489,2
497		1,88	E	447,3
506		1,56	E	443,2

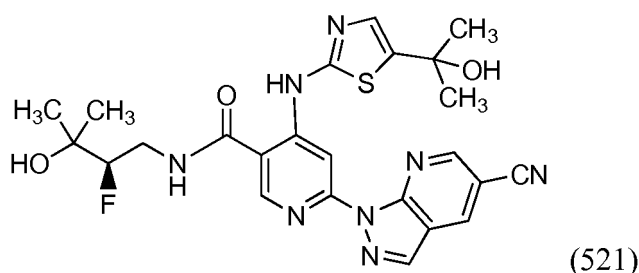


(continuación)

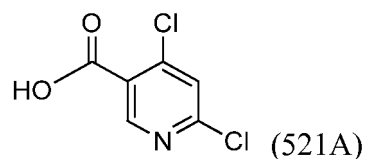
N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
507		1,57	E	443,3
517		1,84	E	477,2

**Ejemplo 521 (referencia)**

5 (R)-6-(5-Ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-2-il)amino)nicotinamida

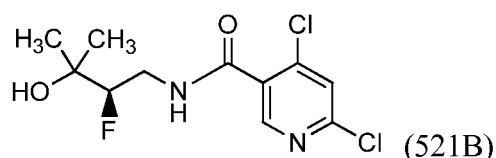


10 Intermedio 521A: Ácido 4,6-dicloronicotínico



15 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 añadió LiOH (2,61 g, 109 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para retirar el disolvente. 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, proporcionando ácido 4,6-dicloronicotínico (6,5 g, 83 % de rendimiento). CL-EM 194,1 (M+2); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

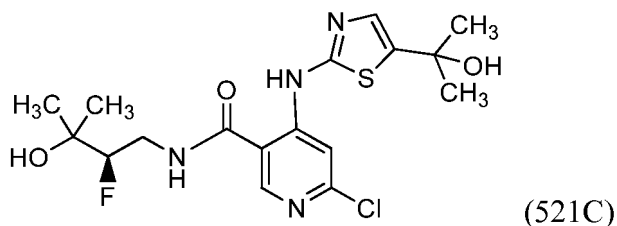
20 Intermedio 521B: (R)-4,6-Dicloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida



A una solución de ácido 4,6-dicloronicotínico (5 g, 26,0 mmol) en diclorometano (30 ml), se añadieron (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 anhídrido

cíclico de ácido 1-propanofosfónico (50 % en acetato de etilo) (24,86 g, 78 mmol) a la misma temperatura. 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 solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo al 40 %), proporcionando (R)-4,6-dicloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (3,6 g, 46 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (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); CL-EM 297,2 (M+2).

Intermedio 521C: (R)-6-Cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-2-il)amino)nicotinamida



A una solución de (R)-4,6-dicloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (1 g, 3,39 mmol) en DMF (15 ml), se añadieron 2-(2-aminotiazol-5-il) propan-2-ol (0,643 g, 4,07 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,208 g, 6,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron, y se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-2-il)amino)nicotinamida (0,45 g, 31 % de rendimiento). CL-EM 417,0 (M+H).

#### Ejemplo 521:

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 (0,1 g, 0,240 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadieron 3a,7a-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (0,035 g, 0,240 mmol) y Xantphos (0,056 g, 0,096 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min. Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,133 g, 0,959 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,088 g, 0,096 mmol). La mezcla se desgasificó durante 15 min y después se calentó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de CELITE®, y se concentró para retirar el disolvente. El material bruto se purificó a través de combiflash (gel de sílice) y luego se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((5-(2-hidroxi propan-2-il)tiazol-2-il)amino)nicotinamida (8 mg, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. HPLC, Tr de 7,10, Condiciones B; CL-EM 525,2 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ = 12,10-11,80 (m, 1H), 9,29-9,14 (m, 1H), 9,11-9,06 (m, 1H), 9,06-9,02 (m, 1H), 8,92-8,87 (m, 1H), 8,73-8,68 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,32-7,19 (m, 1H), 7,08-6,94 (m, 1H), 5,64-5,52 (m, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,54-4,32 (m, 1H), 3,93-3,72 (m, 1H), 3,57-3,42 (m, 1H), 1,53 (s, 6H), 1,24-1,16 (m, 6H).

Los ejemplos de la Tabla 15 se prepararon usando los métodos generales para los Ejemplos 521 usando el material de partida y la amina apropiados.

Tabla 15

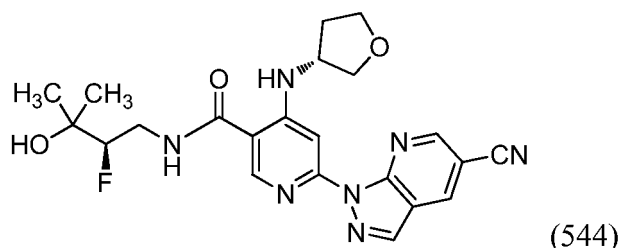
N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
522		1,5	E	485,3

(continuación)

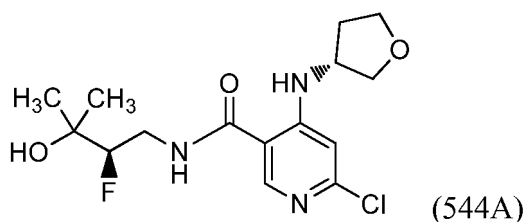
N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
523		8,57	A	483,2
524		1,31	E	517,2
526		1,24	E	527,3
527		1,26	E	542,3
529		1,51	E	544,2

**Ejemplo 544**

- 5 6-(5-Ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-tetrahidrofurano-3-il)amino)nicotinamida, sal TFA



5 Intermedio 544A: 6-Cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-tetrahidrofurano-3-il)amino)nicotinamida



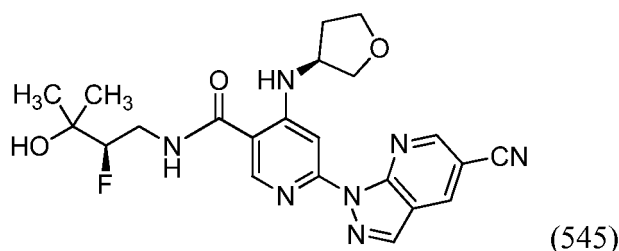
10 En un vial adecuado para calentar, (R)-4,6-dicloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (150 mg, 0,51 mmol), (R)-tetrahidrofurano-3-amina, Cl (62,8 mg, 0,51 mmol) y base de Hunig (0,266 ml, 1,53 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml) a temperatura ambiente con agitación, y después se calentó a 120 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente mediante HPLC preparativa, proporcionando 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-tetrahidrofurano-3-il)amino)nicotinamida (127 mg, 69 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,77 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 9,5; 2,0 Hz, 0,5H), 4,28-4,16 (m, 1,5H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,77-3,67 (m, 1,5H), 3,66-3,58 (m, 0,5H), 3,56 (dd, J = 9,0; 2,9 Hz, 1H), 3,45-3,32 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,14 (dd, J = 6,2; 1,1 Hz, 6H).

#### Ejemplo 544:

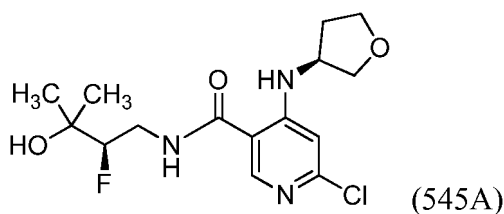
20 En un vial adecuado para calentar, una mezcla de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-tetrahidrofurano-3-il)amino)nicotinamida (30 mg, 0,087 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (15,01 mg, 0,104 mmol) y fosfato potásico, tribásico (55,3 mg, 0,260 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. En un vial cerrado herméticamente separado, se calentó una mezcla en agitación, desgasificada, de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,97 mg, 4,34 μmol) y tetrametil-*t*-Bu XPhos (5,00 mg, 10,41 μmol) en tolueno/dioxano a 5:1 (0,2 ml) a 120 °C durante 5 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, esta solución se transfirió al vial que contenía la mezcla de reacción. El vial se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a alto vacío. El residuo se purificó directamente mediante HPLC preparativa, proporcionando 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-tetrahidrofurano-3-il)amino)nicotinamida, sal TFA (37 mg, 76 % de rendimiento). HPLC, Tr de 1,11 min, Condiciones E; CL-EM 454,3 (M+H); CL-EM 346,1 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,09 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,93 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,26 (s a, 1H), 3,94 (dd, J = 9,1; 5,4 Hz, 1H), 3,88 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,48-3,35 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,18 (d, J = 7,1 Hz, 6H).

#### Ejemplo 545

40 6-(5-Ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-tetrahidrofurano-3-il)amino)nicotinamida, sal TFA



Intermedio 545A: 6-Cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-tetrahidrofurano-3-il)amino)nicotinamida



En un vial adecuado para calentar, (R)-4,6-dicloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (150 mg, 0,508 mmol), (S)-tetrahidrofurano-3-amina, HCl (62,8 mg, 0,508 mmol) y base de Hunig (0,266 ml, 1,525 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml) a temperatura ambiente con agitación, y después se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se retiró la DMF al vacío, proporcionando el sólido bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-tetrahidrofurano-3-il)amino)nicotinamida (112 mg, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. CL-EM 346,1 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,77 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 9,4; 1,9 Hz, 0,5H), 4,28-4,16 (m, 1,5H), 3,88-3,77 (m, 2H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,62 (dd, J = 14,5; 3,3 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 9,2; 2,9 Hz, 1H), 3,42-3,32 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,14 (dd, J = 5,9; 1,1 Hz, 6H).

#### Ejemplo 545:

En un vial adecuado para calentar, una mezcla de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-tetrahidrofurano-3-il)amino)nicotinamida (99645-090-01) (30 mg, 0,087 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (12,50 mg, 0,087 mmol) y fosfato potásico, tribásico (55,3 mg, 0,260 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. En un vial cerrado herméticamente separado, se calentó una mezcla en agitación, desgasificada, de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,97 mg, 4,34 μmol) y tetrametil-*t*-Bu-XPhos (5,00 mg, 10,41 μmol) en tolueno/dioxano a 5:1 (0,2 ml) a 120 °C durante 5 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, esta solución se transfirió al vial que contenía la mezcla de reacción. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 4 horas y se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a alto vacío. El producto se purificó directamente mediante HPLC preparativa, proporcionando 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-tetrahidrofurano-3-il)amino)nicotinamida, sal TFA (49 mg, 85 % de rendimiento). HPLC, Tr de 1,12 min, Condiciones E; CL-EM 454,3 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,10 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,01-8,91 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,42 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,94 (dd, J = 9,1; 5,4 Hz, 1H), 3,88 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 1,89 (dd, J = 7,9; 4,5 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 7,1 Hz, 7H).

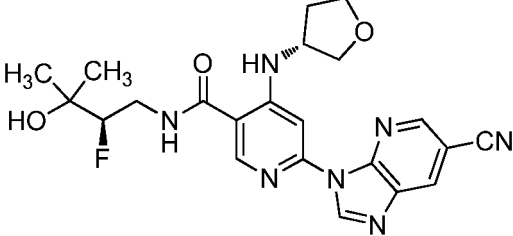
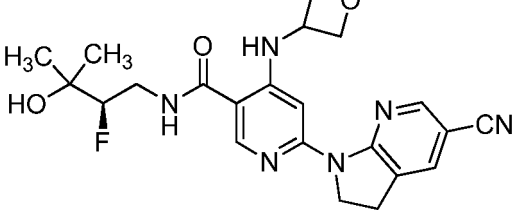
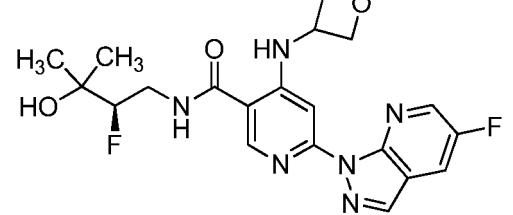
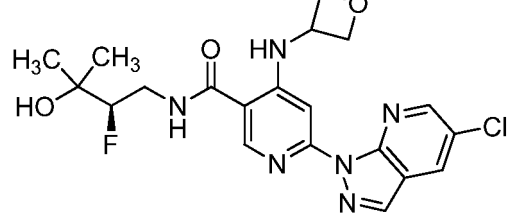
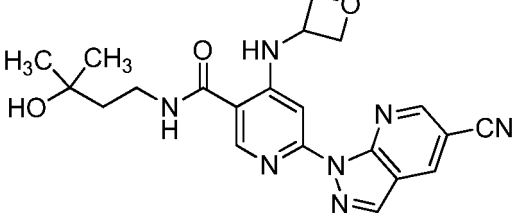
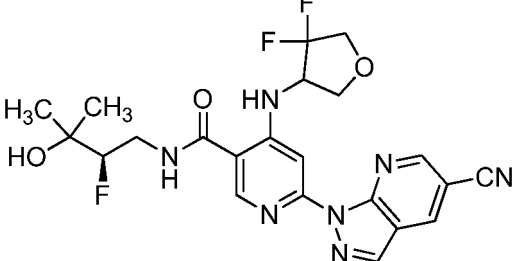
Los ejemplos de la Tabla 17 se prepararon usando los métodos generales para los Ejemplos 544 y 545 usando el material de partida y la amina apropiados.

Tabla 17

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
546		0,98	E	440,3
547		7,25	B	461,2

35

(continuación)

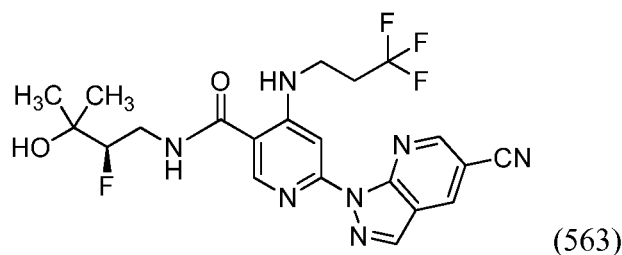
N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
548		1,08	E	454,3
549		1,24	E	441,2
550		0,80	D	433,0
551		1,17	C	448,8
553		10,73	B	422,2
554		7,32	A	490,2

(continuación)

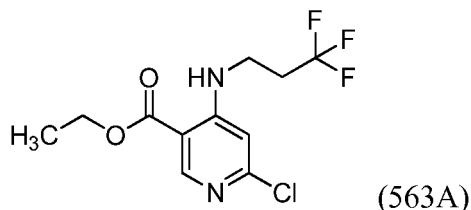
N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
555		1,90	G	476,2
556		1,42	A	485,3
557		1,5	E	406,3
561		1,34	E	392,2
562		12,32	B	461,2

**Ejemplo 563**

5 (R)-6-(5-Ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinamida



Intermedio 563A: 6-Cloro-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinato de etilo

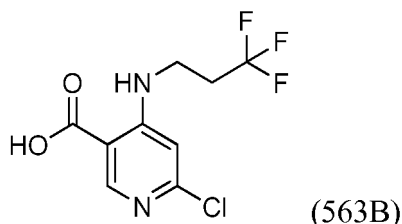


5

10

A una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (2 g, 9,09 mmol) en DMA (4 ml), se añadieron 3,3,3-trifluoropropan-1-amina (1,028 g, 9,09 mmol) y DIPEA (1,587 ml, 9,09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se retiraron DMA y DIPEA al vacío, y el material bruto se diluyó con agua enfriada con hielo. Se recogió el sólido blanquecino formado sobre un filtro y se secó, proporcionando 6-cloro-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinato de etilo (1,8 g, 67 % de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. CL-EM 297,0 (M+H).

Intermedio 563B: Ácido 6-cloro-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotínico



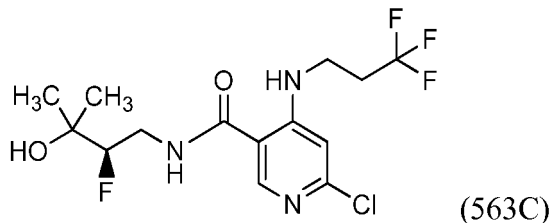
15

20

A una solución de 6-cloro-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinato de etilo (2 g, 6,74 mmol) en EtOH (4 ml), se añadieron agua (1 ml) y LiOH (0,484 g, 20,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y luego se concentró para retirar el EtOH. El residuo se acidificó con HCl 1,5 N y el producto precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando ácido 6-cloro-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotínico (1,5 g, 83 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. CL-EM 269,1 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,52 (s, 1H), 6,84 (s, 1H); 3,55 (m, 2H), 2,63 (m, 2H).

25

Intermedio 563C: (R)-6-Cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinamida



30

35

A una solución de ácido 6-cloro-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotínico (1,1 g, 4,10 mmol) en DMF (3 ml), se añadieron HATU (1,557 g, 4,10 mmol) y DIPEA (0,715 ml, 4,10 mmol). A esta solución en agitación, se añadió (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0,496 g, 4,10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se retiró la DMF al vacío, y la mezcla bruta se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH al 2 % en cloroformo, proporcionando (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinamida (0,7 g, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,82-8,72 (m, 1H), 8,63-8,54 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,44-4,22 (m, 1H), 3,79-3,59 (m, 1H), 3,50 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,43-3,34 (m, 1H), 2,61 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,16 (dd, J = 4,5; 1,5 Hz, 6H).



## Ejemplo 563:

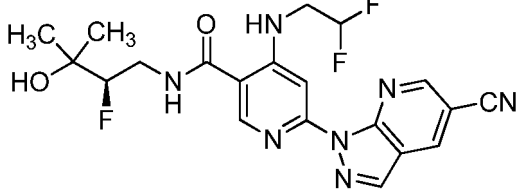
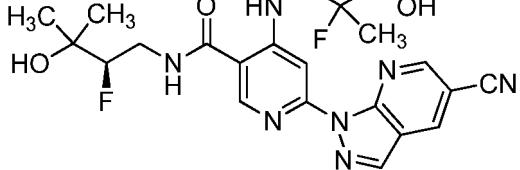
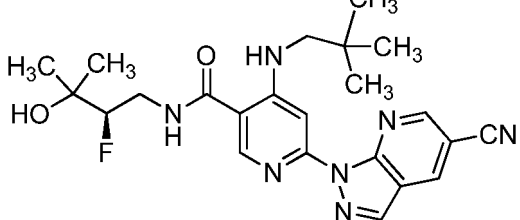
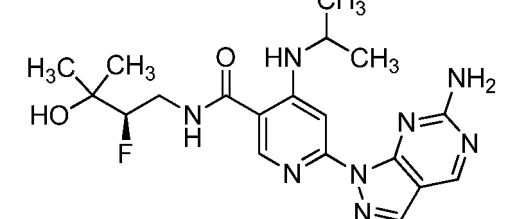
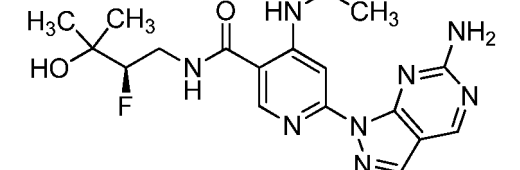
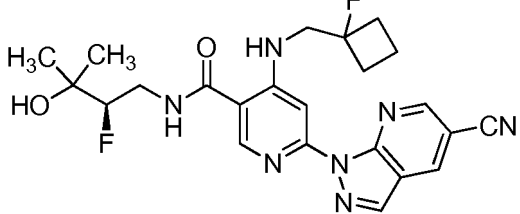
5 A una solución de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinamida (100 mg, 0,269 mmol) en dioxano (5 ml), se añadieron 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (46,5 mg, 0,323 mmol), Xantphos (93 mg, 0,161 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (86 mg, 0,807 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min, y se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (99 mg, 0,108 mmol). La mezcla se volvió a desgasificar durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un vial apto para microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho corto de CELITE®. El filtrado se concentró y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida a través de una columna de gel de sílice de 24 g usando MeOH:CHCl<sub>3</sub> (1-6 %) como eluyente. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa, proporcionando (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinamida (30 mg, 21 % de rendimiento). HPLC, Tr de 7,05 min, Condiciones A; CL-EM 480,2 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,04-9,02 (m, 2H), 8,84 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 8,71 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 3,20 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,38 (ddd, J = 2,00; 9,20; 49,20 Hz, 1H), 3,85-3,67 (m, 1H), 3,57 (c, J = 6,80 Hz, 2H), 3,50-3,39 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 6H).

15 Los ejemplos de la Tabla 18 se prepararon usando los métodos generales para los Ejemplos 563 usando el material de partida y la amina apropiados.

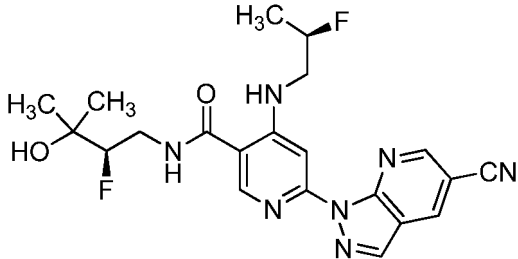
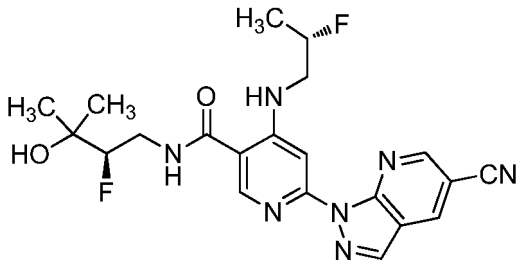
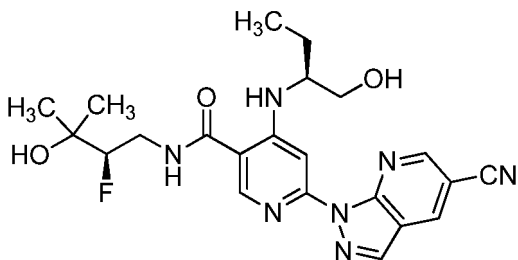
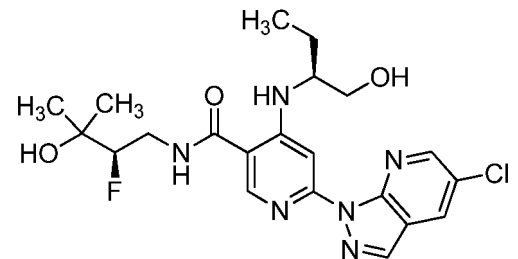
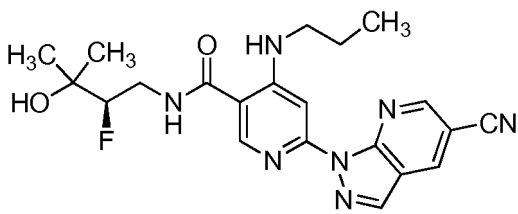
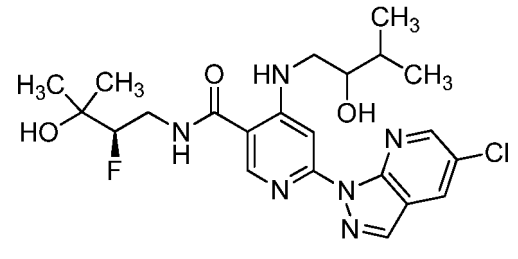
Tabla 18

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
568		1,31	E	412,2
569		1,38	E	470,3
572		5,23	A	456,3
573		5,22	A	456,3

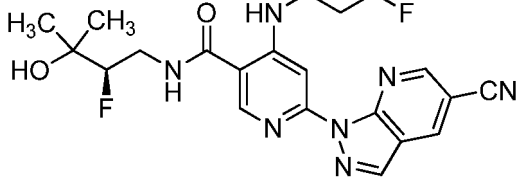
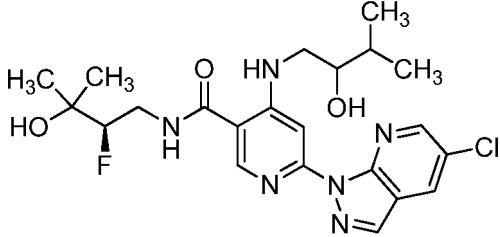
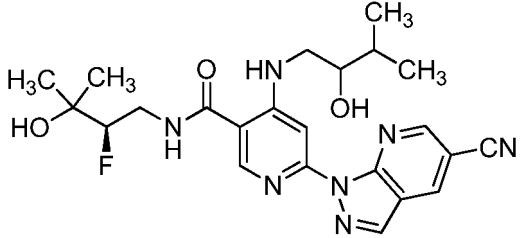
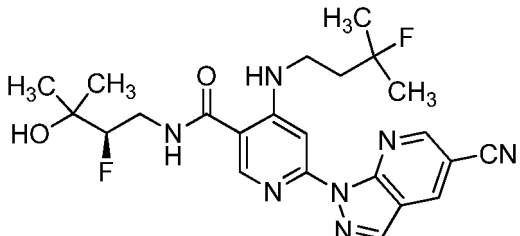
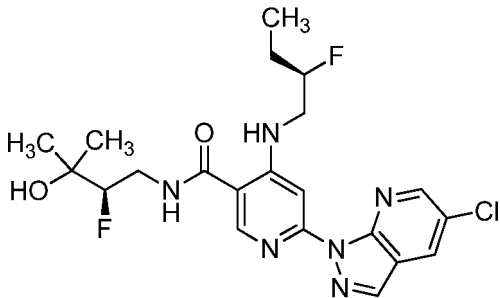
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
574		6,47	A	448,3
575	 <p data-bbox="564 835 676 864">Racémico</p>	5,38	A	474,2
576		1,61	A	454,2
579		1,16	E	417,2
580		1,04	E	403,2
581		2,14	G	470,2

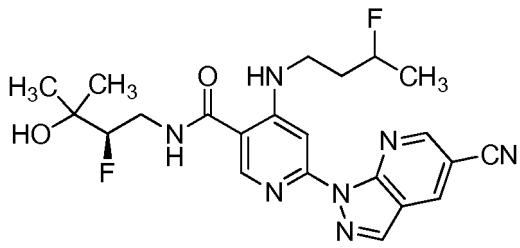
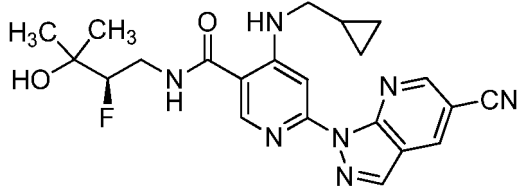
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
582		1,25	E	444,2
583		1,29	E	444,2
588		1,12	E	456,2
589		1,33	E	465,2
592		1,4	E	426,2
594	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 1</p>	1,54	E	479,3

(continuación)

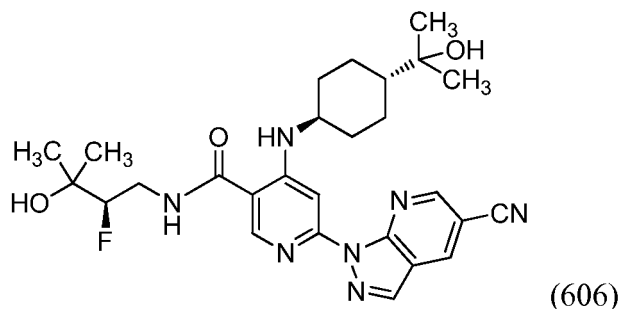
N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
595		1,27	E	444,3
596	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 2</p>	1,56	E	479,2
597	 <p style="text-align: center;">Un solo diastereómero</p>	1,32	E	470,3
600		1,49	E	472,3
602		1,67	C	467,3

(continuación)

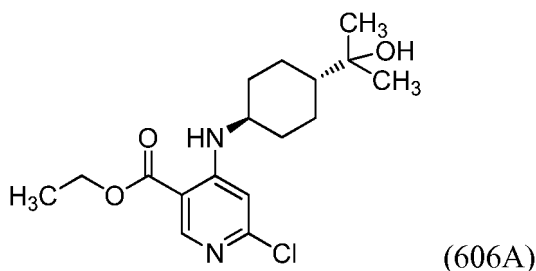
N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
604	 <p>Racémico</p>	1,4	E	458,2
605		1,47	E	438,2

**Ejemplo 606 (referencia)**

5 6-(5-Ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1r,4R)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinamida



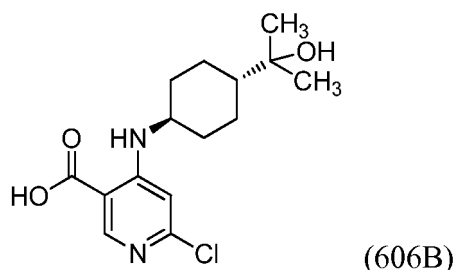
10 Intermedio 606A: 6-Cloro-4-(((1r,4r)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil) amino)nicotinato de etilo



15 Una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (3 g, 13,6 mmol), 2-(4-aminociclohexil)propan-2-ol (2,144 g, 13,63 mmol) y DIPEA (7,14 ml, 41 mmol) en DMA (30 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 (3 veces) y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. Los extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando 6-cloro-4-(((1r,4r)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinato de etilo (3,5 g, 75 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,29 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,40 (s a, 1H), 2,10 (m a, 2H), 1,83 (m a, 2H), 1,31 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,21 (m, 5H), 1,05 (s, 3H).

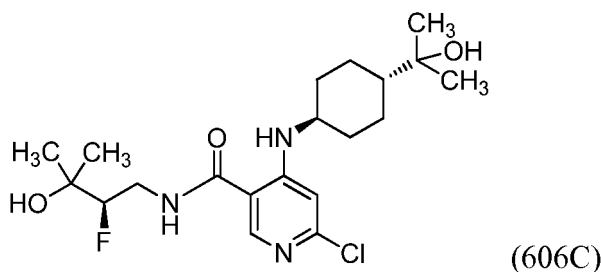
20

Intermedio 606B: Ácido 6-cloro-4-(((1r,4r)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotínico



A una solución de 6-cloro-4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinato de etilo (1,31 g, 3,8 mmol) en EtOH (13 ml), se añadieron agua (7 ml) y LiOH (0,27 g, 11,44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó con HCl 1,5 N a pH 4. Se filtraron los sólidos resultantes, se enjuagaron con agua y se secaron, proporcionando ácido 6-cloro-4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotínico (1,0 g, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM 313,1 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,30 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,44 (s a, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,82 (M, 2H), 1,20 (m, 5H), 1,05 (s, 6H).

Intermedio 606C: 6-Cloro-N-((*R*)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1*r*,4*R*)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinamida



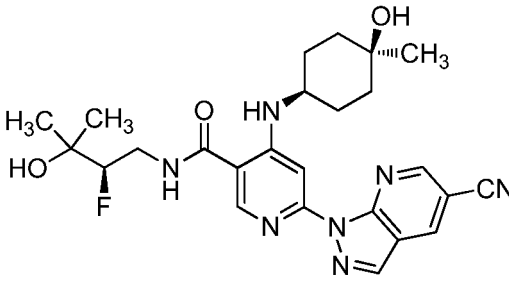
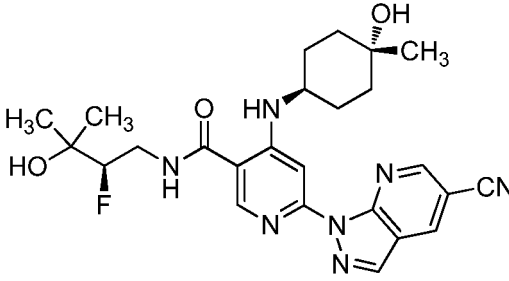
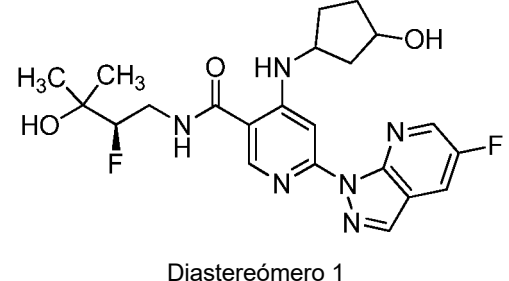
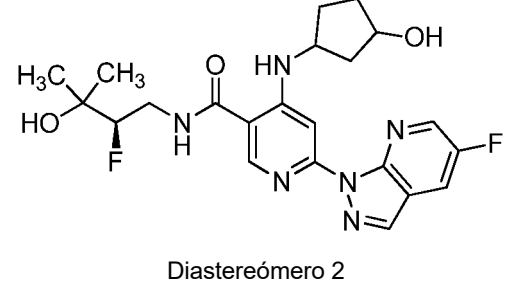
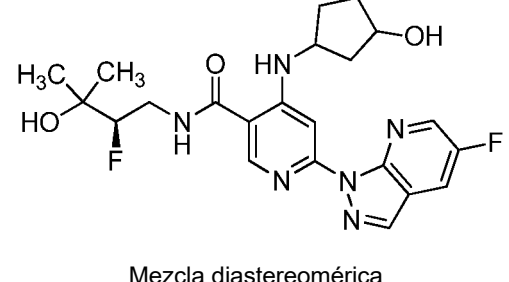
A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotínico (800 mg, 2,56 mmol) en DMF (8 ml), se añadieron HATU (1,95 g, 5,1 mmol), DIPEA (1,34 ml, 7,7 mmol) y (*R*)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (340 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró, se añadió agua, y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se lavaron con salmuera y se secaron conjuntamente sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando 6-cloro-N-((*R*)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1*r*,4*R*)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinamida (800 mg, 75 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa. CL-EM 416,1 (M+H).

#### 25 Ejemplo 606:

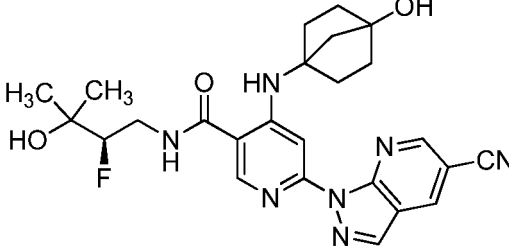
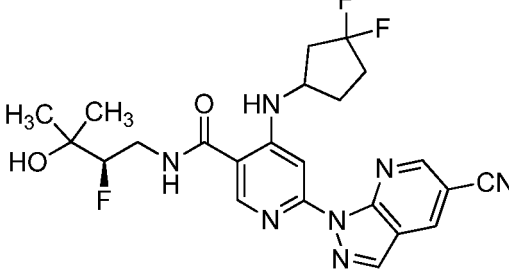
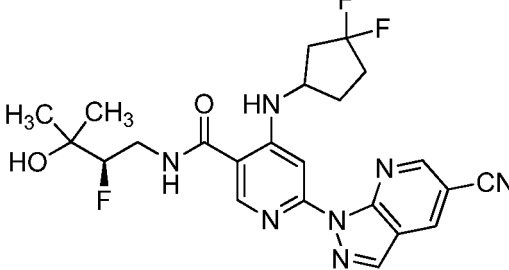
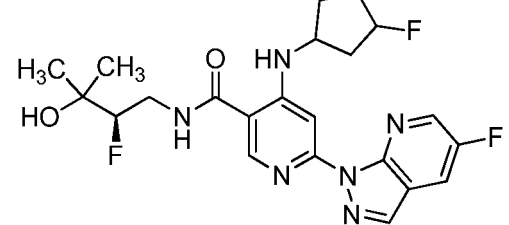
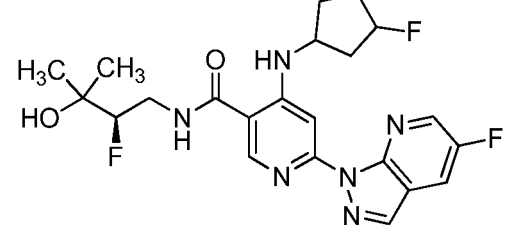
A una solución agitada de 6-cloro-N-((*R*)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1*S*,4*S*)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinamida (50 mg, 0,120 mmol) en dioxano (10 ml), se añadieron 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carbonitrilo (17,33 mg, 0,120 mmol), Xantphos (27,8 mg, 0,048 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (51,0 mg, 0,481 mmol). La mezcla se desgasificó durante 3 minutos con nitrógeno. A continuación, se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (44,0 mg, 0,048 mmol), y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 110 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de CELITE® con MeOH/CHCl<sub>3</sub> al 10 % y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando 6-(5-ciano-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-N-((*R*)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1*S*,4*S*)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinamida (5 mg, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HPLC, Tr de 1,34 min, Condiciones C; CL-EM 524,2 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD<sub>4</sub>) δ 8,99 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 9,2; 2,0 Hz, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,40 (m, 5H), 1,35 (s, 6H), 1,31 (s, 6H).

Los ejemplos de la Tabla 19 se prepararon usando los métodos generales para los Ejemplos 606 usando el material de partida y la amina apropiados.

Tabla 19

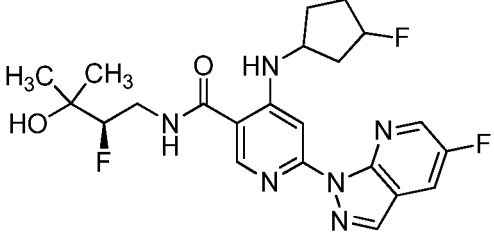
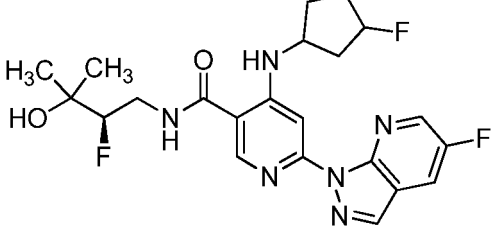
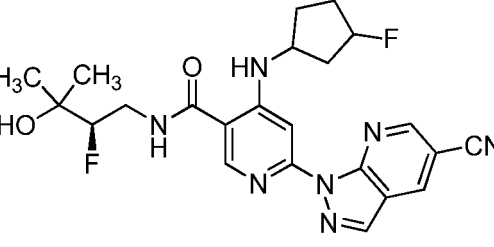
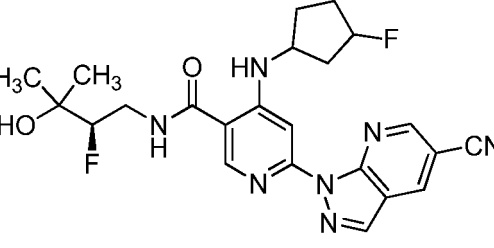
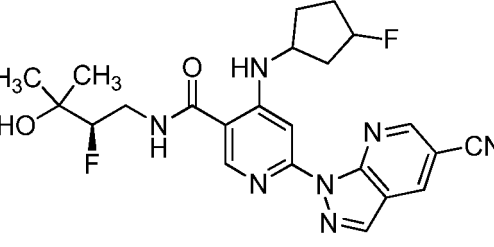
N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
607		1,29	E	496,4
608		1,16	E	496,4
609	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 1</p>	11,11	B	461,2
610	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 2</p>	11,32	B	461,2
611	 <p style="text-align: center;">Mezcla diastereomérica</p>	5,53	A	461,2

(continuación)

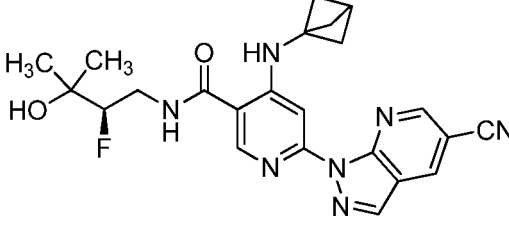
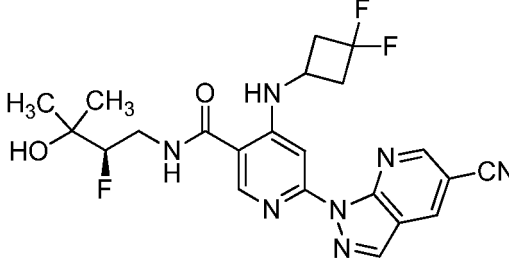
N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
613		1,08	E	494,3
614	 <p data-bbox="555 952 742 981">Diastereómero 1</p>	7,25	A	488,2
615	 <p data-bbox="555 1303 742 1332">Diastereómero 2</p>	7,25	A	488,2
618	 <p data-bbox="555 1610 742 1639">Diastereómero 1</p>	7,44	B	463,2
619	 <p data-bbox="555 1915 742 1944">Diastereómero 2</p>	7,45	B	463,2



(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
620	 <p data-bbox="555 622 738 656">Diastereómero 3</p>	7,15	B	463,2
621	 <p data-bbox="555 936 738 969">Diastereómero 4</p>	7,16	B	463,2
625	 <p data-bbox="523 1249 770 1283">Un solo diastereómero</p>	1,08	D	470,2
626	 <p data-bbox="523 1563 770 1597">Un solo diastereómero</p>	1,03	D	470,2
627	 <p data-bbox="523 1877 770 1910">Un solo diastereómero</p>	1,04	D	470,2

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	HPLC, Tr (min)	Cond. de HPLC	CL-EM
635		1,56	E	450,2
644		1,45	E	474,3

## 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  $\mu$ l, preparado a partir de adiciones de 15  $\mu$ l de enzima y sustratos (péptido fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,2,  $MgCl_2$  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  $\mu$ l de EDTA 35 mM a cada muestra. 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  $\mu$ M; péptido FL-IPTSPITTTYFFFKKK 1,5  $\mu$ M; IRAK4, 0,6 nM; y DMSO, 1,6 %.

20

## Ensayo de IL-6 inducida por TLR2 de PBMC

25 Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC, *Peripheral Blood Mononuclear Cells*) 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  $CO_2$  al 5 %. Después del pretratamiento con compuestos, las células se estimularon durante 5 horas con ácido lipoteicoico 10  $\mu$ g/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).

30

35 La siguiente tabla enumera los valores de  $CI_{50}$  de IRAK4 y los valores de  $CI_{50}$  o  $CE_{50}$  de las células para los siguientes ejemplos de la presente invención medidos en el ensayo de inhibición de IRAK4 y el ensayo de IL-6 inducida por TLR2 de PBMC. Los compuestos de la presente invención, como se ilustra en los siguientes ejemplos, mostraron valores de inhibición  $CI_{50}$  de IRAK inferiores a 0,025  $\mu$ M.

Tabla 11  
Datos de inhibición de IRAK4

N.º de Ej.	CI <sub>50</sub> de IRAK4 (µM)	CE <sub>50</sub> de las células (µM)	CI <sub>50</sub> de las células (µM)	N.º de Ej.	CI <sub>50</sub> de IRAK4 (µM)	CE <sub>50</sub> de las células (µM)	CI <sub>50</sub> de las células (µM)
1	0,0033	0,901	0,873				
2	0,0016	0,008	0,026				
3	0,0010	0,011	0,048				
4	0,0014	0,015	0,157				
5	0,0023	0,078	0,095	330	0,0043	-	0,512
6	0,0010	0,243	0,243				
7	0,0016	0,477	0,477	332	0,0130	-	0,159
8	0,0017	0,695	0,695	333	0,0126	0,524	-
9	0,0015	0,057	0,043				
10	0,0018	0,063	0,079	335	0,0033	0,077	-
11	0,0017	0,050	-	336	0,0038	0,168	0,556
12	0,0017	0,122	-	337	0,0071	0,572	0,765
13	0,0120	0,346	-	338	0,0045	-	0,147
14	0,0148	0,286	-	339	0,0040	-	0,332
15	0,0055	0,171	-	340	0,0100	0,536	-
16	0,0012	0,015	-				
17	0,0012	0,042	-	342	0,0087	-	0,423
18	0,0021	0,062	-	343	0,0035	-	0,428
19	0,0032	0,252	-	344	0,0135	-	0,144
20	0,0057	0,497	-	345	0,0074	-	0,180
21	0,0023	0,051	-	346	0,0036	-	0,306
22	0,0018	0,047	-				
23	0,0026	0,110	-				
24	0,0014	0,030	-				
25	0,0015	0,022	-				
26	0,0025	0,168	-				
27	0,0016	0,044	-				
28	0,0028	0,080	-				
29	0,0037	0,141	-				
30	0,0022	0,101	0,184				
31	0,0034	0,367	1,085				
32	0,0019	0,075	0,562				
33	0,0071	0,661	0,403				
34	0,0053	0,180	0,407				
35	0,0021	0,117	0,452				
36	0,0031	0,133	-				
37	0,0118	1,231	-				
38	0,0016	0,084	-				
39	0,0011	0,151	0,151				
40	0,0020	0,175	0,175				
41	0,0019	0,220	0,220				
42	0,0136	0,612	0,940				
43	0,0060	0,316	-				
44	0,0042	0,098	-				
45	0,0232	0,148	-				
46	0,0022	0,023	-				
47	0,0056	0,173	-				
48	0,0014	0,024	-				
49	0,0032	0,071	-				
50	0,0019	0,058	-				
51	0,0044	0,065	-				
52	0,0024	0,066	-				

ES 2 804 707 T3

(continuación)

N.º de Ej.	CI50 de IRAK4 ( $\mu\text{M}$ )	CE50 de las células ( $\mu\text{M}$ )	CI50 de las células ( $\mu\text{M}$ )	N.º de Ej.	CI50 de IRAK4 ( $\mu\text{M}$ )	CE50 de las células ( $\mu\text{M}$ )	CI50 de las células ( $\mu\text{M}$ )
53	0,0019	0,271	-				
54	0,0018	0,254	-				
55	0,0036	0,513	-				
56	0,0025	0,102	-				
57	0,0015	0,173	-				
58	0,0027	0,049	-				
59	0,0016	0,153	-				
60	0,0018	0,024	-				
61	0,0013	0,034	-				
62	0,0036	0,143	-				
63	0,0041	0,012	-				
64	0,0017	0,093	-				
65	0,0015	0,100	-				
66	0,0017	0,201	-				
67	0,0017	0,102	-				
68	0,0021	0,030	-				
69	0,0013	0,050	-				
70	0,0028	0,210	-				
71	0,0015	0,028	-				
72	0,0020	0,072	-				
73	0,0131	0,189	-				
74	0,0043	-	0,531				
75	0,0076	-	0,022				
76	0,0015	-	0,395				
77	0,0026	-	0,161				
78	0,0029	-	0,063				
79	0,0116	0,436	0,436				
80	0,0011	0,167	0,079				
81	0,0142	0,121	0,565				
82	0,0044	0,166	0,578				
83	0,0049	0,443	0,777				
84	0,0093	1,996	2,006				
85	0,0133	0,523	-				
86	0,0071	0,110	-				
87	0,0019	0,063	-				
88	0,0071	0,345	-				
89	0,0033	0,090	-				
91	0,0020	0,032	-	414	0,0100	0,188	-
92	0,0017	0,079	-	415	0,0148	0,286	-
93	0,0084	0,562	-	416	0,0019	0,058	-
94	0,0017	0,062	-	417	0,0055	0,171	-
95	0,0051	0,408	-	418	0,0044	0,065	-
96	0,0014	0,038	-				
97	0,0049	0,108	-	420	0,0044	0,186	-
98	0,0033	0,176	-				
99	0,0046	0,223	-	422	0,0023	0,004	-
100	0,0025	0,095	-				
101	0,0078	0,112	-	425	0,0018	0,154	-
102	0,0036	0,047	-	426	0,0016	0,051	-
103	0,0035	0,125	-	427	0,0028	0,089	-
104	0,0017	0,067	-	428	0,0046	0,361	-
105	0,0039	0,437	-	429	0,0015	0,092	-
106	0,0019	0,896	0,896				

ES 2 804 707 T3

(continuación)

N.º de Ej.	CI50 de IRAK4 ( $\mu\text{M}$ )	CE50 de las células ( $\mu\text{M}$ )	CI50 de las células ( $\mu\text{M}$ )	N.º de Ej.	CI50 de IRAK4 ( $\mu\text{M}$ )	CE50 de las células ( $\mu\text{M}$ )	CI50 de las células ( $\mu\text{M}$ )
107	0,0018	0,057	-	432	0,0021	0,080	-
108	0,0035	0,172	-				
109	0,0010	0,045	-	434	0,0016	0,057	-
110	0,0013	0,047	-				
				437	0,0010	0,042	-
113	0,0019	0,222	-				
114	0,0046	-	-				
115	0,0033	0,082	-	440	0,0019	0,072	-
116	0,0062	0,133	-	441	0,0030	0,109	-
117	0,0024	0,028	-	442	0,0015	0,042	-
118	0,0018	0,018	-				
119	0,0044	0,091	-				
120	0,0051	0,105	-				
121	0,0052	0,112	-				
122	0,0160	0,501	-				
123	0,0045	0,128	-				
124	0,0048	0,119	-				
125	0,0067	0,202	-				
127	0,0028	0,089	-				
128	0,0089	0,248	-	453	0,0044	0,213	0,326
129	0,0041	0,451	-	454	0,0059	0,757	0,289
130	0,0023	0,099	-	455	0,0022	0,072	-
131	0,0068	0,410	-	456	0,0048	0,241	-
132	0,0047	0,092	-				
133	0,0026	0,120	-	458	0,0071	0,261	0,260
134	0,0069	0,282	-	459	0,0049	0,095	0,343
135	0,0045	0,168	-				
136	0,0031	0,133	-	461	0,0025	0,074	0,122
137	0,0027	0,084	-	462	0,0029	0,066	0,398
138	0,0064	0,152	-				
139	0,0029	0,118	-				
140	0,0083	0,226	-				
141	0,0022	0,087	-				
142	0,0114	0,354	-				
143	0,0065	0,185	-				
144	0,0062	0,148	-				
145	0,0045	0,061	-				
146	0,0065	0,267	-				
147	0,0119	0,338	-				
148	0,0014	0,064	-				
149	0,0093	0,239	-				
150	0,0090	0,593	-				
151	0,0148	0,443	-				
152	0,0056	0,294	-				
153	0,0031	0,160	-	478	0,0047	0,462	0,805
154	0,0120	0,584	-	479	0,0057	0,144	0,835
155	0,0070	0,164	-				
156	0,0095	0,231	-				
157	0,0053	0,097	-	482	0,0174	0,433	-
158	0,0042	0,127	-				
159	0,0024	0,112	-	484	0,0035	-	0,282
160	0,0058	0,176	-	485	0,0087	0,198	1,077

ES 2 804 707 T3

(continuación)

N.º de Ej.	CI50 de IRAK4 (µM)	CE50 de las células (µM)	CI50 de las células (µM)	N.º de Ej.	CI50 de IRAK4 (µM)	CE50 de las células (µM)	CI50 de las células (µM)
161	0,0068	0,253	-				
162	0,0038	0,129	-				
163	0,0030	0,081	-				
164	0,0035	0,299	-				
165	0,0091	0,172	-				
166	0,0046	0,192	-				
167	0,0105	0,171	-				
168	0,0131	0,305	-				
169	0,0033	0,204	-				
170	0,0151	0,423	-				
171	0,0037	0,208	0,587				
172	0,0025	-	10,000	497	0,0037	-	0,098
173	0,0023	0,081	0,242				
174	0,0033	0,182	-				
175	0,0050	0,113	-				
176	0,0064	0,476	-				
177	0,0036	0,352	-				
178	0,0037	0,100	-				
179	0,0028	0,135	-				
180	0,0053	0,208	-				
181	0,0043	0,152	-	506	0,0015	-	0,065
182	0,0018	0,074	-	507	0,0014	-	0,374
183	0,0041	0,179	-				
185	0,0034	0,350	-				
186	0,0013	0,044	-				
187	0,0019	0,086	-				
188	0,0017	0,057	-				
189	0,0048	0,075	-				
190	0,0047	0,120	-				
191	0,0147	10,000	-				
192	0,0026	0,120	-				
193	0,0034	-	0,287				
194	0,0031	0,160	-				
196	0,0104	0,304	0,328				
197	0,0081	0,297	-				
199	0,0063	0,281	-				
200	0,0028	0,079	-				
201	0,0163	0,583	-				
202	0,0106	0,131	-				
203	0,0039	0,124	-				
204	0,0049	0,174	-				
205	0,0070	0,240	-				
210	0,0031	0,206	-				
214	0,0136	0,209	-				







(continuación)

N.º de Ej.	CI50 de IRAK4 (µM)	CE50 de las células (µM)	CI50 de las células (µM)	N.º de Ej.	CI50 de IRAK4 (µM)	CE50 de las células (µM)	CI50 de las células (µM)

## Difractometría de rayos X de un solo cristal

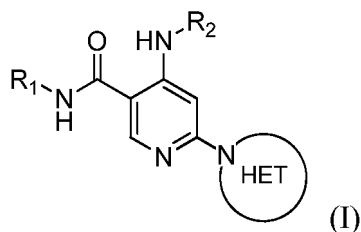
- 5 Los datos de difracción de rayos X de un solo cristal se obtuvieron usando el sistema Bruker APEX II (Bruker-AXS, Alemania) con una fuente de rayos X de tubo cerrado herméticamente (objetivo Mo). La fuente está montada en el goniómetro D8 de 3 ejes en la caja de seguridad compacta D8, estándar. Los datos se recopilaron en un instrumento con fuente de rayos X funcionando a tensión (50 kV) y corriente (35 mA). El cristal único obtenido usando estudios de cristalización se monta en un bucle de alambre de nylon y se analiza a una temperatura de 22,85 °C (296 K). El cristal se expuso a un haz de rayos X monocromático. Los haces dispersos se analizaron usando un detector CCD de 4K.
- 10 La indexación y el procesamiento de los datos de intensidad medidos se llevó a cabo con el paquete de software/paquete de programas APEX2 (Interfaz de usuario de recopilación y procesamiento de datos de APEX2: Manual de usuario de APEX2, v 1.27; Bruker AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 Estados Unidos). Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos y se refinaron basándose en los reflejos observados usando el paquete cristalográfico SHELXTL (Bruker AXS, 5465 East Cheryl Parkway, Madison, WI, 53711, EE.UU.).
- 15 Los parámetros atómicos derivados (coordenadas y factores de temperatura) se refinaron a través de mínimos cuadrados de matriz completa. La función minimizada en los refinamientos fue  $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$ . R se define como  $\sum |F_o| - |F_c| / \sum |F_o|$ , mientras que  $R_w = \sqrt{\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2}$ , en donde w es una función de ponderación apropiada basada en errores en las intensidades observadas. Los mapas de diferencias se examinaron en todas las etapas de mejora.
- 20 Se introdujeron átomos de hidrógeno en posiciones idealizadas con factores de temperatura isotrópicos, pero no se modificaron los parámetros de hidrógeno.

## Difractometría de rayos X en polvo

- 25 Los datos de difracción en polvo se obtuvieron con un sistema Bruker D8 Advance (Bruker AXS, Alemania) que estaba dotado de una fuente de Cu de tubo cerrado herméticamente, funcionando con una carga de tubo de 40 kV y 40 mA. La fuente se montó en el goniómetro D8 de 3 ejes en la caja de seguridad compacta D8, estándar. Las muestras de polvo se colocaron en una capa fina y uniforme sobre soportes de muestras de fondo de bajo contenido de silicio (51,5 mm, con una cavidad de muestras de 20 mm x 0,5 mm); el soporte de muestras se rotó durante la recopilación de datos. La distancia del detector de muestras fue de 280 mm. Los datos se recopilaron con un tamaño de paso de 0,03 grados 2theta en el intervalo de 2 a 32 grados 2theta, con un tiempo de exposición de las muestras de al menos 1000 segundos. Los haces dispersos se analizaron usando el detector Lynx eye monodimensional sensible a la posición (PSD, *Position Sensitive Detector*).
- 30

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

o una de sus sales, en donde:

10

HET es un heteroarilo seleccionado entre pirazol, indol, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-d]pirimidina, pirazolo[3,4-b]piridina, pirazolo[3,4-d]pirimidina o purina, en donde dicho heteroarilo está sustituido con cero o un sustituyente seleccionado entre F, Cl, Br, -OH, -CN, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, hidroxipirrolidina y piridazina;

R<sub>1</sub> es:

15

(i) alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NH(1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno), -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, morfolina y fenilo sustituido con -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

20

(ii) biciclo[2.2.1]heptan-1-ol, tetrahydrobenzo[d]tiazol-2-amina o 1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona; o  
(iii) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)NH(CD<sub>3</sub>), -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(O)NH(ciclopropilo), -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)OCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, piridina, metilimidazol, metilpirazol y tiazol; y

R<sub>2</sub> es:

25

(i) alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con de cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre F y -OH;  
(ii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-R<sub>x</sub> en donde R<sub>x</sub> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, oxetano, tetrahydrofurano o tetrahidropirano, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH y -CH<sub>3</sub>;

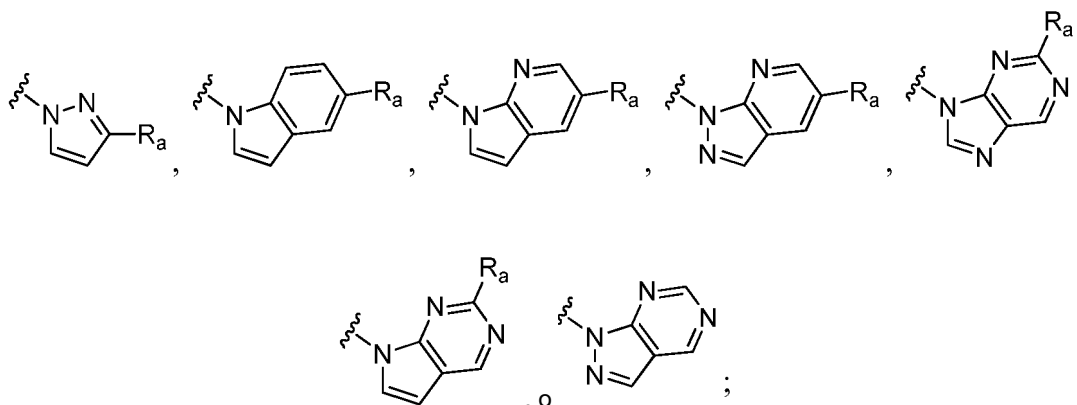
30

(iii) adamantano, benzotiazol o biciclo[2.2.1]heptan-1-ol; o  
(iv) fenilo sustituido con -OH, -CN, -CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, pirazol, triazol o metil-tetrazol.

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

35

HET es un heteroarilo seleccionado entre:



40

R<sub>a</sub> es H, F, Cl, Br, -OH, -CN, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, hidroxipirrolidina o piridazina;

R<sub>1</sub> es:

45

(i) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHFCH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CHFC(O)NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHFCH(CH<sub>3</sub>)NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>CHFCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-morfolina, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(fenil-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -

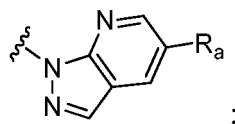
CH<sub>2</sub>C(O)NH(1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno);  
 (ii) biciclo[2.2.1]heptan-1-ol, tetrahydrobenzo[d]tiazol-2-amina o 1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona; o  
 (iii) ciclohexilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>,  
 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)NH(CD<sub>3</sub>), -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(O)NH(ciclopropilo), -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -  
 NHC(O)OCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, piridina, metilimidazol, metilpirazol y tiazol; y

R<sub>2</sub> es

(i) -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>F, -CH(CH<sub>3</sub>)CHF(CH<sub>3</sub>), -  
 CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>2</sub>F)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -  
 CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH;  
 (ii) tetrahidropirano, fluorotetrahidropirano, -CH<sub>2</sub>(fluorociclobutilo), -CH<sub>2</sub>(hidroxiciclobutilo), -CH<sub>2</sub>(oxetano), -  
 CH<sub>2</sub>(metiloxetano) o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre F, -OH y -CH<sub>3</sub>;  
 (iii) adamantano, benzotiazol o biciclo[2.2.1]heptan-1-ol; o  
 (iv) fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OH, -CN, -CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>,  
 -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, pirazol, triazol y metil-tetrazol.

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

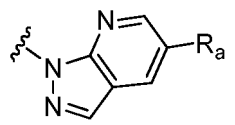
HET es



R<sub>a</sub> es F, Cl, Br, -OH, -CN o -CH<sub>3</sub>;  
 R<sub>1</sub> es CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH o -  
 CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>; y  
 R<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

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

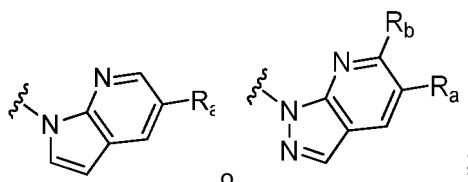
HET es



R<sub>a</sub> es F, Cl, Br, -OH, -CN o -CH<sub>3</sub>;  
 R<sub>1</sub> es -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH o -  
 CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>; y  
 R<sub>2</sub> es -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

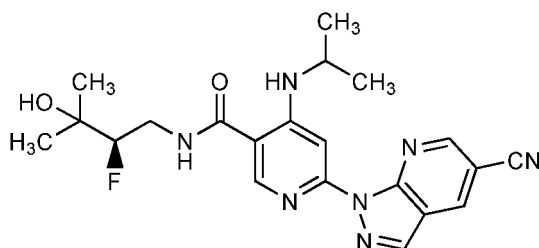
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:

HET es



R<sub>a</sub> es Cl o -CN;  
 R<sub>b</sub> es H;  
 R<sub>1</sub> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>; y  
 R<sub>2</sub> es -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

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



7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona entre: (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (1); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (2); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (3); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (4); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinamida (5); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (6); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahydro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida (7); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahydro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida (8); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)nicotinamida (9); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopentilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (10); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (11); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (12); 4-((1*s*,3*S*)-adamantan-1-ilamino)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (13); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(4-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (14); N-(3-(*terc*-butoxi)propil)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (15); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-1-il)amino)nicotinamida (16); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metilciclopropil)amino)nicotinamida (17); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metilciclopropil)amino)nicotinamida (18); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopentilamino)nicotinamida (19); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)nicotinamida (20); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-hidroxiбутан-2-il)amino)nicotinamida (21); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-hidroxiбутан-2-il)amino)nicotinamida (22); (S)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (23); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-1-il)amino)nicotinamida (24); diastereómero 1; 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-1-il)amino)nicotinamida (25); diastereómero 2; 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-1-il)amino)nicotinamida (26); diastereómero 3; 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-1-il)amino)nicotinamida (27); diastereómero 4; (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)amino)nicotinamida (28); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((oxetan-3-ilmetil)amino)nicotinamida (29); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-1-il)amino)nicotinamida (30); (R)-6-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (31); (R)-6-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (32); (R)-6-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (33); (R)-6-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (34); (R)-6-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)nicotinamida (35); 6-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (36); (R)-6-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (37); (R)-6-(5-fluoro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (38); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (39); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (40); (R)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (41); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-6-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (42); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (43); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (44); (R)-6-(5-acetamido-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (45); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxi-fenil)amino)nicotinamida (46); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(3-isopropoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (47); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((2*R*)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (48); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((2*S*)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (49); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-sulfamoiifenil)amino)nicotinamida (50); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-metoxifenil)amino)nicotinamida (51); 6-(5-ciano-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-

3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)nicotinamida (52); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (53); (R)-4-((3-acetamidofenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (54); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-

5 (metilcarbamoil)fenil)amino)nicotinamida (55); (R)-4-((3-carbamoilfenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (56); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-(metilsulfonamido)fenil)amino)nicotinamida (57); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(4-sulfamoilfenil)nicotinamida (58); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)amino)nicotinamida (59); (R)-4-((4-carbamoilfenil)amino)-6-(5-

10 ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (60); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1s,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)nicotinamida (61); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)nicotinamida (62); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-

15 (metilsulfonamido)etil)nicotinamida (63); (R)-4-(benzo[d] tiazol-6-ilamino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (64); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1-fluorociclobutil)metil)amino)nicotinamida (65); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((3-cianofenil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (66); (R)-4-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)-6-(5-

20 ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (67); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)nicotinamida (68); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)nicotinamida (69); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)-2-

25 oxoetil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (70); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-(hidroximetil)fenil)amino)nicotinamida (71); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((2S)-3-fluorobutan-2-il)amino)nicotinamida (72); N-(2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-

30 il)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (73); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)nicotinamida (74); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (75); (R)-6-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (76); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-

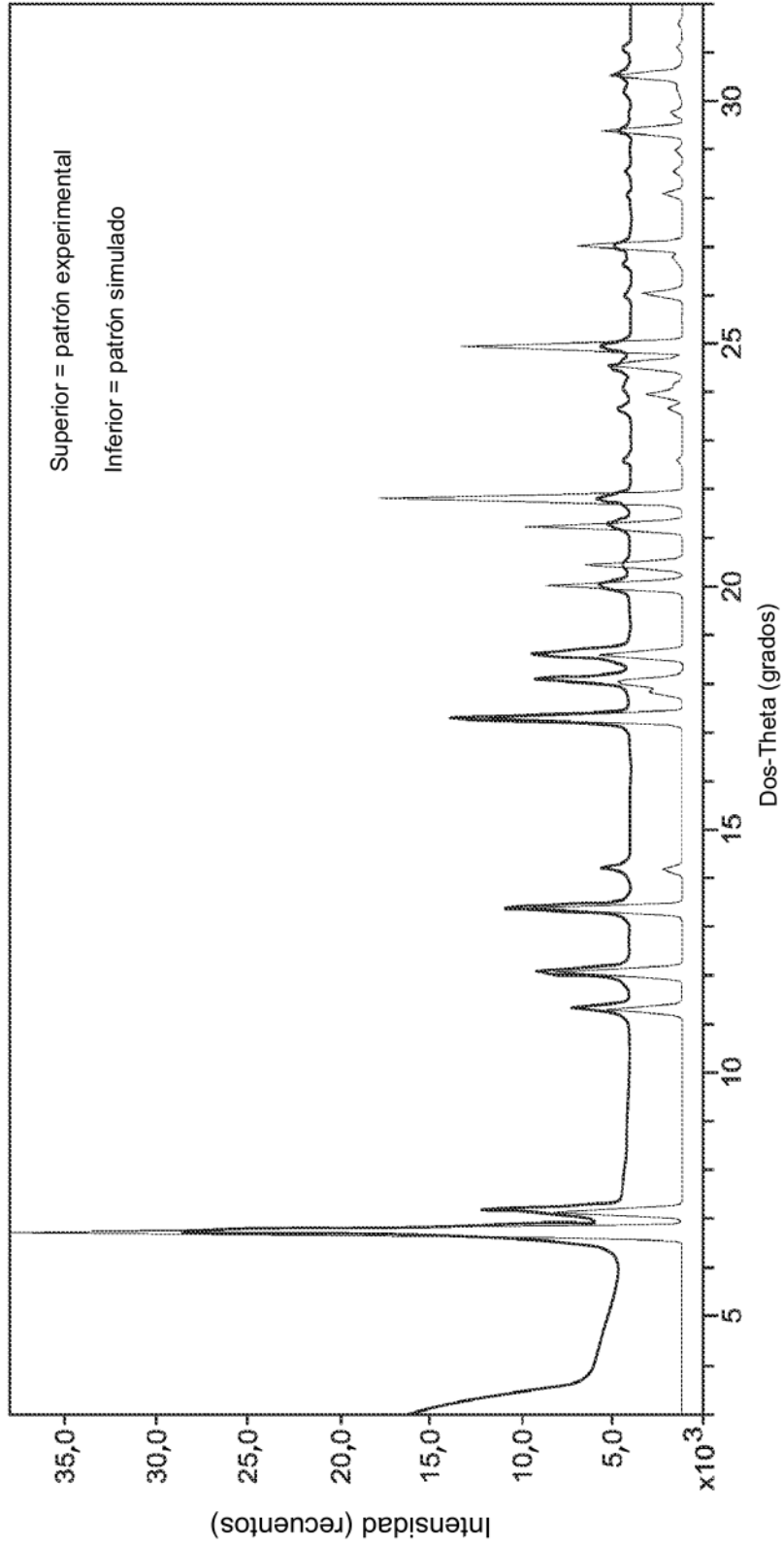
35 fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)nicotinamida (77); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (78); 6-(5-ciano-1H-indol-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (79); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (80); 4-(isopropilamino)-N-((trans)-4-

40 (metilcarbamoil)ciclohexil)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (81); N-((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (82); N-((trans)-4-acetamidociclohexil)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (83); N-((trans)-4-acetamidociclohexil)-4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (84); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (85); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (86); N-((trans)-4-acetamidociclohexil)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)nicotinamida (87); N-((trans)-4-acetamidociclohexil)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (88); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-N-((1r,4S)-4-

45 (metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (89); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-(ciclopropilcarbamoil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (91); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-(etilcarbamoil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (92); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-N-((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (93); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-N-((trans)-4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (94); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((trans)-4-nitrociclohexil)nicotinamida (95); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (96); ((trans)-4-(6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexil)carbamato de metilo (97); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (98); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (99); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(etilamino)-N-((trans)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)nicotinamida (100); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((trans)-4-(metiltio)ciclohexil)nicotinamida (101); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((trans)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)nicotinamida (102); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (103); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-((trans)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)nicotinamida (104); 4-((3-carbamoilfenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)nicotinamida (105); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (106); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (107); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (108); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinamida (109); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinamida (110); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (113); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (114); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-fluoropropan-2-il)amino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (115); N-((R)-2-

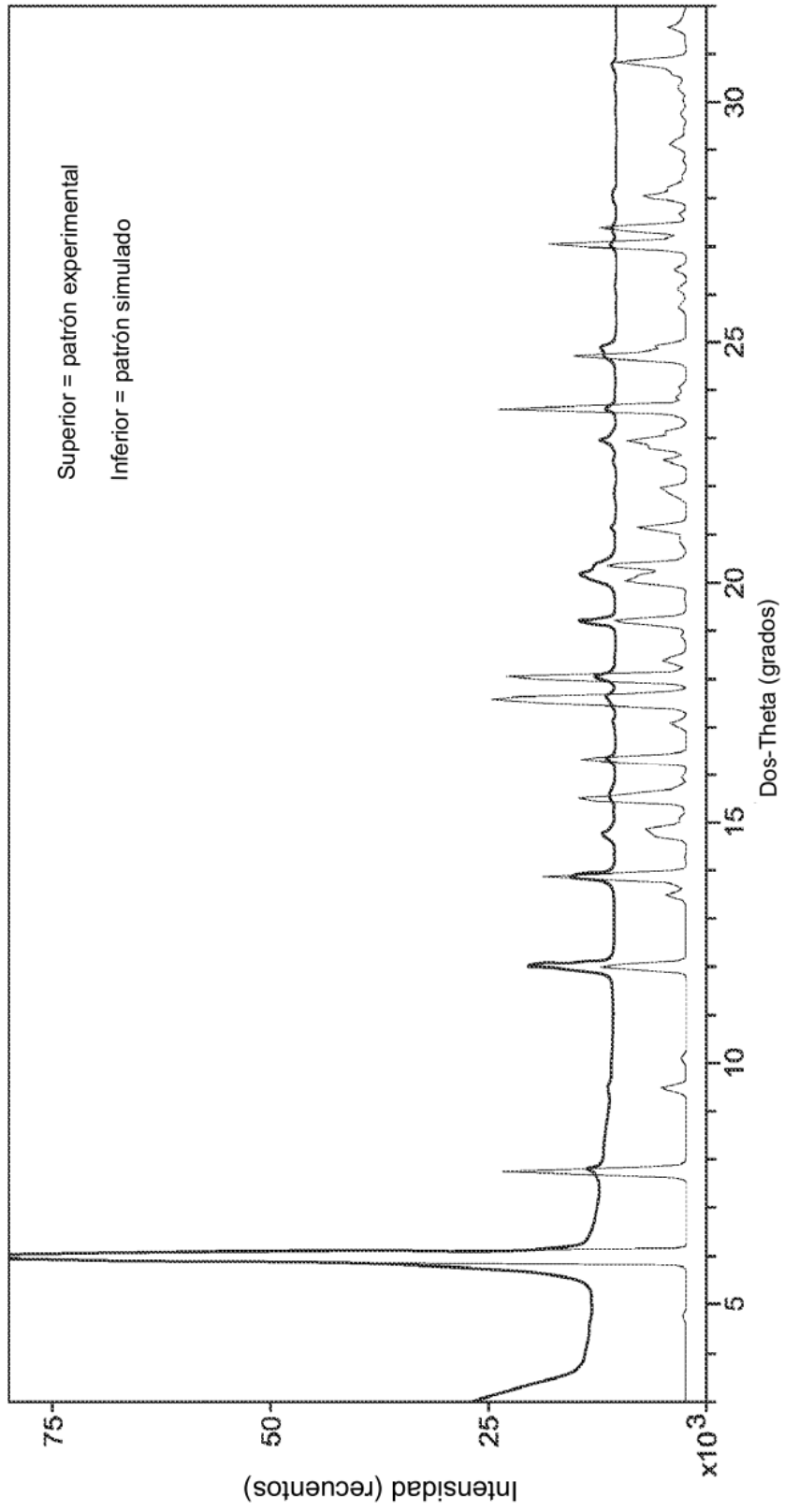
fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (116); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (117); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (118); (S)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (119); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (120); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (121); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)-N-((1r,4S)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (122); (R)-1-(4-(etilamino)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (123); (R)-1-(4-(ciclobutilamino)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (124); acetato de 1-((2-(6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)etil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (125); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-metoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (127); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-metoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (128); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((2R)-2-fluoro-3-(isopropilamino)butil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (129); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((2R)-2-fluoro-3-(isopropilamino)butil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (130); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)nicotinamida (131); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-(metilamino)-3-oxopropil)nicotinamida (132); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (133); (R)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)nicotinamida (134); (R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (135); (R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (136); (R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (137); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (138); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (139); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (140); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (141); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida, diastereómero 1 (142); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida, diastereómero 2 (143); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)nicotinamida (144); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (145); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (146); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinamida (147); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-(2-hidroxi-3-metilbutil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (148); (R)-N-(3-etil-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)nicotinamida (149); 6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-(2-hidroxi-3-metilbutil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (150); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (151); 6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (152); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(5-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (153); 6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-morfolinoetil)nicotinamida (154); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)nicotinamida (155); (R)-4-(ciclopropilamino)-6-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (156); (R)-6-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (157); (R)-6-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (158); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)nicotinamida (159); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (160); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((trans)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)nicotinamida (161); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((trans)-4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (162); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-fluorociclohexil)amino)nicotinamida (163); N-((trans)-4-acetamidociclohexil)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (164); N-(2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-il)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (165); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((trans)-4-(metilsulfonamido)ciclohexil)nicotinamida (166); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (167); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(3-(piridazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (168); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (169); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(9H-purin-9-il)nicotinamida (170); (R)-6-(2-amino-9H-purin-9-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (171); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((2-hidroxi-3-metilbutil)amino)-9H-purin-9-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (172); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (173); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (174); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (175); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (176); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(piridin-3-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (177); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(piridin-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (178); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-

- b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(piridin-4-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (179); 6-(5-ciano-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-fluoro-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (180); 6-(5-ciano-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1s,4s)-4-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (181); 6-(5-ciano-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (182); 6-(5-ciano-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]decan-8-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (183); (R)-6-(2-(dimetilamino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (185); (R)-6-(2-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (186); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (187); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((2-hidroxietil)amino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (188); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (189); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (190); dihidrogenofosfato de (R)-4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ilo (191).
8. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para usar en terapia.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para usar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria.
11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, 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 Grave, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, lupus cutáneo, psoriasis, síndromes periódicos asociados a la criopirina, síndrome periódico asociado al receptor de TNF, fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Still de aparición en el adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.



**FIG. 1**





**FIG. 2**