

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 875**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.12.2014** **PCT/US2014/072922**
87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2015** **WO15103355**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.12.2014** **E 14824755 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020** **EP 3089971**

54 Título: **Compuestos y procedimientos de uso**

30 Prioridad:

01.01.2014 IN 6DE2014

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.03.2021

73 Titular/es:

MEDIVATION TECHNOLOGIES LLC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US

72 Inventor/es:

RAI, ROOPA;
CHAKRAVARTY, SARVAJIT;
PUJALA, BRAHMAM;
SHINDE, BHARAT UTTAM;
NAYAK, ANJAN KUMAR;
CHAKLAN, NAVEEN;
AGARWAL, ANIL KUMAR;
RAMACHANDRAN, SREEKANTH A. y
PHAM, SON

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 813 875 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 y procedimientos de uso

Campo técnico

- 5 Esta divulgación se refiere generalmente a compuestos y composiciones útiles para el tratamiento (terapia) de afecciones asociadas a una actividad excesiva del factor de crecimiento transformante beta (TGFβ) y también puede usarse en combinación con una o más inmunoterapias contra el cáncer.

Descripción detallada

- 10 La presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y usos de esos compuestos y composiciones para el tratamiento de afecciones asociadas a una actividad excesiva del factor de crecimiento transformante beta (TGFβ), como se describe a continuación.

- 15 El TGFβ pertenece a una superfamilia de proteínas multifuncionales que incluye, por ejemplo, TGFβ1, TGFβ2 y TGFβ3, que son moduladores pleiotrópicos del crecimiento y la diferenciación celulares, el desarrollo embrionario y óseo, la formación de matriz extracelular, la hematopoyesis y las respuestas inmunitarias e inflamatorias (Roberts y Sporn Handbook of Experimental Pharmacology (1990) 95:419-58; Massague, y col., Ann. Rev. Cell. Biol. (1990) 6:597-646). Por ejemplo, el TGFβ1 inhibe el crecimiento de muchos tipos celulares, incluyendo células epiteliales, pero estimula la proliferación de diversos tipos de células mesenquimales. Otros miembros de esta superfamilia incluyen activina, inhibina, proteína morfogénica ósea y sustancia inhibidora mulleriana. Los miembros de la familia TGFβ inician rutas de señalización intracelular que conducen en última instancia a la expresión de genes que regulan el ciclo celular, controlan las respuestas proliferativas o se relacionan con proteínas de la matriz extracelular que median la señalización celular de fuera hacia dentro, adhesión celular, migración y comunicación intercelular.

- 25 Por lo tanto, los inhibidores de la ruta de señalización intracelular de TGFβ se reconoce que son útiles principalmente para el tratamiento de enfermedades fibroproliferativas. Las enfermedades fibroproliferativas incluyen trastornos renales asociados a la actividad no regulada de TGFβ y fibrosis excesiva incluyendo glomerulonefritis (GN), tales como GN mesangial proliferativa, GN inmunitaria y GN en media luna. Otras afecciones renales incluyen nefropatía diabética, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal en pacientes trasplantados que reciben ciclosporina y nefropatía asociada al VIH. Los trastornos vasculares del colágeno incluyen esclerosis sistémica progresiva, polimiositis, esclerodermia, dermatomiositis, fascitis eosinofílica, morfea o aquellos asociados a la aparición del síndrome de Raynaud. Las fibrosis pulmonares resultantes de la actividad excesiva de TGFβ incluyen el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar intersticial a menudo asociada a trastornos autoinmunes, tales como lupus eritematoso sistémico y esclerodermia, contacto químico o alergias. Otro trastorno autoinmune asociado a características fibroproliferativas es la artritis reumatoide. Las afecciones fibroproliferativas pueden estar asociadas a procedimientos quirúrgicos oculares. Dichos procedimientos incluyen cirugía de reinserción de retina que acompaña a la vitreorretinopatía proliferativa, extracción de cataratas con implante de lente intraocular y cirugía de drenaje posterior al glaucoma.

- 35 Además, los miembros de la familia TGFβ están asociados a la progresión de diversos tipos de cáncer, M. P. de Caestecker, E. Piek y A. B. Roberts, J. National Cancer Inst., 92(17), 1388-1402 (2000) y los miembros de la familia TGFβ se expresan en grandes cantidades en muchos tumores. Derynck, Trends Biochem. Sci., 1994, 19, 548-553. Por ejemplo, se ha descubierto que TGFβ1 inhibe la formación de tumores, probablemente por inhibición de la proliferación de células no transformadas. Sin embargo, una vez que se forma un tumor, TGFβ1 promueve el crecimiento del tumor. N. Dumont y C. L. Arteaga, Breast Cancer Res., Vol. 2, 125-132 (2000). Por lo tanto, los inhibidores de la ruta de TGFβ también se reconocen siendo útiles para el tratamiento de muchas formas de cáncer, tales como cáncer de pulmón, cáncer de piel y cáncer colorrectal. En particular, se consideran ser útiles para el tratamiento de cánceres de mama, páncreas y cerebro, incluyendo glioma.

- 45 Lovering, F. y col. ("Identification and SAR of squarate inhibitors of mitogen activated protein kinase-activated protein kinase 2 (MK-2)", Bioorganic & Medicinal Chemistry, Mayo de 2009, Vol. 17, N.º 9, páginas 3342-3351) desvelan una serie de inhibidores basados en escuarato MK-2.

Norman, M. H. y col. ("Novel Vanilloid Receptor-1 Antagonists: 1. Conformationally Restricted Analogues of trans-Cinnamides", Journal of Medicinal Chemistry, Julio de 2007, Vol. 50, N.º 15, páginas 3497-3514) desvelan compuestos basados en N-aril trans-cinamida que actúan como antagonistas de TRPV1.

- 50 Hong, F. y col. ("Diamino-C,N-diarylpyridine positional isomers as inhibitors of lysophosphatidic acid acyltransferase-beta", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Noviembre de 2005, Vol. 15, N.º 21, páginas 4703-4707) desvela 2,6-Diamino-4,N-diarilpiridinas como inhibidores de la actividad enzimática de la ácido lisofosfatídico aciltransferasa beta (LPAAT-beta).

El documento WO 2009/012375 desvela inhibidores de la proteína quinasa 2 activada por MAP quinasa (MK2).

- 55 El documento WO 2005/033105 desvela compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades, tales como

enfermedades mediadas por el receptor vanilloide y otras enfermedades, tales como dolor inflamatorio o neuropático y enfermedades que implican la función nerviosa sensorial tales como asma, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, incontinencia urinaria, migraña y psoriasis.

5 El documento US 2004/198728 desvela piridinas y usos de las mismas, incluyendo la inhibición de la actividad de la ácido lisofosfatídico aciltransferasa beta (LPAAT-beta) y/o la proliferación de células tales como células tumorales.

El documento WO 2011/146287 desvela inhibidores de ALK5 que son útiles para el tratamiento de afecciones asociadas a ALK5, incluyendo cáncer.

El documento WO 2011/044181 desvela compuestos de dióxido de iminotiadiazina útiles como inhibidores de BACE y/o para el tratamiento y la prevención de diversas patologías relacionadas con la producción de β -amiloide ($A\beta$).

10 El documento WO 2005/065691 se refiere a procedimientos para tratar gliomas malignos mediante la administración de inhibidores de TGF β , incluyendo inhibidores que se unen específicamente al receptor de TGF β de tipo 1 (TGF β -R1).

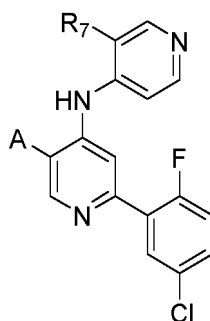
El documento WO 2011/054433 desvela inhibidores de proteínas que consumen ATP útiles para el tratamiento de tumores.

15 Por fines de simplicidad e ilustrativos, los principios de la invención se describen haciendo referencia principalmente a realizaciones ilustrativas específicas de la misma. Además, en la siguiente descripción, se exponen numerosos detalles específicos para proporcionar un entendimiento exhaustivo de la invención. Será evidente, sin embargo, para un experto en la materia, que la invención puede practicarse sin limitación a estos detalles específicos. En otros casos, los procedimientos y estructuras bien conocidos no se han descrito en detalle para no oscurecer innecesariamente la invención.

Además de los compuestos que se ilustran específicamente, los solicitantes también pretenden incluir cualquiera y todos los estereoisómeros, incluyendo isómeros geométricos (isómeros *cis/trans* o *E/Z*), tautómeros, sales, N-óxidos y solvatos de los compuestos y tales alternativas también pueden usarse en los procedimientos desvelados.

Compuestos

25 Los compuestos de la invención se encuentran dentro de la fórmula (Aa-1):



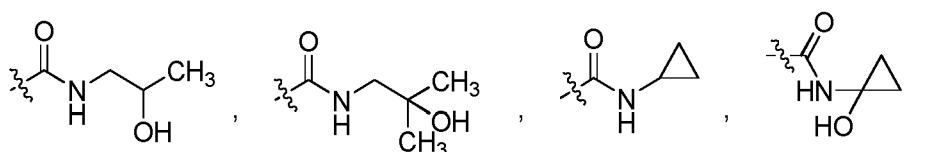
(Aa-1)

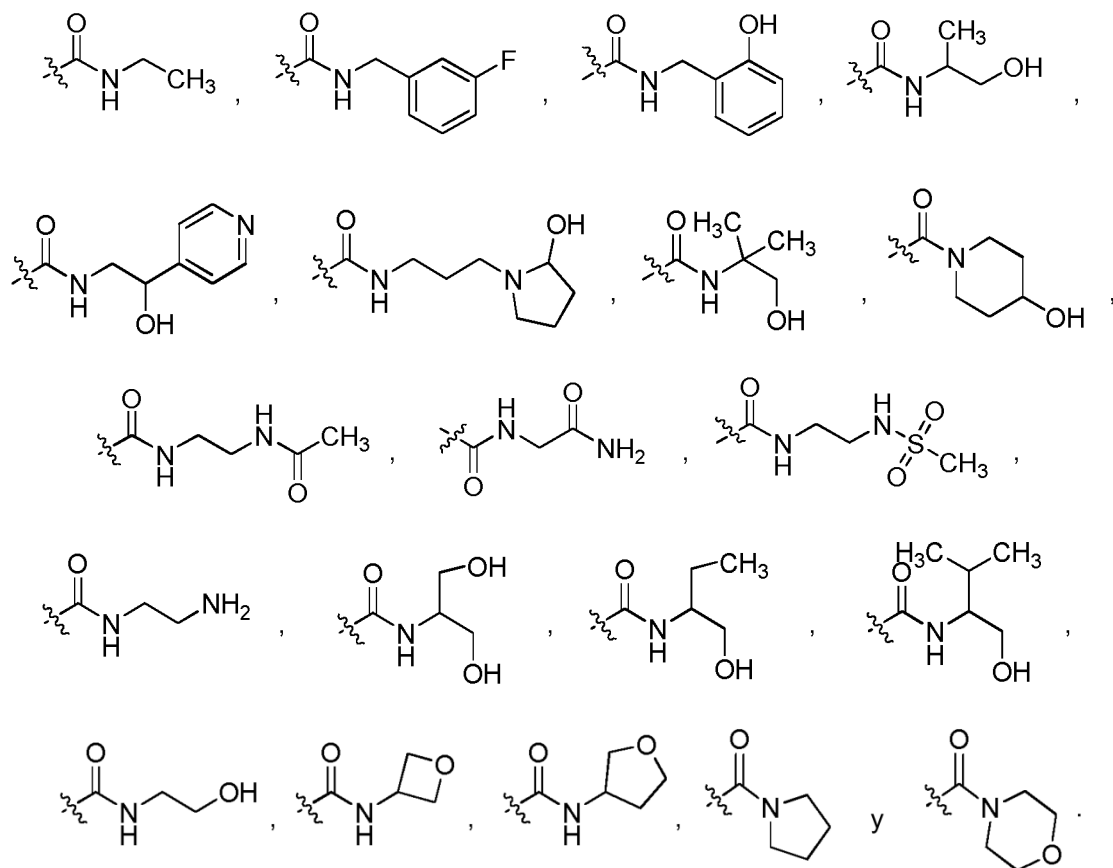
en la que A representa H, halógeno, amino, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclilo, en la que el amino, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclilo también pueden estar sustituidos; y R7 está opcionalmente sustituido alquilo.

30 La invención también contempla sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

La Tabla 1 a continuación presenta una variedad de alquilo sustituidos adecuados para usar como R7 en la fórmula anterior.

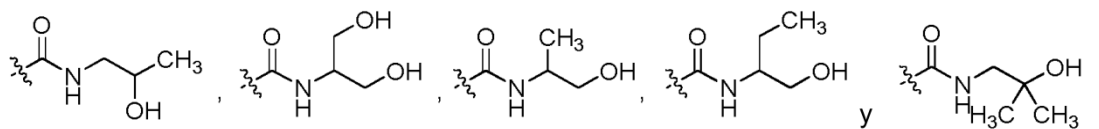
Tabla 1





5

En realizaciones particulares, R_7 se selecciona entre el grupo que consiste en

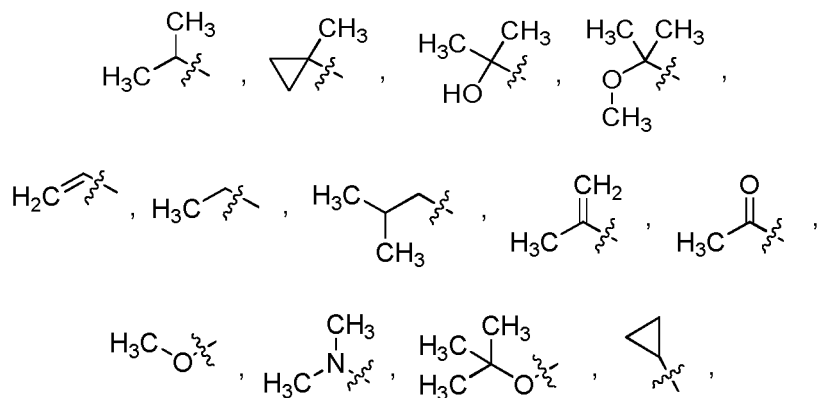


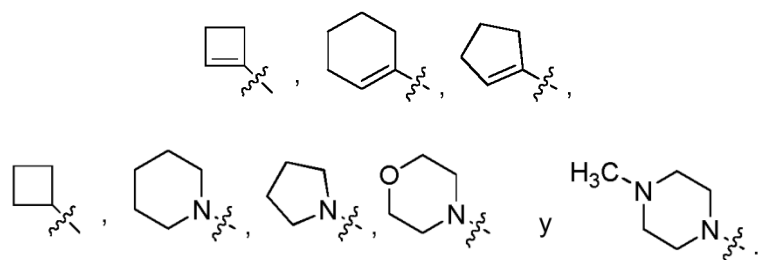
La Tabla 2 a continuación presenta una variedad de sustituyentes adecuados para usar como A en la fórmula anterior.

Tabla 2

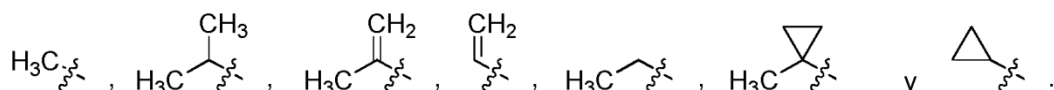


10

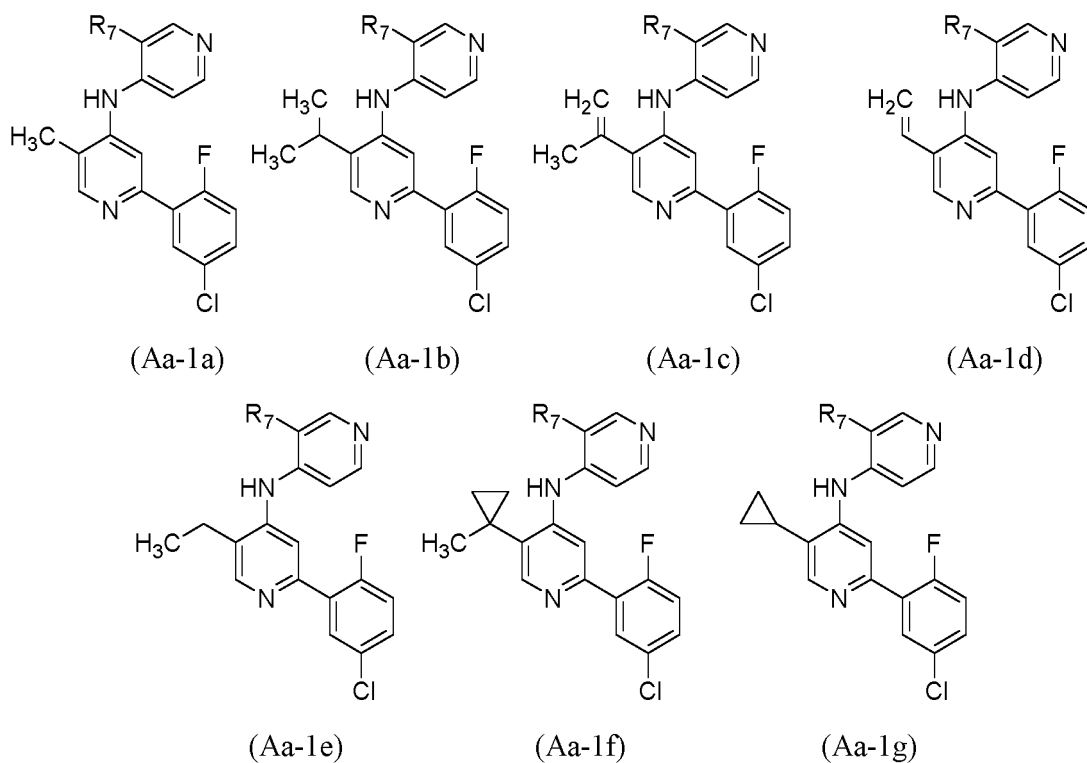




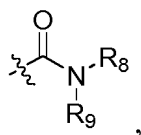
En realizaciones particulares, A se selecciona entre el grupo que consiste en



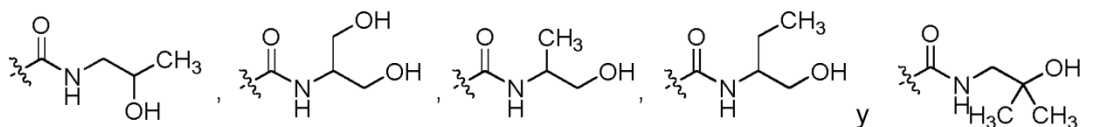
- 5 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (Aa-1) es de las fórmulas (Aa-1a), (Aa-1b), (Aa-1c), (Aa-1d), (Aa-1e), (Aa-1f) y (Aa-1 g): o una sal de los mismos,



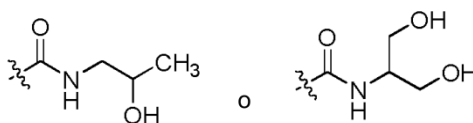
- 10 en las que en cada uno de (Aa-1a), (Aa-1b), (Aa-1c), (Aa-1d), (Aa-1e), (Aa-1f) y (Aa-1 g), el sustituyente R₇ es como se describe para la fórmula (Aa-1) o cualquier variación aplicable de los mismos. En realizaciones preferidas, R₇ es



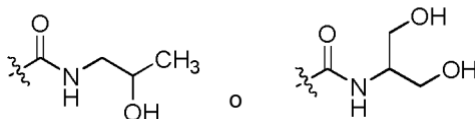
en la que R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre H, o alquilo, y en la que el alquilo también puede estar sustituido; o R₈ y R₉ pueden unirse para formar un anillo heterocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido (heterociclilo). En realizaciones particulares, R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en



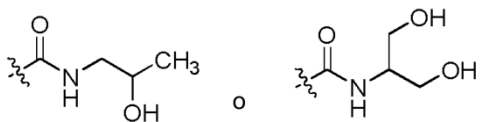
En algunas realizaciones, el compuesto es de la fórmula (Aa-1a), en la que R₇ es



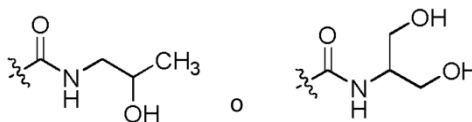
En algunas realizaciones, el compuesto es de la fórmula (Aa-1b), en la que R₇ es



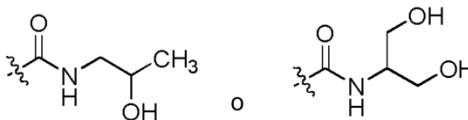
5 En algunas realizaciones, el compuesto es de la fórmula (Aa-1c), en la que R₇ es



En algunas realizaciones, el compuesto es de la fórmula (Aa-1d), en la que R₇ es

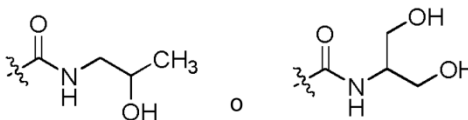


En algunas realizaciones, el compuesto es de la fórmula (Aa-1e), en la que R₇ es

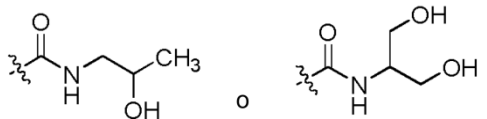


10

En algunas realizaciones, el compuesto es de la fórmula (Aa-1f), en la que R₇ es



En algunas realizaciones, el compuesto es de la fórmula (Aa-1 g), en la que R₇ es



15 Las realizaciones y variaciones descritas en este documento son adecuadas para compuestos de cualquier fórmula detallada en el presente documento, cuando sea aplicable. Por lo tanto, las variaciones de la fórmula (Aa-1) detalladas en todos los casos, cuando corresponda, se aplican a las fórmulas (Aa-1a), (Aa-1b), (Aa-1c), (Aa-1d), (Aa-1e), (Aa-1f) y (Aa-1 g), lo mismo que si todas y cada una de las variaciones se enumeraran específicamente para las fórmulas (Aa-1a), (Aa-1b), (Aa-1c), (Aa-1d), (Aa-1e), (Aa-1f) y (Aa-1 g).

20 Los compuestos particulares que se describen a continuación no pretenden ser limitantes; más bien, estas realizaciones y variaciones están destinadas a proporcionar ejemplos de compuestos dentro del ámbito de la fórmula (Aa-1).

Definiciones

25 "Alquilo" (monovalente) y "alquileno" (divalente) cuando se usan solos o como parte de otro término (por ejemplo, alcoxi) significan un grupo hidrocarburo, alifático saturado, ramificado o no ramificado, que tiene hasta 12 átomos de carbono a menos que se especifique lo contrario. Ejemplos de grupos alquilo particulares incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo,

n-hexilo, 2-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, n-heptilo, 3-heptilo, 2-metilhexilo y similares. El término "inferior", cuando se usa para modificar alquilo o alquileo, significa de 1 a 4 átomos de carbono, de modo que, por ejemplo, las expresiones "alquilo inferior", "alquilo C₁-C₄" y "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" son sinónimos y pueden usarse indistintamente para significar metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, sec-butilo o t-butilo. Ejemplos de grupos alquileo incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, n-propileno, n-butileno y 2-metil-butileno.

La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un resto alquilo que tiene sustituyentes que reemplazan uno o más hidrógenos en uno o más átomos de carbono (a menudo no más de cuatro) del esqueleto de hidrocarburo. Tales sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: halógenos (por ejemplo, yodo (I), bromo (Br), cloro (Cl) o flúor (F), particularmente flúor (F)), hidroxi, amino, ciano, mercapto, alcoxi (tal como un alcoxi C₁-C₆ o un alcoxi (C₁-C₄) inferior, por ejemplo, metoxi o etoxi para producir un alcoxilalquilo), arilo (tal como fenoxi para producir un ariloxilalquilo), nitro, oxo (=O), por ejemplo, para formar un carbonilo), carboxilo (el cual en realidad es la combinación de un sustituyente oxo e hidroxi en un solo átomo de carbono), carbamoilo (un aminocarbonilo, tal como NR₂C(O)-, el cual es la sustitución de un oxo y un amino (como se define a continuación) en un solo átomo de carbono), cicloalquilo (por ejemplo, para producir un cicloalquilalquilo), arilo (que da como resultado, por ejemplo, un aralquilo como bencilo o feniletilo), heterocicloalquilo (por ejemplo, que da como resultado un heterocicloalquilalquilo), heteroarilo (por ejemplo, que da como resultado un heteroarilalquilo), alquilsulfonilo (incluyendo alquilsulfonilo inferior como metilsulfonilo), arilsulfonilo (tal como fenilsulfonilo) y -OCF₃ (el cual es un alcoxi sustituido con halógeno).

La invención contempla además que varios de estos sustituyentes alquilo, incluyendo específicamente alcoxi, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, pueden estar opcionalmente sustituidos en sí mismos como se define en relación con cada una de sus respectivas definiciones proporcionadas a continuación.

Además, como se indicó anteriormente, ciertos restos sustituyentes alquilo resultan de una combinación de tales sustituciones en un solo átomo de carbono. Por ejemplo, un resto éster, por ejemplo, un alcoxicarbonilo, tal como metoxycarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo (Boc) resulta de tales sustituciones múltiples. En particular, metoxycarbonilo es un alquilo sustituido que resulta de la sustitución, en un grupo metilo (-CH₃), tanto de un oxo (=O) y un alcoxi sin sustituir, por ejemplo, un metoxi (CH₃-O-). El *tert*-butoxicarbonilo (Boc) resulta de la sustitución en un grupo metilo (-CH₃) tanto de un oxo (=O) como de un alcoxi sin sustituir, por ejemplo, un *tert*-butoxi ((CH₃)₃C-O-). En ambos casos, el sustituyente oxo y el sustituyente alcoxi sin sustituir reemplazan los tres hidrógenos en el grupo metilo. De forma similar, un resto amida, por ejemplo, un alquilaminocarbonilo, tal como dimetilaminocarbonilo o metilaminocarbonilo, es un alquilo sustituido que resulta de la sustitución en un grupo metilo (-CH₃) de un oxo (=O) y un alquilamino monosustituido o, un alquilamino disustituido, por ejemplo, dimetilamino (-N-(CH₃)₂) o metilamino (-NH-(CH₃)), reemplazando los tres hidrógenos de metilo (de manera similar, un arilaminocarbonilo como difenilaminocarbonilo es un alquilo sustituido que resulta de la sustitución en un grupo metilo (-CH₃) de un oxo (=O) y un aril(fenil)amino monosustituido). Ejemplos de grupos alquilo sustituidos incluyen además cianometilo, nitrometilo, hidroxialquilos, tales como hidroximetilo, tritiloximetilo, propioniloximetilo, aminoalquilos, tales como aminometilo, carboxilalquilos, tales como carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, 2,3-dicloropentilo, 3-hidroxi-5-carboxihexilo, acetilo (por ejemplo, un alcanoilo, en el que en el caso de acetilo los dos átomos de hidrógeno en la porción -CH₂ de un grupo etilo se reemplazan por un oxo (=O)), 2-aminopropilo, pentaclorobutilo, trifluorometilo, metoxietilo, 3-hidroxipentilo, 4-clorobutilo, 1,2-dimetil-propilo, pentafluoroetilo, alquiloalcoxilmetilo, aliloalcoxilaminometilo, carbamoiloximetilo, metoximetilo, etoximetilo, t-butoximetilo, acetoximetilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, trifluorometilo, 6-hidroxihexilo, 2,4-dicloro (n-butilo), 2-amino (iso-propilo), cicloalquilcarbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo) y 2-carbamoiloxietilo. Los alquilos sustituidos particulares son grupos metilo sustituidos. Los ejemplos de grupo metilo sustituido incluyen grupos, tales como hidroximetilo, hidroximetilo protegido (por ejemplo, tetrahidropiraniloximetilo), acetoximetilo, carbamoiloximetilo, trifluorometilo, clorometilo, carboximetilo, carboxilo (donde se reemplazan los tres átomos de hidrógeno en el metilo, dos de los hidrógenos se reemplazan por un oxo (=O) y el otro hidrógeno se reemplaza por un hidroxi (-OH)), *tert*-butoxicarbonilo (en el que se reemplazan los tres átomos de hidrógeno en el metilo, dos de los hidrógenos se reemplazan por un oxo (=O) y el otro hidrógeno se reemplaza por un *tert*-butoxi (-O-C(CH₃)₃), bromometilo y yodometilo. Cuando la memoria descriptiva y especialmente las reivindicaciones se refieren a un sustituyente particular de un alquilo, ese sustituyente puede ocupar potencialmente una o más de las posiciones sustituibles en el alquilo. Por ejemplo, decir que un alquilo tiene un sustituyente flúor abarcaría mono, di y posiblemente un mayor grado de sustitución en el resto alquilo.

"Alcoxi" es un -O-alquilo. Un "alcoxi sustituido" es un alquilo sustituido con -O, en el que la porción alquilo del alcoxi está sustituida de forma similar con grupos como se ha indicado anteriormente para el alquilo. Un alcoxi sustituido es acetoxi en el que dos de los hidrógenos en etoxi (por ejemplo, -O-CH₂-CH₃) se reemplazan por un oxo, es decir, (=O), para producir -O-C(O)-CH₃; otro alcoxi sustituido es un aralcoxi en el que uno de los hidrógenos del alcoxi está reemplazado por un arilo. Un ejemplo de tal tipo es benciloxi, en el que uno de los hidrógenos del metoxi se reemplaza por fenilo. Otro alcoxi sustituido es un carbamato en el que dos de los hidrógenos, por ejemplo, en metoxi (por ejemplo, -O-CH₃) se reemplazan por oxo (=O) y el otro hidrógeno se reemplaza por un amino (por ejemplo, -NH₂, -NHR o -NRR) para producir, por ejemplo, -O-C(O)-NH₂. Un alcoxi inferior es un -O-alquilo inferior.

"Alqueno" (monovalente) y "alqueno" (divalente) cuando están solos o como parte de otro término significan un grupo hidrocarburo insaturado que contiene uno o más enlaces carbono-carbono, normalmente 1 o 2 enlaces carbono-carbono, y normalmente solo un doble enlace. El grupo hidrocarburo puede ser lineal o ramificado y puede tener al menos 2 y hasta 12 átomos de carbono a menos que se especifique lo contrario. Grupos alqueno

representativos incluyen, a modo de ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, but-2-enilo, n-pent-2-enilo y n-hex-2-enilo.

Las expresiones "alquenilo sustituido" y "alquenileno sustituido" se refieren a restos alquenilo y alquenileno que tienen sustituyentes que reemplazan uno o más hidrógenos en uno o más (a menudo no más de cuatro) átomos de carbono del esqueleto de hidrocarburo. Tales sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

5 halo (por ejemplo, I, Br, Cl, F), hidroxilo, amino, ciano, alcoxi (tal como alcoxi C₁-C₆), ariloxi (tal como fenoxi), nitro, mercapto, carboxilo, oxo, carbamoilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo y -OCF₃.

"Alquinilo" significa un grupo hidrocarburo insaturado, monovalente que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono, normalmente solo 1 triple enlace carbono-carbono, que puede ser lineal o ramificado y que puede tener al menos 2 y hasta 12 átomos de carbono a menos que se especifique lo contrario. Grupos alquinilo representativos

10 incluyen, a modo de ejemplo, etinilo, propargilo y but-2-inilo.

"Cicloalquilo", cuando está solo o como parte de otro término, significa un grupo hidrocarburo alifático, cíclico saturado o parcialmente insaturado (grupo carbociclo), que tiene al menos 3 y hasta 12 átomos de carbono a menos que se especifique lo contrario, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y además incluye policíclicos, que incluyen cicloalquilos condensados, tales como 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilos (1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo y 1,2,3,4-

15 tetrahidronaftalen-2-ilo), indanilos (indan-1-ilo e indan-2-ilo), isoindenilos (isoinden-1-ilo, isoinden-2-ilo e isoinden-3-ilo) e indenilos (inden-1-ilo, inden-2-ilo e inden-3-ilo). Un cicloalquilo inferior tiene de 3 a 6 átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión "cicloalquilo sustituido" se refiere a un resto cicloalquilo que tiene sustituyentes que reemplazan uno o más hidrógenos en uno o más (a menudo no más de cuatro) átomos de carbono del esqueleto de hidrocarburo. Tales sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: halo (por ejemplo, I, Br, Cl, F), hidroxilo, amino, ciano, alcoxi (tal como alcoxi C₁-C₆), alcoxi sustituido, ariloxi (tal como fenoxi), nitro, mercapto, carboxilo, oxo, carbamoilo, alquilo, alquilos sustituidos, tales como trifluorometilo, arilo, arilos sustituidos, heterociclilo, heteroarilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo y -OCF₃. Cuando la memoria descriptiva y especialmente las reivindicaciones se refieren a un sustituyente particular de un cicloalquilo, ese sustituyente puede ocupar potencialmente una o más de las

20 posiciones sustituibles en el cicloalquilo. Por ejemplo, decir que un cicloalquilo tiene un sustituyente flúor abarcaría mono-, di- y un grado más alto de sustitución de flúor en el resto cicloalquilo.

"Amino" denota aminas primarias (es decir, -NH₂), secundarias (es decir, -NHR) y terciarias (es decir, -NRR), en las que los grupos R pueden ser iguales o diferentes y pueden seleccionarse de una variedad de restos, normalmente un alquilo, un arilo o un cicloalquilo, y especialmente un alquilo inferior y un arilo (fenilo). Los aminoácidos secundarios y terciarios incluyen, por tanto, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, aralquilamino y diaralquilamino. Las aminas secundarias y terciarias particulares son metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, fenilamino, bencilamino dimetilamino, dietilamino, dipropilamino y disopropilamino. Un amino sustituido incluye un amino en el que el alquilo, arilo o cicloalquilo está/están sustituido/s con halo (por ejemplo, I, Br, Cl, F), hidroxilo, ciano, alcoxi (tal como alcoxi C₁-C₆), ariloxi (tal como fenoxi), nitro, mercapto, carboxilo, oxo, carbamoilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo y -OCF₃

35 alquilsulfonilo, arilsulfonilo y -OCF₃

"Arilo", cuando se usa solo o como parte de otro término, significa un grupo carbocíclico aromático ya sea fusionado o no que tiene el número de átomos de carbono designado, o si no se designa ningún número, de 6 a 14 átomos de carbono. Grupos arilo particulares incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftacenilo y similares (véase por ejemplo Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed) 13^a ed. Tabla 7-2 [1985]). Generalmente se prefieren los grupos fenilo y naftilo y el fenilo es con mucho el arilo más comúnmente empleado.

40 grupos fenilo y naftilo y el fenilo es con mucho el arilo más comúnmente empleado.

La expresión "arilo sustituido", tal como fenilo sustituido, se refiere a un resto arilo que tiene sustituyentes que reemplazan uno o más hidrógenos en uno o más (normalmente no más de seis) átomos de carbono del núcleo de hidrocarburo aromático. Tales sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: halógenos (por ejemplo, I, Br, Cl, F), hidroxilo, amino, ciano, alcoxi (tal como alcoxi C₁-C₆ y particularmente alcoxi inferior), alcoxi sustituido, ariloxi (tal como fenoxi), nitro, mercapto, carboxilo, carbamoilo, alquilo, alquilo sustituido (tal como trifluorometilo), arilo, -OCF₃, alquilsulfonilo (incluyendo alquilsulfonilo inferior), arilsulfonilo, heterociclilo y heteroarilo. Ejemplos de tales fenilos sustituidos incluyen, pero no se limitan a, un grupo mono o di(halo)fenilo, tal como 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo; 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, un grupo mono o di(hidroxil)fenilo, tal como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, los derivados hidroxil protegidos de los mismos; un grupo nitrofenilo, tal como 3- o 4-nitrofenilo; un grupo cianofenilo, por ejemplo, 4-cianofenilo; un grupo mono o di(alquil inferior)fenilo, tal como 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 4-(isopropil)fenilo, 4-etilfenilo, 3-(n-propil)fenilo; un grupo mono o di(alcoxi)fenilo, por ejemplo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxi-4-benciloxifenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-(isopropoxi)fenilo, 4-(t-butoxi)fenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo; 3- o 4-trifluorometilfenilo; un grupo mono o dicarboxifenilo o (carboxi protegido)fenilo, tal como 4-carboxifenilo; un mono o di(hidroximetil)fenilo o (hidroximetil protegido)fenilo, tal como 3-(hidroximetil protegido)fenilo o 3,4-di(hidroximetil)fenilo; un mono o di(aminometil)fenilo o (aminometil protegido)fenilo, tal como 2-(aminometil)fenilo o 2,4-(aminometil protegido)fenilo; o un mono o di(N-(metilsulfonilamino))fenilo, tal como 3-(N-metilsulfonilamino)fenilo. También, los sustituyentes, tales como en un grupo fenilo disustituido o sustituido superior, pueden ser iguales o diferentes, por ejemplo, 3-metil-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-hidroxifenilo, 3-

60 diferentes, por ejemplo, 3-metil-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-hidroxifenilo, 3-

hidroxi-4-nitrofenilo, 2-hidroxi-4-clorofenilo. Cuando la especificación y especialmente las reivindicaciones se refieren a un sustituyente particular de un arilo, ese sustituyente puede ocupar potencialmente una o más de las posiciones sustituibles en el arilo. Por ejemplo, decir que un arilo tiene un sustituyente flúor abarcaría mono, di, tri, tetra y un mayor grado de sustitución en el resto arilo. Los anillos de arilo condensados también pueden estar sustituidos con los sustituyentes especificados en el presente documento, por ejemplo, con 1, 2 o 3 sustituyentes, de la misma manera que los grupos alquilo sustituidos. Los términos arilo y arilo sustituido no incluyen restos en los que un anillo aromático está condensado con un anillo alifático saturado o parcialmente insaturado.

"Arioxi" es -O-arilo. Un "ariloxi sustituido" es arilo sustituido en -O, en el que los sustituyentes adecuados son los descritos para un arilo sustituido.

"Anillo heterocíclico", "grupo heterocíclico", "heterocíclico", "heterociclo", "heterocicliilo", "heterocicloalquilo" o "heterociclo", solos y cuando se usan como un resto en un grupo complejo, se usan indistintamente y se refieren a cualquier mono, bi o tricíclico, saturado o insaturado, no aromático, que contiene un sistema de anillo que contiene heteroátomos que tiene el número de átomos designado, o si ningún número se designa específicamente, entonces de 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, en el que el anillo los átomos son carbono y al menos un heteroátomo y normalmente no más de cuatro heteroátomos (es decir, nitrógeno, azufre u oxígeno). Se incluye en la definición cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores se fusiona con un anillo aromático (es decir, un anillo arilo (por ejemplo, benceno) o heteroarilo). En una realización particular, el grupo incorpora de 1 a 4 heteroátomos. Normalmente, un anillo de 5 miembros tiene de 0 a 1 dobles enlaces y un anillo de 6 o 7 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces y los heteroátomos de nitrógeno o azufre pueden oxidarse opcionalmente (por ejemplo, NO, SO, SO₂), y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heterociclos no aromáticos no sustituidos particulares incluyen morfolinilo (morfolino), pirrolidinilos, oxiranilo, indolinilos, 2,3-dihidroindolilo, isoindolinilos, 2,3-dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilos, tetrahidroisoquinolinilos, oxetanilo, tetrahidrofuranilos, 2,3-dihidrofuranilo, 2H-piranilos, tetrahidropiranilos, aziridinilos, azetidinilos, 1-metil-2-pirrolilo, piperazinilos y piperidinilos.

La expresión "heterociclo sustituido" se refiere a restos heterociclo que tienen sustituyentes que reemplazan uno o más hidrógenos en uno o más (normalmente no más de seis) átomos de la cadena principal del heterociclo. Tales sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: halo (por ejemplo, I, Br, Cl, F), hidroxi, amino, ciano, alcoxi (tal como alcoxi C₁-C₆), alcoxi sustituido, ariloxi (tal como fenoxi), nitro, carboxilo, oxo, carbamoilo, alquilo, alquilo sustituido (tal como trifluorometilo), -OCF₃, arilo, arilo sustituido, alquilsulfonilo (incluyendo alquilsulfonilo inferior) y arilsulfonilo. Cuando la memoria descriptiva y especialmente las reivindicaciones se refieren a un sustituyente particular de un heterocicloalquilo, ese sustituyente puede ocupar potencialmente una o más de las posiciones sustituibles en el heterocicloalquilo. Por ejemplo, decir que un heterocicloalquilo tiene un sustituyente flúor abarcaría mono, di, tri, tetra y un mayor grado de sustitución en el resto heterocicloalquilo.

"Heteroarilo", solo y cuando se usa como un resto en un grupo complejo, se refiere a cualquier sistema de anillo aromático mono, bi o tricíclico que tenga el número de átomos designado, o si ningún número se designa específicamente, entonces al menos un anillo es un anillo de 5, 6 o 7 miembros y el número total de átomos del anillo es de 5 a aproximadamente 14 y contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En la definición se incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heteroarilo abarcados anteriormente o indicados a continuación se fusiona con un anillo de benceno o con un anillo de heterociclo. Los siguientes sistemas de anillo son ejemplos de los grupos heteroarilo indicados por el término "heteroarilo": tienilos (como alternativa llamados tiofenilo), furilos, imidazolilos, pirazolilos, tiazolilos, isotiazolilos, oxazolilos, isoxazolilos, triazolilos, tiadiazolilos, oxadiazolilos, tetrazolilos, tiatriazolilos, oxatriazolilos, piridilos (incluyendo 1H-pirrol[2,3-b]piridilos y 3H-imidazo[4,5-b]piridilos), pirimidinilos (por ejemplo, pirimidin-2-ilo), pirazinilos, piridazinilos, tiazinilos, oxazinilos, triazinilos, tiadiazinilos, oxadiazinilos, ditiazinilos, dioxazinilos, oxatiazinilos, tetrazinilos, tiatriazinilos, oxatriazinilos, ditiadiazinilos, imidazolinilos, dihidropirimidilos, tetrahidropirimidilos, tetrazol[1,5-b]piridazinilo y purinilos. Los siguientes derivados benzocondensados, por ejemplo benzoxazolilos, benzofurilos, benzotienilos, benzotiazolilos, benzotiadiazolilo, benzotriazolilos, benzoimidazolilos, isoindolilos, indazolilos, indolizininilos, indolilos, naftiridinas, piridopirimidinas, ftalazinilos, quinolilos, isoquinolilos y quinazolinilos también se abarcan en la definición de heteroarilo.

La expresión "heteroarilo sustituido" se refiere a restos heteroarilo (como los identificados anteriormente, como piridilo sustituido o pirazolilo sustituido) que tienen sustituyentes que reemplazan uno o más hidrógenos en uno o más (habitualmente no más de seis) átomos de la estructura heteroarilo. Tales sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: halógeno (por ejemplo, I, Br, Cl, F), hidroxi, amino, ciano, alcoxi (tal como alcoxi C₁-C₆), ariloxi (tal como fenoxi), nitro, mercapto, carboxilo, carbamoilo, alquilo, alquilo sustituido (tal como trifluorometilo), -OCF₃, arilo, arilo sustituido, alquilsulfonilo (incluyendo alquilsulfonilo inferior) y arilsulfonilo. Cuando la memoria descriptiva y especialmente las reivindicaciones se refieren a un sustituyente particular de un heteroarilo, ese sustituyente puede ocupar potencialmente una o más de las posiciones sustituibles en el heteroarilo. Por ejemplo, decir que un heteroarilo tiene un sustituyente flúor abarcaría mono, di, tri, tetra y un mayor grado de sustitución en el resto heteroarilo.

Ejemplos de "heteroarilos" (incluyendo "heteroarilos sustituidos") incluyen; 1H-pirrol[2,3-b]piridina; 1,3-tiazol-2-ilo; 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo; 1,2,4-tiadiazol-5-ilo; 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo; 1,3,4-triazol-5-ilo; 2-metil-1,3,4-

triazol-5-ilo; 2-hidroxi-1,3,4-triazol-5-ilo; 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo; 1,3-oxazol-2-ilo; 1,3,4-oxadiazol-5-ilo; 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo; 2-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo; 1,2,4-oxadiazol-5-ilo; 1,3,4-tiadiazol-5-ilo; 2-tiol-1,3,4-tiadiazol-5-ilo; 2-(metiltio)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo; 2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo; 1H-tetrazol-5-ilo; 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo; 1-(1-(dimetilamino)et-2-il)-1H-tetrazol-5-ilo; 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo; 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo; 2-metil-1H-tetrazol-5-ilo; 1,2,3-triazol-5-ilo; 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo; 2-metil-1,2,3-triazol-5-ilo; 4-metil-1,2,3-triazol-5-ilo; N-óxido de pirid-2-ilo; 6-metoxi-2-(n-óxido)-piridaz-3-ilo; 6-hidroxipiridaz-3-ilo; 1-metilpirid-2-ilo; 1-metilpirid-4-ilo; 2-hidroxipirimid-4-ilo; 1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidina; 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-ilo; 1,4,5,6-tetrahidro-4-(formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-ilo; 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-as-triazin-3-ilo; 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-as-triazin-3-ilo; 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo; 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo; 2,5-dihidro-5-oxo-6-metoxi-2-metil-as-triazin-3-ilo; 2,5-dihidro-5-oxo-as-triazin-3-ilo; 2,5-dihidro-5-oxo-2-metil-as-triazin-3-ilo; 2,5-dihidro-5-oxo-2,6-dimetil-as-triazin-3-ilo; tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo; 8-aminotetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo; quinol-2-ilo; quinol-3-ilo; quinol-4-ilo; quinol-5-ilo; quinol-6-ilo; quinol-8-ilo; 2-metil-quinol-4-ilo; 6-fluoro-quinol-4-ilo; 2-metilo,8-fluoro-quinol-4-ilo; isoquinol-5-ilo; isoquinol-8-ilo; isoquinol-1-ilo; y quinazolin-4-ilo; Un grupo alternativo de "heteroarilo" incluye: 5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilo; 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo; 1,3,4-triazol-5-ilo; 2-metil-1,3,4-triazol-5-ilo; 1H-tetrazol-5-ilo; 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo; 1-(1-(dimetilamino)et-2-il)-1H-tetrazol-5-ilo; 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo; 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo; 1,2,3-triazol-5-ilo; 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-ilo; 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-ilo; 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo; 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo; tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo; y 8-aminotetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo.

Como se usa en la memoria descriptiva, los términos "un compuesto de la presente invención" y "compuestos de la presente invención" pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos que tienen restos ácidos y/o básicos.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "farmacéuticamente aceptable", "fisiológicamente tolerable" y variaciones gramaticales de los mismos, ya que se refieren a composiciones, excipientes, vehículos, diluyentes y reactivos, se usan indistintamente y representan que los materiales se pueden administrar de forma segura a un sujeto o paciente, especialmente a paciente humano.

"Sales farmacéuticamente aceptables" son aquellas sales que retienen al menos parte de la actividad biológica del compuesto libre (no sal) y que se pueden administrar como fármacos o productos farmacéuticos a un individuo. Tales sales, por ejemplo, incluyen: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido tartárico y similares; (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original es reemplazado por un ion metálico, *por ejemplo*, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o coordina con una base orgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido cálcico, hidróxido potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico y similares. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las enumeradas en Berge y *col.*, Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci. 1977 Jan; 66(1):1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* en el procedimiento de fabricación, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado descrito en este documento en su forma de ácido o base libre con una base o ácido orgánico o inorgánico adecuado, respectivamente, y aislando la sal así formada durante la purificación posterior.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables también incluyen las formas de adición de disolvente y/o sus formas cristalinas, en particular solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente y, a menudo, se forman durante el procedimiento de cristalización. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, mientras que los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. Los polimorfos incluyen los diferentes arreglos de empaquetamiento de cristales de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos suelen tener diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma de cristal, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Diversos factores, como el disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización y la temperatura de almacenamiento, pueden hacer que domine una forma monocristalina.

A menos que se especifique otra cosa, los términos "tratando", "tratar" o "tratamiento" y similares incluyen tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo. En algunas realizaciones, "tratando" no requiere prevención.

Como se usa en el presente documento "sujeto" o "paciente" se refiere a un animal o mamífero incluyendo, pero no limitado a, ser humano, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, oveja, cabra, pollo, mono, conejo, rata y ratón.

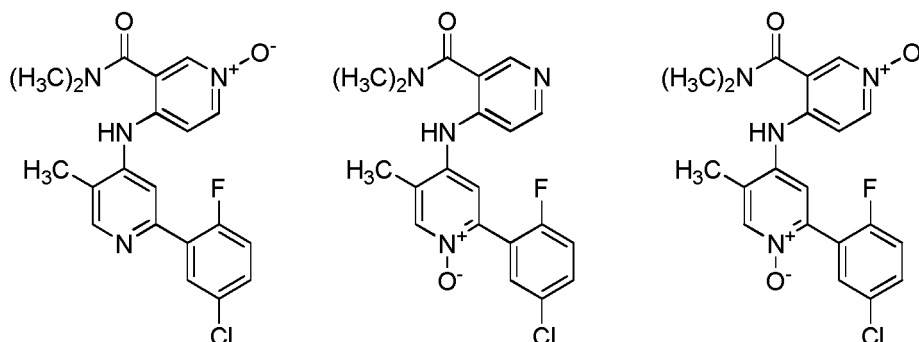
A menos que se especifique otra cosa, como se usa en el presente documento, el término "terapéutico" se refiere a la mejora de, la prevención de, una mejora de o un retraso en la aparición de uno o más síntomas de una afección o enfermedad no deseada de un paciente. Las realizaciones de la presente invención están dirigidas a tratamientos terapéuticos mediante la inhibición de la actividad de TGFβ.

Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, significan una cantidad de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a menudo como parte

de una composición farmacéutica, suficiente para inhibir, detener, mejorar, atenuar, retrasar el inicio de, o provocar una mejora en uno o más síntomas de la enfermedad que se trata cuando se administra solo o en combinación con otro agente farmacéutico para el tratamiento en un sujeto particular o población de sujetos. Por ejemplo en un ser humano u otro mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse experimentalmente en un laboratorio o entorno clínico o puede ser la cantidad requerida por las directrices de la Food and Drug Administration de EE.UU., o una agencia extranjera equivalente, para la enfermedad particular y el sujeto a tratar.

El término "excipiente" significa cualquier aditivo, vehículo, diluyente, adyuvante u otro ingrediente farmacéuticamente aceptables, distintos del principio farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés), que se incluye típicamente en una composición farmacéutica para formulación y/o administración a un paciente.

En algunas realizaciones, las sales de los compuestos de la invención son sales farmacéuticamente aceptables. Cuando uno o más restos de amina terciaria están presentes en el compuesto, también se proporcionan y describen los N-óxidos. Por ejemplo, los ejemplos de compuestos de N-óxido podrían incluir:



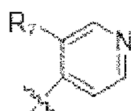
La invención también se refiere a formas de compuestos marcados isotópicamente y/o enriquecidos isotópicamente descritos en el presente documento. Los compuestos de la presente pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. En algunas realizaciones, el compuesto está marcado isotópicamente, tal como un compuesto marcado isotópicamente de fórmula (Aa-1) o variaciones del mismo descritas en el presente documento, donde una fracción de uno o más átomos se reemplaza por un isótopo del mismo elemento. Los isótopos ejemplares que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . Ciertos compuestos marcados con isótopos (por ejemplo, ^3H y ^{14}C) son útiles en el estudio de la distribución del tejido de compuestos o sustratos. La incorporación de isótopos más pesados, como el deuterio (^2H), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede ser preferible en algunos casos.

Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar generalmente mediante procedimientos y técnicas estándar conocidos por los expertos en la técnica o mediante procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos adjuntos, sustituyendo los reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado correspondiente.

La invención también incluye cualquiera o todos los metabolitos de cualquiera de los compuestos descritos. Los metabolitos pueden incluir cualquier especie química generada por una biotransformación de cualquiera de los compuestos descritos, tales como intermedios y productos del metabolismo del compuesto.

Los compuestos de la presente invención también se pueden suministrar en forma de un "profármaco" que está diseñado para liberar el compuesto de la presente invención cuando se administra a un sujeto. Los diseños de profármacos son bien conocidos en la técnica y dependen de los sustituyentes contenidos en cualquier compuesto particular de la presente invención. Por ejemplo, podría acoplarse un sustituyente que contenga sulfhidrido a un vehículo que haga que el compuesto sea biológicamente inactivo hasta que sea eliminado por enzimas endógenas o, por ejemplo, por enzimas dirigidas a un receptor o ubicación particular en el sujeto. De forma similar, pueden emplearse enlaces éster y amida para enmascarar grupos hidroxilo, amino o carboxilo en una molécula activa dentro del ámbito de la invención, y tales grupos pueden escindirse enzimáticamente *in vivo* para liberar la molécula activa.

En realizaciones de profármacos particulares, los compuestos que tienen un grupo hidroxilo en la



del compuesto de fórmula (Aa-1) puede acilarse o fosforilarse con grupos que pueden hidrolizarse en condiciones fisiológicas a una velocidad apreciable. Los grupos acilo adecuados pueden incluir grupos acilo C1-C8, que pueden estar sustituidos y que pueden incluir grupos cíclicos y/o arilo; por ejemplo, ésteres de benzoilo, acetilo, formilo y metoxiacetilo de un grupo hidroxilo. De forma similar, los ésteres de fosfato de grupos hidroxilo también pueden ser adecuados para su uso como profármacos, incluidos los ésteres de mono, di y trialquilo. Cualquiera de los oxígenos de fosfato no alquilado puede ser OH u OM, en el que M representa un catión farmacéuticamente aceptable. Adicionalmente, se puede acilar un hidroxilo con la porción de ácido carboxílico de un aminoácido o de un dipéptido formado a partir de dos aminoácidos; tales ésteres son particularmente susceptibles a la hidrólisis *in vivo* por actividad esterasa. En consecuencia, tales ésteres a menudo también pueden servir como profármacos que liberan el alcohol correspondiente *in vivo*. Estos compuestos también pueden poseer actividad intrínseca como inhibidores de la actividad de TGFβ; en consecuencia, también pueden ser útiles como fármacos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se proporcionan típicamente en una composición farmacéutica que comprende un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Un vehículo o excipiente "farmacéuticamente aceptable" es un material que no es biológicamente o de otra manera indeseable, por ejemplo, el material puede incorporarse en una composición farmacéutica administrada a un individuo sin provocar efectos biológicos indeseables significativos o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición, en los que está contenido. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables cumplen con las normativas requeridas de pruebas toxicológicas y de fabricación y/o están incluidos en la Inactive Ingredient Guide preparada por la Food and Drug administration de EE.UU. o una agencia reguladora equivalente.

Una composición farmacéutica puede comprender uno o más compuestos de la presente invención, pero en la mayoría de los casos solo un compuesto de la presente invención está presente en una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica comprende además otros adyuvantes farmacológicos activos, como se describe a continuación.

Preferentemente, un compuesto de la presente invención seleccionado para su uso en una composición farmacéutica está biodisponible por vía oral. Sin embargo, los compuestos de la presente invención también pueden formularse para administración parenteral (por ejemplo, intravenosa).

Un compuesto de la presente invención puede usarse en la preparación de un medicamento combinando el compuesto o compuestos como un principio activo con un vehículo farmacológicamente aceptable, que es conocido en la materia. Dependiendo de la forma terapéutica de la medicación, el vehículo puede estar en diversas formas. En una variación, la fabricación de un medicamento es para su uso en cualquiera de los procedimientos desvelados en el presente documento.

Los procedimientos que se proporcionan en el presente documento pueden comprender administrar a un individuo una composición farmacológica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad eficaz del compuesto puede ser, en un aspecto, una dosis de entre aproximadamente 0,001-100 mg/kg de peso corporal total, preferentemente de 0,01-50 mg/kg y más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg-10 mg/kg.

La forma de administración y formulación de los compuestos de la presente invención dependerá de la naturaleza de la afección, la gravedad de la afección, la materia particular a tratar y el juicio del practicante; la formulación dependerá del modo de administración.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden formularse para cualquier vía de administración disponible, incluyendo una oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, intramuscular, subcutánea o intravenosa), tópica o transdérmica. Un compuesto puede formularse con vehículos adecuados para proporcionar formas de administración que incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, comprimidos encapsulados, cápsulas (tales como cápsulas de gelatina duras o cápsulas de gelatina elástica blandas), obleas, trociscos, pastillas para chupar, chicles, dispersiones, supositorios, pomadas, cataplasmas (emplastos), pastas, polvos, apósitos, cremas, soluciones, parches, aerosoles (por ejemplo, pulverizador nasal o inhaladores), geles, suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones líquidas de aceite en agua o de agua en aceite), soluciones y elixires.

Un compuesto de la presente invención puede usarse en la preparación de una formulación, tal como una composición farmacéutica, combinando el compuesto o compuestos como un principio activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tales como aquellos mencionados anteriormente. Dependiendo de la forma terapéutica del sistema (por ejemplo, parche transdérmico frente a comprimido oral), el vehículo puede estar en diversas formas. Además, las composiciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes re-humectantes, emulgadores, edulcorantes, tintes, ajustadores, sales para el ajuste de la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Las composiciones/formulaciones que comprenden el compuesto también pueden contener otras sustancias que tienen propiedades terapéuticas valiosas. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse por procedimientos farmacéuticos conocidos. Pueden encontrarse formulaciones adecuadas, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Filadelfia, PA, 20a ed. (2000), que se incorpora en el presente documento como referencia.

Un compuesto de la presente invención puede administrarse a individuos en forma de composiciones orales generalmente aceptadas, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gel en una cubierta dura o blanda, emulsiones o suspensiones. Los ejemplos de vehículos, que pueden usarse para la preparación de tales composiciones, son lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, estearato o sus sales, etc. Los vehículos aceptables para cápsulas de gel con cubierta blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, cera, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y así sucesivamente. Además, las formulaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes re-humectantes, emulgadores, edulcorantes, tintes, ajustadores, sales para el ajuste de la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en un comprimido en cualquier forma de dosificación descrita. Por ejemplo, un compuesto como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede formularse como un comprimido de 10 mg.

La dosis de un compuesto administrado a un individuo (tal como un ser humano) puede variar con el compuesto particular o la sal del mismo, el procedimiento de administración y la fase particular de la enfermedad a tratar. La cantidad debería ser suficiente para producir una respuesta deseable, tal como una respuesta terapéutica o profiláctica contra la fibrosis. En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto o la sal del mismo es una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto o la sal del mismo es una cantidad profilácticamente eficaz. En algunas realizaciones, la cantidad de compuesto o sal del mismo está por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico (por ejemplo, un efecto por encima de un nivel de toxicidad clínicamente aceptable) o está en un nivel en el que un posible efecto secundario puede controlarse o tolerarse cuando la composición se administra al individuo.

En algunas realizaciones, la cantidad de compuesto o sal del mismo es una cantidad suficiente para inhibir una TGF β quinasa, inhibir la fibrosis, inhibir el crecimiento y/o la proliferación de células cancerosas o aumentar la apoptosis de las células cancerosas.

Un compuesto de la presente invención puede administrarse a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación eficaz durante un período de tiempo o duración deseado, tal como al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses o al menos aproximadamente 12 meses o más, que en algunas variaciones puede ser por la duración de la vida del individuo. En una variación, un compuesto de la presente invención se administra en un horario diario o intermitente. El compuesto puede administrarse a un individuo continuamente (por ejemplo, al menos una vez al día) durante un período de tiempo. La frecuencia de dosificación también puede ser inferior a una vez al día, por ejemplo, aproximadamente una dosis semanal. La frecuencia de dosificación puede ser más de una vez al día, por ejemplo, dos o tres veces al día. La frecuencia de dosificación también puede ser intermitente (por ejemplo, una dosis diaria durante 7 días seguida de ninguna dosis durante 7 días, repetido para cualquier período de 14 días, tal como aproximadamente 2 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 6 meses o más). Cualquiera de las frecuencias de dosificación puede emplear cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento junto con cualquiera de las dosificaciones descritas en el presente documento.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica como una forma de dosificación unitaria, tales como un comprimido, cápsula o recipiente empaquetado individualmente (por ejemplo, una ampolla, jeringa o vial).

En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene una dosis diaria de un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene una subdosis diaria del compuesto.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene una dosis diaria de cada uno de dos o más compuestos de la presente invención. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene una subdosis diaria de cada uno de dos o más compuestos.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene una dosis diaria de un compuesto de la presente invención y una dosis diaria de cada uno de uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene una subdosis diaria del compuesto y una subdosis diaria de cada uno de uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene una dosis diaria de cada uno de dos o más compuestos de la presente invención y una dosis diaria de cada uno de uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene una sub-dosis diaria de cada uno de dos o más compuestos de la presente invención y una dosis diaria de cada uno de uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales.

Kits y artículos de fabricación

Esta divulgación también proporciona kits y artículos de fabricación que comprenden uno o más compuestos de la presente invención o una composición farmacológica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los kits pueden emplear cualquiera de los compuestos desvelados en el presente documento. En una variación, el kit emplea un compuesto descrito en el presente documento o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los kits generalmente comprenden un embalaje adecuado. Los kits pueden comprender uno o más recipientes que comprenden cualquier compuesto descrito en el presente documento. Cada componente (si hay más de un componente) puede empaquetarse en recipientes separados o algunos componentes pueden combinarse en un recipiente cuando la reactividad cruzada y la vida útil lo permitan.

Los kits pueden estar en formas de dosificación unitarias, envases a granel (por ejemplo, envases multidosis) o dosis sub-unitarias. Por ejemplo, pueden proporcionarse kits que contengan dosificaciones suficientes de un compuesto como se desvela en el presente documento y/o un segundo compuesto farmacéuticamente activo útil para una enfermedad detallada en el presente documento para proporcionar un tratamiento eficaz de un individuo durante un período prolongado, tal como cualquiera de una semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses o más. Los kits también pueden incluir dosis unitarias múltiples de los compuestos e instrucciones para su uso y empaquetarse en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias (por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias de preparación de compuestos).

Los kits pueden incluir opcionalmente un conjunto de instrucciones, instrucciones generalmente escritas, aunque los medios de almacenamiento electrónico (por ejemplo, disquete magnético o disco óptico) que contienen instrucciones también son aceptables, con respecto al uso de componente o componentes de los procedimientos desvelados. Las instrucciones incluidas con el kit generalmente incluyen información sobre los componentes y su administración a un individuo.

Usos terapéuticos

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar trastornos y afecciones asociadas a la fibroproliferación, particularmente afecciones caracterizadas por una actividad excesiva de TGF β . Un "trastorno de fibroproliferación" incluye enfermedades fibroproliferativas que afectan a muchos tejidos y sistemas de órganos. Las enfermedades en las que la fibrosis es una causa importante de morbilidad y mortalidad incluyen las enfermedades pulmonares intersticiales, osteoporosis, mielofibrosis (también conocida como metaplasia mieloide), cirrosis hepática, fibrosis hepática resultante de la infección crónica por hepatitis B o C, enfermedad renal, enfermedad cardíaca, especialmente fibrosis cardíaca que se produce después de infarto e insuficiencia cardíaca progresiva y en vasculopatía hipertensiva y esclerosis sistémica. Los trastornos fibroproliferativos también incluyen poliposis nasal, esclerodermia sistémica y local, queloides y cicatrices hipertróficas, aterosclerosis, restenosis y enfermedades oculares incluyendo degeneración macular y retinopatía retiniana y vítrea. Los trastornos fibróticos adicionales incluyen la formación de queloides, cicatrización excesiva que se produce durante la curación de heridas, incluyendo heridas quirúrgicas y laceraciones traumáticas, fibrosis quimioterapéutica inducida por fármacos, fibrosis inducida por radiación y lesiones y quemaduras. La remodelación del tejido fibrótico también puede influir en la metástasis del cáncer y acelerar el rechazo crónico del injerto en los receptores de trasplantes.

Las enfermedades específicas beneficiadas por la inhibición de TGF β incluyen enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía dilatada, miocarditis o estenosis vascular asociada a aterosclerosis, tratamiento de angioplastia o incisiones quirúrgicas o trauma mecánico; enfermedades renales asociadas a fibrosis y/o esclerosis, incluyendo glomerulonefritis de todas las etiologías, nefropatía diabética y todas las causas de fibrosis intersticial renal, incluyendo hipertensión, complicaciones de la exposición a fármacos, tales como la ciclosporina, nefropatía asociada al VIH, nefropatía por trasplante, obstrucción uretral crónica; enfermedades hepáticas asociadas a cicatrices excesivas y esclerosis progresiva, incluyendo cirrosis debida a todas las etiologías, trastornos del árbol biliar y disfunción hepática atribuible a infecciones tales como el virus de la hepatitis o parásitos; síndromes asociados a fibrosis pulmonar con la consiguiente pérdida de intercambio de gases o la capacidad de mover aire de manera eficiente dentro y fuera de los pulmones, incluyendo síndrome de dificultad respiratoria del adulto, fibrosis pulmonar idiopática o fibrosis pulmonar debida a agentes infecciosos o tóxicos tales como humo, sustancias químicas, alérgenos o enfermedad autoinmune; todos los trastornos vasculares del colágeno de naturaleza crónica o persistente incluyendo esclerosis sistémica progresiva, polimiositis, esclerodermia, dermatomiositis, fascitis o síndrome de Raynaud, o afecciones artríticas tales como artritis reumatoide; enfermedades oculares asociadas a estados fibroproliferativos, incluyendo vitreoretinopatía proliferativa de cualquier etiología o fibrosis asociada a cirugía ocular tales como reinserción de la retina, extracción de cataratas o procedimientos de drenaje de cualquier tipo; formación excesiva o hipertrófica de cicatrices en la dermis que se produce durante la cicatrización de heridas como resultado de traumatismos o heridas quirúrgicas; trastornos del tracto gastrointestinal asociados a inflamación crónica, tales como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa o formación de adherencias como resultado de traumatismos o heridas quirúrgicas, poliposis o estados posteriores a la cirugía de pólipos; cicatrización crónica del peritoneo asociada a endometriosis, enfermedad ovárica, diálisis peritoneal o heridas quirúrgicas; afecciones neurológicas caracterizadas por la producción de TGF β o una mayor sensibilidad a TGF β , incluyendo afecciones de lesión postraumática o hipóxica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; enfermedades de las articulaciones que implican cicatrices suficientes para impedir la movilidad o producir dolor, incluyendo afecciones posteriores a traumatismo mecánico o quirúrgico, osteoartritis y artritis reumatoide; y cáncer, incluyendo cáncer de pulmón, cáncer de piel, cáncer colorrectal y cánceres de mama, páncreas y cerebro, incluyendo glioma.

La modulación de los sistemas inmunitario e inflamatorio por TGF β (Wahl y col., Immunol. Today (1989) 10:258-61)

incluye la estimulación del reclutamiento de leucocitos, la producción de citocinas y la función efectora de linfocitos e inhibición de la proliferación de subgrupos de linfocitos T, proliferación de linfocitos B, formación de anticuerpos y estallido respiratorio monocítico. TGF β es un estimulador para el exceso de producción de proteínas de la matriz extracelular, incluyendo fibronectina y colágeno. También inhibe la producción de enzimas que degradan estas proteínas de la matriz. El efecto neto es la acumulación de tejido fibroso, que es el sello distintivo de las enfermedades fibroproliferativas.

En un aspecto, los compuestos de la invención pueden usarse en un procedimiento para inhibir un receptor de la receptor TGF β quinasa, que comprende administrar a un individuo una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención o una sal del mismo (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable). En un ejemplo del procedimiento, un compuesto de la invención o una sal del mismo inhibe la unión de un ligando al receptor de TGF β y/o reduce o elimina o aumenta o mejora o imita una actividad del receptor de TGF β de manera reversible o irreversible. En algunos aspectos, un compuesto de la invención inhibe la unión de un ligando al receptor de TGF β en al menos aproximadamente o en aproximadamente cualquiera del 10 %, el 20 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 % o el 100 % como se determina por un ensayo descrito en el presente documento. En algunos aspectos, un compuesto de la invención reduce una actividad del receptor de TGF β en al menos aproximadamente o en aproximadamente cualquiera del 10 %, el 20 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 % o el 100 % en comparación con la actividad correspondiente en el mismo sujeto antes del tratamiento con el modulador del receptor o en comparación con la actividad correspondiente en otros sujetos que no reciben el compuesto. En un aspecto, el individuo tiene o se cree que tiene un trastorno en el que está implicado el receptor de TGF β . En determinadas variaciones, un compuesto o composición de la invención se usa para tratar o prevenir un trastorno relacionado con el receptor de TGF β , tales como cáncer (por ejemplo, neuroblastoma, cáncer pancreático y cáncer de colon). En un aspecto, el procedimiento comprende administrar al individuo un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo un compuesto de acuerdo con una o más de las fórmulas (Aa-1); o (Aa-1a) a (Aa-1 g), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En un aspecto, el individuo es un ser humano que necesita tratamiento contra el cáncer.

En una realización determinada de la invención, se proporciona una composición de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con el receptor de TGF β , en la que el trastorno es cáncer.

En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se administra a un individuo es una cantidad suficiente para disminuir el tamaño de un tumor, disminuir el número de células cancerosas o disminuir la tasa de crecimiento de un tumor en al menos aproximadamente cualquiera del 10 %, el 20 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 % o el 100 % en comparación con el tamaño del tumor correspondiente, el número de células cancerosas o la tasa de crecimiento tumoral en el mismo sujeto antes del tratamiento o en comparación con la actividad correspondiente en otros sujetos que no reciben el tratamiento. Pueden usarse procedimientos convencionales para medir la magnitud de este efecto, tales como ensayos *in vitro* con enzima purificada, ensayos basados en células, modelos animales o pruebas en humanos.

Algunos ejemplos de ensayos *in vitro* y basados en células se proporcionan en los Ejemplos, a continuación. Una diversidad de modelos animales apropiados y aceptados son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, modelos de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (por ejemplo, Peng y *col.*, PLoS ONE 8(4), e59348, 2013; Izicki y *col.*, Int. J. Exp. Path. 83, 111-19, 2002); modelos de cáncer colorrectal (por ejemplo, Zigmond y *col.*, PLoS ONE 6(12), e28858, 2011); y modelos de metástasis óseas (por ejemplo, Mohammad y *col.*, Cancer Res. 71, 175-84, 2011; Buijs y *col.*, BoneKEy Reports 1, número de Artículo: 96, 2012).

En algunas realizaciones, el cáncer que puede tratarse es un tumor sólido tales como sarcomas y carcinomas. En algunas realizaciones, el cáncer que puede tratarse es un tumor líquido tales como leucemia. Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse mediante la invención incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón, cáncer de colon, tumores cerebrales, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, cáncer endometrial, cáncer de vesícula biliar, cáncer de riñón, cáncer adrenocortical, sarcoma, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, leucemia, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer hematopoyético y cáncer pancreático. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es carcinoma de mama (ER negativo o ER positivo), carcinoma ductal de mama primario, adenocarcinoma mamario, carcinoma ductal mamario (ER positivo, ER negativo o HER2 positivo), cáncer de mama HER2 positivo, cáncer de mama luminal o cáncer de mama triple negativo (TNBC). En algunas realizaciones, el cáncer de mama no está clasificado. En algunas realizaciones, el cáncer de mama triple negativo es un TNBC de tipo basal, un TNBC mesenquimatoso (mesenquimatoso o de tipo tallo mesenquimatoso), un TNBC inmunomodulador o un TNBC de receptor de andrógeno luminal. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es adenocarcinoma de próstata. En algunas realizaciones, el cáncer de ovario es adenocarcinoma de ovario. En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón es carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón no microcítico, adenocarcinoma, mucoepidermoide, anaplásico, de células macrocíticas o sin clasificar. En algunas realizaciones, el cáncer de colon es adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma de colon de un ganglio linfático del sitio metastásico, cáncer colorrectal metastásico o carcinoma de colon. En algunas realizaciones, un tumor cerebral es glioblastoma, astrocitoma, meduloblastoma, meningioma o neuroblastoma. En algunas realizaciones, el cáncer gástrico es cáncer de estómago. En algunas realizaciones, el cáncer de hígado es carcinoma hepatocelular, hepatoblastoma o colangiocarcinoma. En algunas realizaciones, el cáncer de hígado deriva del virus de la hepatitis B. En algunas realizaciones, el cáncer de hígado es negativo a virus. En algunas realizaciones,

- el cáncer de tiroides es carcinoma papilar de tiroides, cáncer de tiroides folicular o cáncer de tiroides medular. En algunas realizaciones, el cáncer endometrial es cáncer endometrioide de alto grado, carcinoma seroso papilar uterino o carcinoma uterino de células claras. En algunas realizaciones, el cáncer de vesícula biliar es adenocarcinoma de vesícula biliar o carcinoma de células escamosas. En algunas realizaciones, el cáncer de riñón es carcinoma de células renales o carcinoma de células uroteliales. En algunas realizaciones, el cáncer adrenocortical es el carcinoma cortical suprarrenal. En algunas realizaciones, el sarcoma es sarcoma sinovial, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, fibrosarcoma o sarcoma de Ewing. En algunas realizaciones, el cáncer de piel es carcinoma de células basales, carcinoma escamoso o melanoma. En algunas realizaciones, el cáncer de cabeza y cuello es cáncer de orofaringe, cáncer de nasofaringe, cáncer de laringe y cáncer de tráquea. En algunas realizaciones, la leucemia es leucemia promielocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, linfoma de células del manto o mieloma múltiple. En algunas realizaciones, la leucemia es leucemia promielocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, linfoma de células del manto o mieloma múltiple.
- La invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica descrita anteriormente para su uso en un procedimiento para tratar un tumor que comprende poner en contacto el tumor con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención, o una sal del mismo. En un ejemplo del procedimiento, un compuesto o sal del mismo se administra a un individuo que necesita tratamiento tumoral. Los tumores ejemplares derivan de carcinomas de mama, próstata, ovario, pulmón o colon. En un aspecto, el tratamiento da como resultado una reducción del tamaño del tumor. En otro aspecto, el tratamiento ralentiza o previene el crecimiento tumoral y/o la metástasis.
- La invención proporciona además una composición farmacéutica descrita anteriormente para su uso en procedimientos para tratar un tumor maligno hematopoyético que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención a un individuo que lo necesite. En algunas realizaciones, la neoplasia hematopoyética es leucemia promielocítica aguda.
- Cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede usarse para tratar un tumor primario. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento también puede usarse para tratar un cáncer metastásico (es decir, cáncer que ha hecho metástasis del tumor primario). Cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede usarse para tratar un cáncer en una etapa avanzada. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede usarse para tratar un cáncer en una fase localmente avanzada. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede usarse para tratar un cáncer de fase temprana. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede usarse para tratar un cáncer en remisión. En algunas de las realizaciones de cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento, el cáncer ha vuelto a aparecer después de la remisión. En algunas realizaciones de cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento, el cáncer es cáncer progresivo.
- Cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede usarse para tratar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) que ha sido diagnosticado o se sospecha que tiene cáncer. En algunas realizaciones, el individuo puede ser un ser humano que exhibe uno o más síntomas asociados al cáncer. En algunas realizaciones, el individuo puede tener enfermedad avanzada o un menor grado de enfermedad, tal como baja carga tumoral. En algunas realizaciones, el individuo se encuentra en una fase temprana de un cáncer. En algunas realizaciones, el individuo se encuentra en una fase avanzada de cáncer. En algunas de las realizaciones de cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento, el individuo puede ser un ser humano que está genéticamente o de otra manera predispuesto (por ejemplo, tiene uno o más de los llamados factores de riesgo) a desarrollar cáncer que ha sido o no diagnosticado con cáncer. En algunas realizaciones, estos factores de riesgo incluyen, pero no se limitan a, edad, sexo, raza, dieta, historial de enfermedad previa, presencia de enfermedad precursora, consideraciones genéticas (por ejemplo, hereditarias) y exposición ambiental. En algunas realizaciones, los individuos en riesgo de cáncer incluyen, por ejemplo, aquellos que tienen familiares que han experimentado esta enfermedad y aquellos cuyo riesgo se determina mediante el análisis de marcadores genéticos o bioquímicos. En algunas realizaciones, el individuo no tiene diabetes tipo I. En algunas realizaciones, el individuo no tiene diabetes tipo II con hiperglucemia sostenida o diabetes tipo II con hiperglucemia durante una duración prolongada (por ejemplo, durante varios años).
- Cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede practicarse en un entorno adyuvante. En algunas realizaciones, cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede usarse para tratar a un individuo que previamente ha sido tratado por cáncer, por ejemplo, con una o más terapias tales como radiación, cirugía o quimioterapia. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede usarse para tratar a un individuo que previamente no ha sido tratado por cáncer. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede usarse para tratar a un individuo en riesgo de desarrollar cáncer, pero a quien no se le ha diagnosticado cáncer. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede usarse como terapia de primera línea. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede usarse como una terapia de segunda línea.

Cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento en un aspecto reduce la gravedad de uno o más síntomas asociados al cáncer en al menos aproximadamente cualquiera del 10 %, el 20 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 % o el 100 % en comparación con el síntoma correspondiente en el mismo sujeto antes del tratamiento o en comparación con el síntoma correspondiente en otros sujetos que no reciben un compuesto o composición de la invención.

Cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede usarse para tratar, estabilizar, prevenir y/o retrasar cualquier tipo o fase de cáncer. En algunas realizaciones, el individuo tiene al menos aproximadamente cualquiera de 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 u 85 años. En algunas realizaciones, uno o más síntomas del cáncer se mejoran o eliminan. En algunas realizaciones, el tamaño de un tumor, el número de células cancerosas o la tasa de crecimiento de un tumor disminuye en al menos aproximadamente cualquiera del 10 %, el 20 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 % o el 100 %. En algunas realizaciones, el cáncer se retrasa o se previene.

En algunas realizaciones, un compuesto o composición de la invención puede usarse para tratar o prevenir el cáncer junto con una segunda terapia útil para reducir uno o más efectos secundarios asociados a la administración del compuesto o composición de la invención. En algunas realizaciones, el segundo compuesto para dicha terapia de combinación se selecciona de los agentes usados para el tratamiento de trastornos relacionados con la glucosa tales como la diabetes mellitus tipo 2, tolerancia a la glucosa deteriorada, Síndrome de resistencia a la insulina e hiperglucemia. Los ejemplos de tales agentes incluyen compuestos antidiabéticos orales de las clases de sulfonilureas, biguanidas, tiazolidindionas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, meglitinidas, otros compuestos sensibilizadores de insulina y/u otros agentes antidiabéticos. Ejemplos particulares que comprenden metformina (diamida *N,N*-dimetilimidodicarbonimidica), sulfonilureas y similares, o una sal de lo anterior. La prueba de los niveles de concentración de glucosa en un individuo que recibe un compuesto de la presente invención puede estar seguida de la administración conjunta de dicho segundo agente (por ejemplo, Metformina) como parte de una terapia de combinación cuando sea apropiado (por ejemplo, cuando los resultados de una prueba del nivel de concentración de glucosa en un individuo indican que dicha terapia de combinación será o se espera que sea beneficiosa para el individuo).

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de la invención pueden usarse para tratar o prevenir el cáncer junto con una segunda terapia útil para el tratamiento del cáncer. La segunda terapia incluye, pero no se limita a, cirugía, radiación y/o quimioterapia.

Uso de compuestos de la invención en combinación con inmunoterapias contra el cáncer

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra a un paciente en combinación con una o más inmunoterapias contra el cáncer, incluyendo las terapias basadas en células ("vacunas contra el cáncer"), terapias de anticuerpos, terapias de citocinas y otros mediadores inmunosupresores tales como indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO). Salvo que se indique otra cosa, "en combinación" como se usa en el presente documento incluye la administración sustancialmente simultánea del compuesto de la invención y una o más inmunoterapias contra el cáncer (ya sea en la misma composición o en composiciones separadas) así como la administración secuencial.

Las terapias basadas en células incluyen, pero no se limitan a, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos citolíticos activados por linfocina, linfocitos T citotóxicos, linfocitos T reguladores y células dendríticas. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se usa en combinación con sipuleucel-T (por ejemplo, PROVENGE®), para tratar el cáncer de próstata. En algunas realizaciones, los adyuvantes, tales como GM-CSF, se usan para atraer y/o activar células dendríticas.

Las terapias con anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos para los receptores de la superficie celular, tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico y HER2, así como anticuerpos que bloquean los puntos de control inmunitario (por ejemplo, anticuerpos que se unen a moléculas tales como PD-1, PD-L1 y CTLA-4). El término "anticuerpo" como se usa en el presente documento incluye anticuerpos monoclonales, anticuerpos humanizados o quiméricos, anticuerpos biespecíficos (por ejemplo, BiTE), anticuerpos de cadena sencilla y fragmentos de unión tales como Fab, Fab' F(ab')₂, Fabc y Fv. Los anticuerpos pueden usarse solos o pueden conjugarse, por ejemplo, a un resto que es tóxico para las células (conjugado de fármaco anticuerpo o ADC (por sus siglas en inglés)) o bien es radiactivo. Algunos ejemplos de terapias con anticuerpos incluyen Pidilizumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Brentuximab vedotina, Cetuximab, Gemtuzumab ozogamicina, Ibritumomab tiuxetán, Ipilimumab, Ofatumumab, Panitumumab, Rituximab, Tositumomab y Trastuzumab.

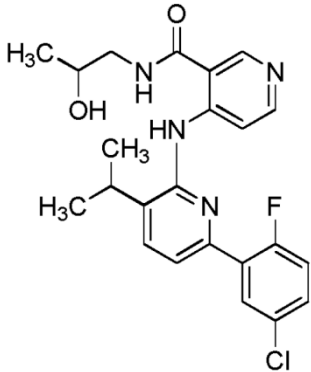
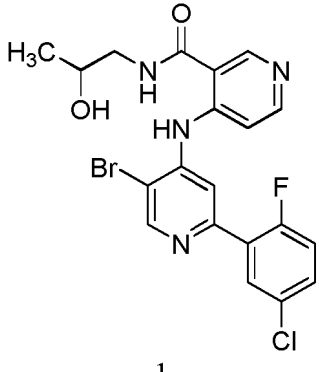
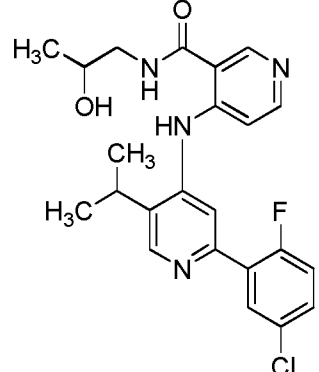
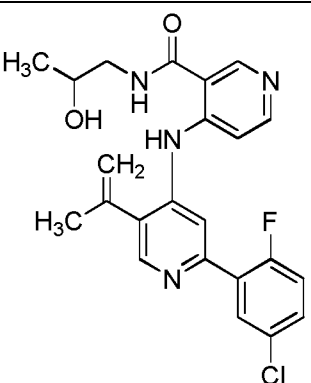
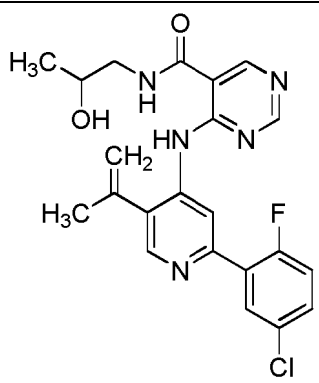
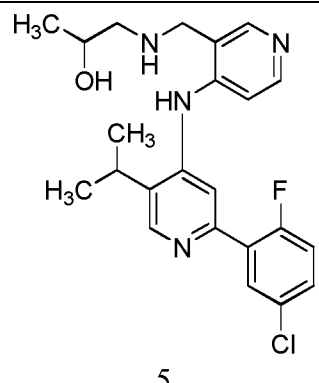
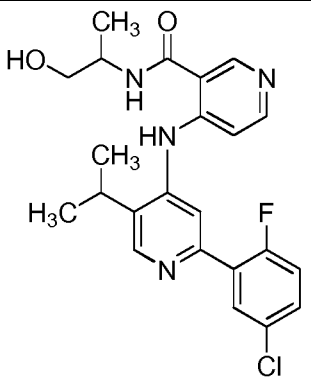
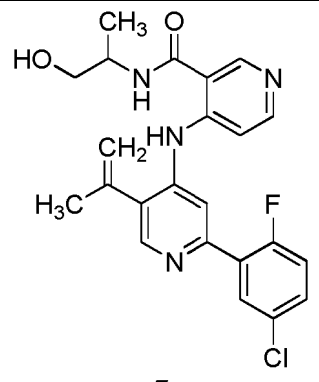
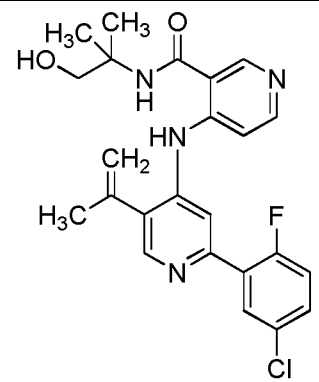
Las terapias con citocinas incluyen, pero no se limitan a, GM-CSF, interleucinas (por ejemplo, IL-2, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21) e interferones (por ejemplo, interferón α).

En la Tabla 3 y la Tabla 4 se muestran ejemplos de compuestos de fórmula (Aa-1). En los siguientes ejemplos se proporcionan procedimientos sintéticos específicos para preparar los compuestos de la Tabla 3.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos n.º 1, 1a, 1b, 2, 2a, 2b, 3, 3a, 3b, 5, 5a, 5b, 6, 6a, 6b, 7, 7a, 7b, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 11a, 11b, 13, 13a, 13b, 14, 15, 16, 16a, 16b, 17, 17a, 17b, 18, 19, 22, 24, 24a, 24b, 25, 25a, 25b, 26, 27, 31, 31a, 31b, 33, 34, 43, 43a, 43b, 44, 44a, 44b, 45, 46, 46a, 46b, 48, 50 y 54, y los usos de los

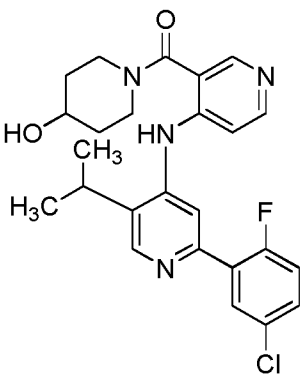
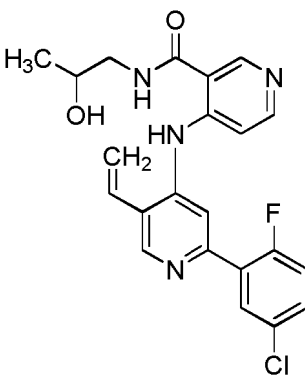
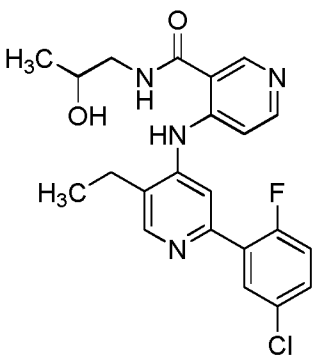
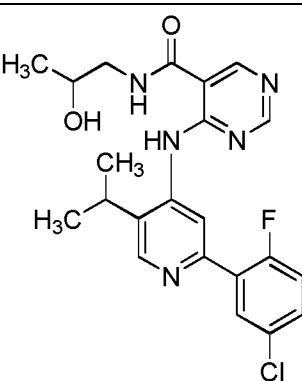
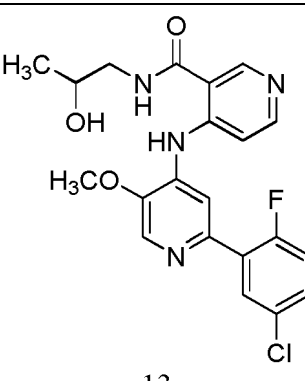
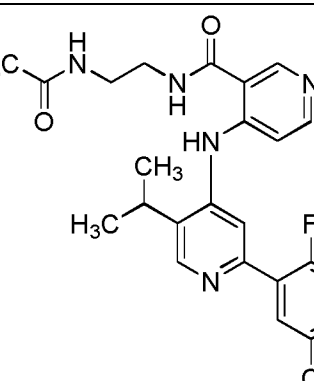
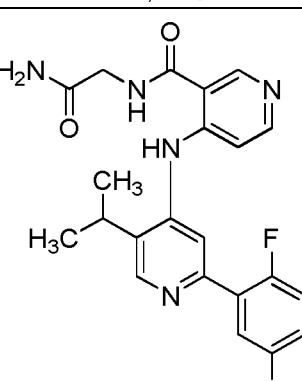
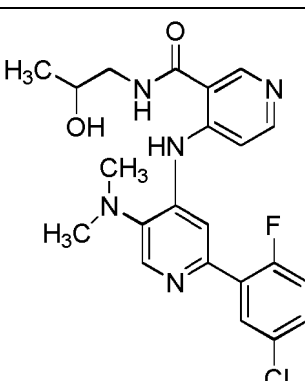
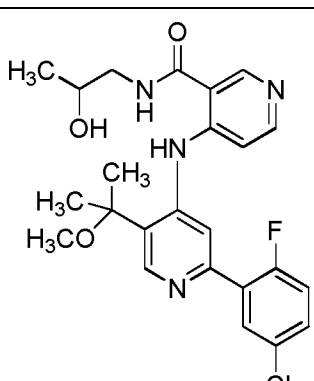
mismos.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos n.º 2.1, 2.1a, 2.1b, 2.2, 2.2a, 2.2b, 2.3, 2.3a, 2.3b, 2.4, 2.4a, 2.4b, 2.5, 2.6, 2.6a, 2.6b, 2.7, 2.7a, 2.7b, 2.8, 2.8a, 2.8b, 2.9, 2.9a, 2.9b, 2.10, 2.10a, 2.10b, 2.28, 2.33, 2.34, 2.35, 2.36, 2.37, 2.38, 2.38a, 2.38b, 2.42, 2.42a, 2.42b, 2.43, 2.44, 2.45, 2.47 y 2.48, y los usos de los mismos.

Tabla 3		
 C-E 1 C-E 1a, C-E 1b	 1 1a, 1b	 2 2a, 2b
 3 3a, 3b	 4 4a, 4b	 5 5a, 5b
 6 6a, 6b	 7 7a, 7b	 8

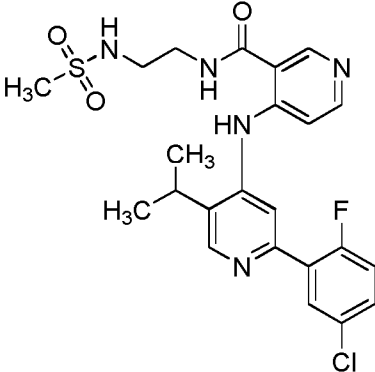
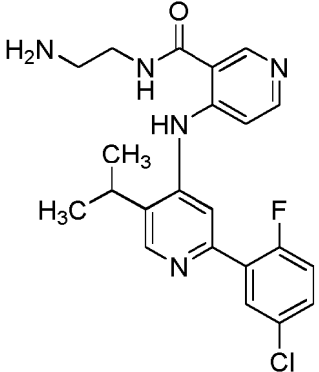
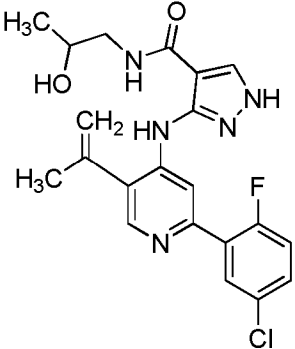
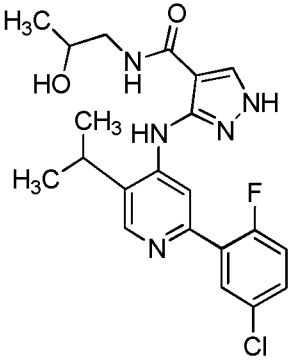
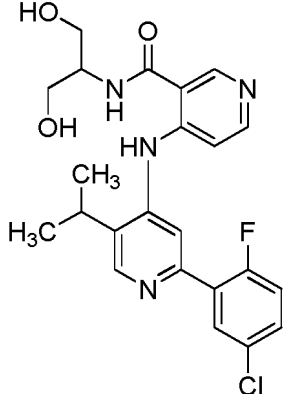
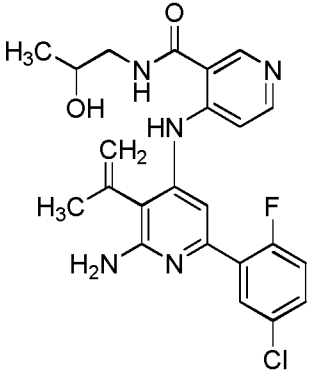
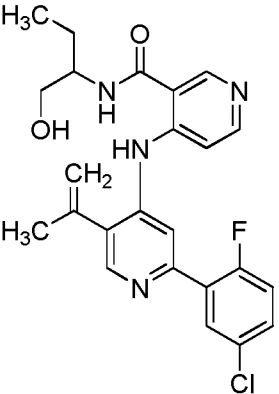
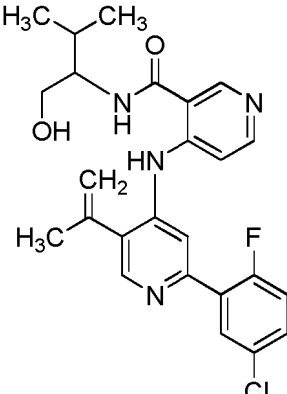
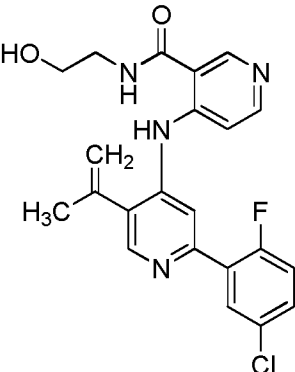
(continuación)

Tabla 3

 9	 10 10a, 10b	 11 11a, 11b
 12 12a, 12b	 13 13a, 13b	 14
 15	 16 16a, 16b	 17 17a, 17b

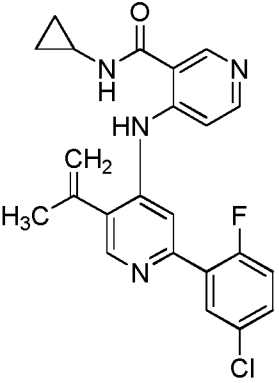
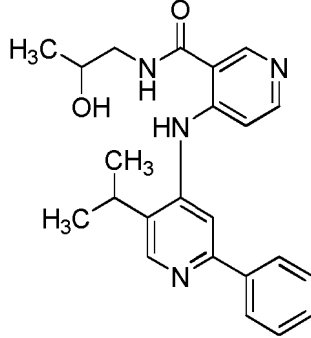
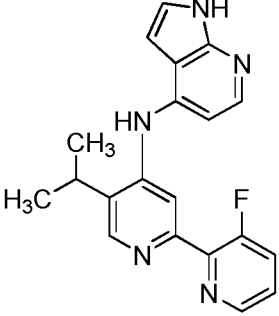
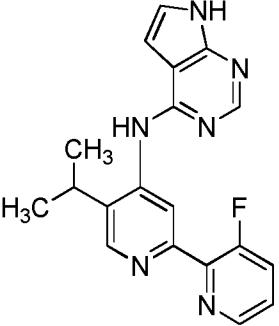
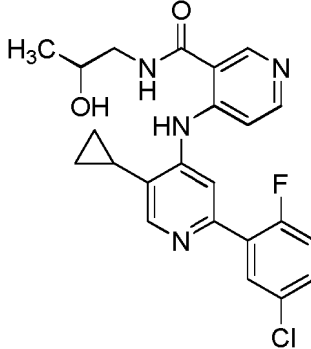
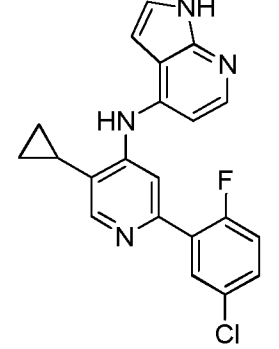
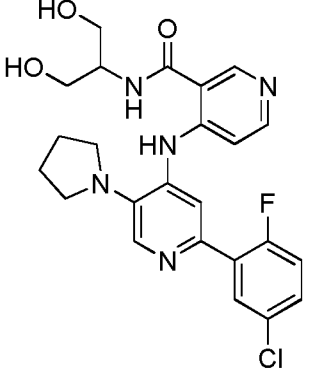
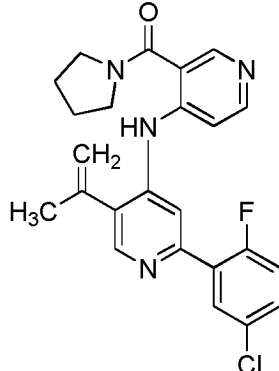
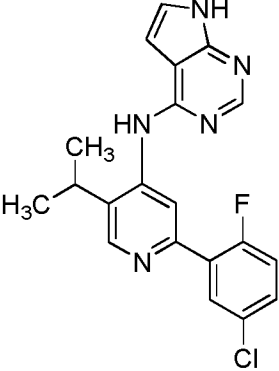
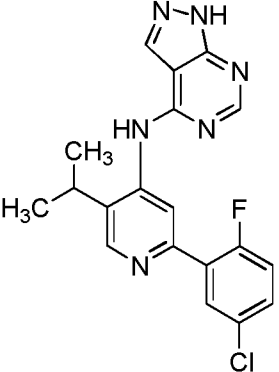
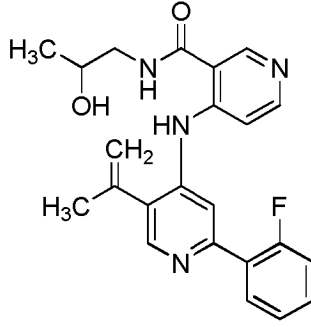
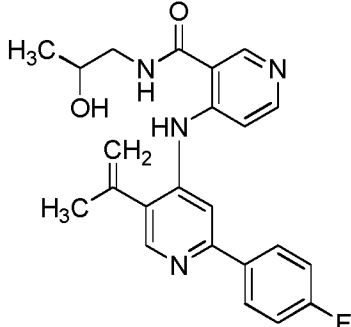
(continuación)

Tabla 3

 18	 19	 20 20a, 20b
 21 21a, 21b	 22	 23 23a, 23b
 24 24a, 24b	 25 25a, 25b	 26

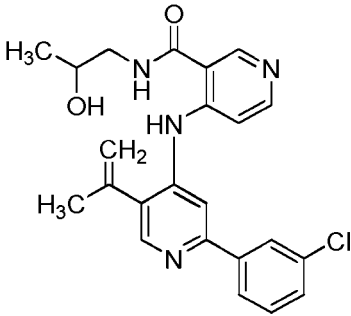
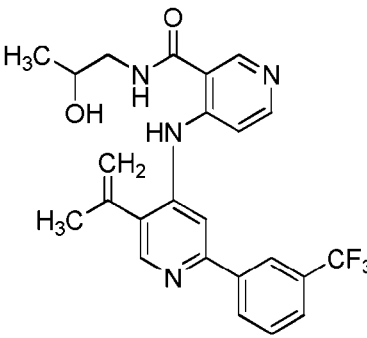
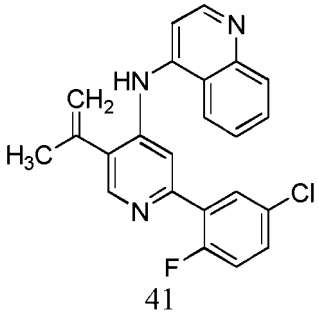
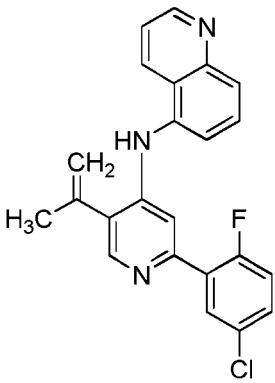
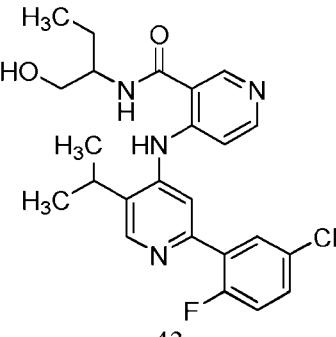
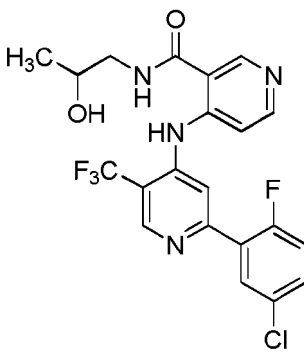
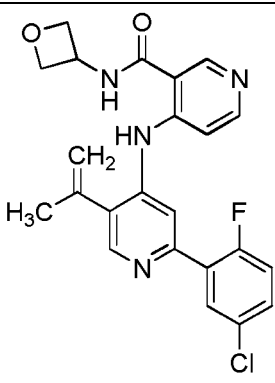
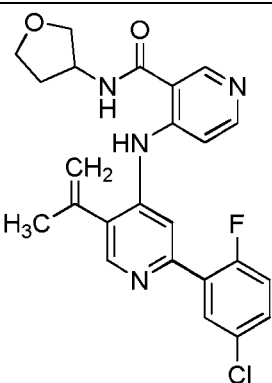
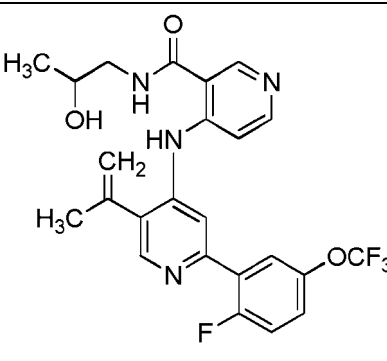
(continuación)

Tabla 3

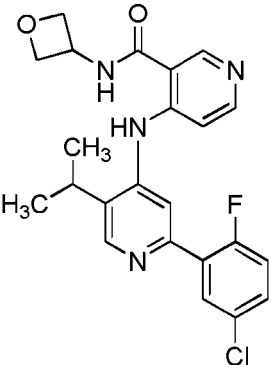
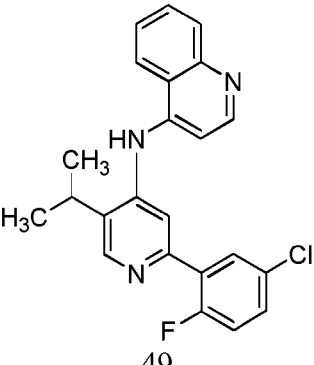
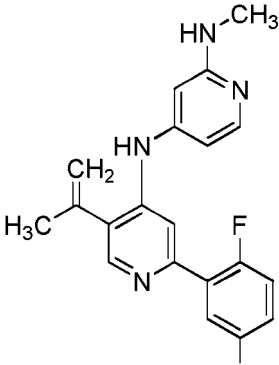
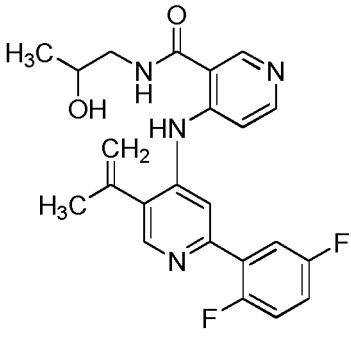
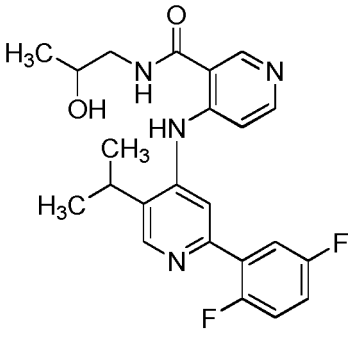
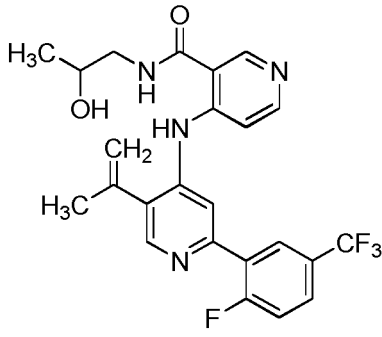
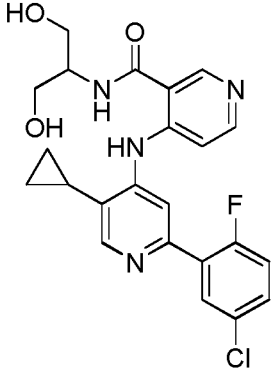
 27	 28 28a, 28b	 29
 30	 31 31a, 31b	 32
 33	 34	 35
 36	 37 37a, 37b	 38 38a, 38b

(continuación)

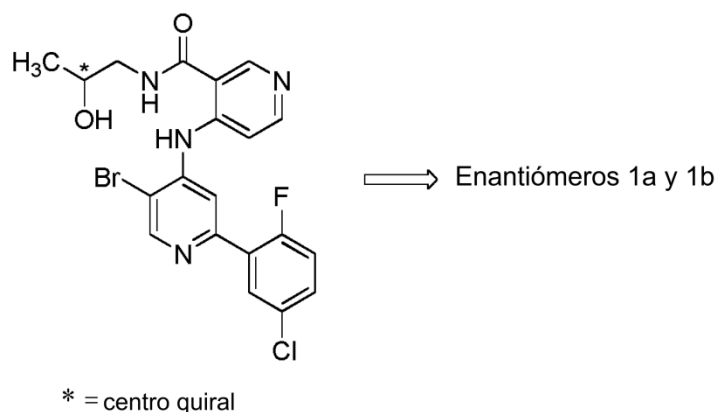
Tabla 3

 39 39a, 39b	 40 40a, 40b	 41
 42	 43 43a, 43b	 44 44a, 44b
 45	 46 46a, 46b	 47 47a, 47b

(continuación)

Tabla 3		
 48	 49	 50
 51 51a, 51b	 52 52a, 52b	 53 53a, 53b
 54		

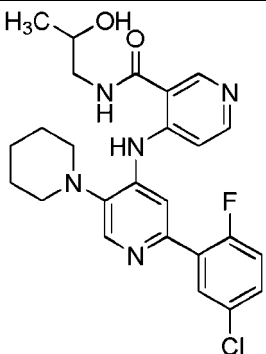
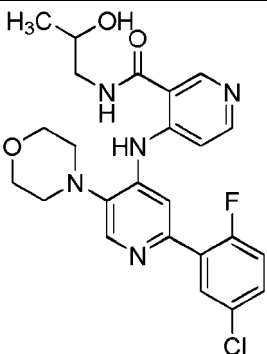
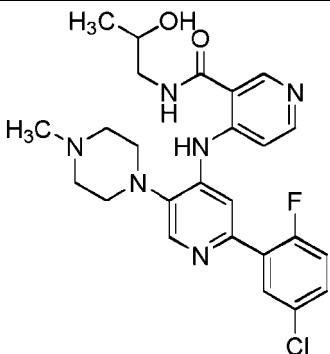
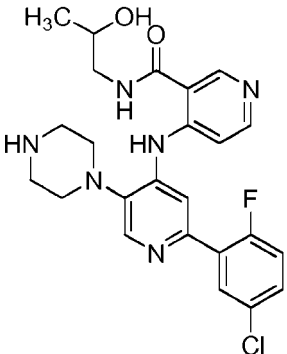
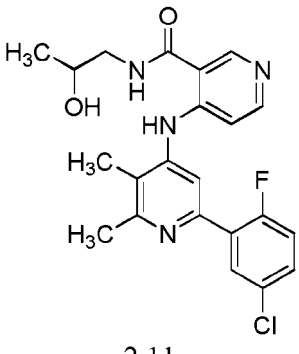
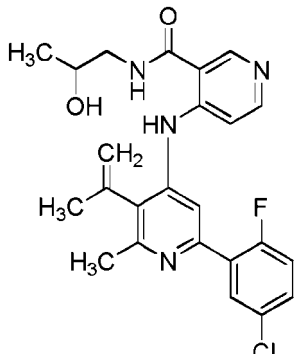
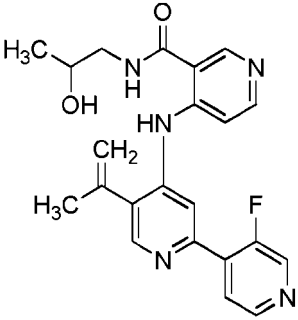
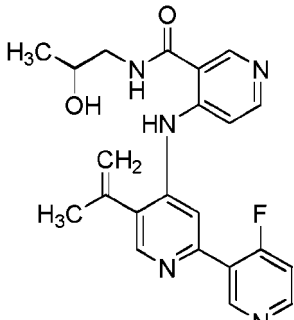
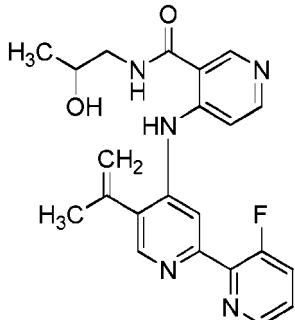
Las entradas con entradas a y b adicionales están destinadas a designar los estereoisómeros de la estructura ilustrada. Se entiende que tales estereoisómeros pueden resolverse en los respectivos enantiómeros. Los compuestos de la invención incluyen los enantiómeros en su forma isoméricamente pura o en una composición que comprende mezclas de compuestos de la invención en cualquier proporción que incluye dos formas estereoquímicas, como en una mezcla racémica o no racémica. Pueden prepararse enantiómeros individuales, por ejemplo, mediante separación quiral de mezclas racémicas usando técnicas conocidas por los expertos en la materia, o empleando reactivos enantioméricos quiralmente puros durante el procedimiento sintético. Como ejemplo, el compuesto racémico 1, que lleva un centro quiral, puede resolverse en sus enantiómeros individuales 1a y 1b.



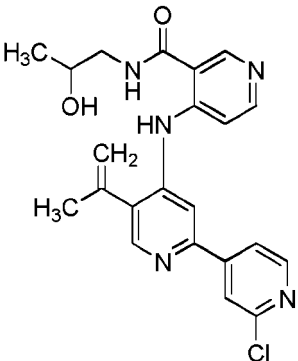
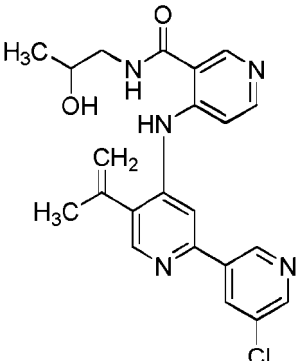
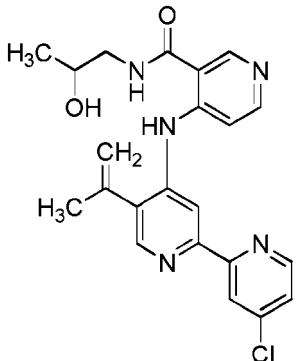
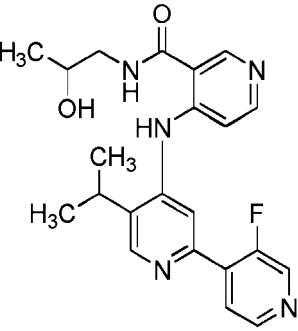
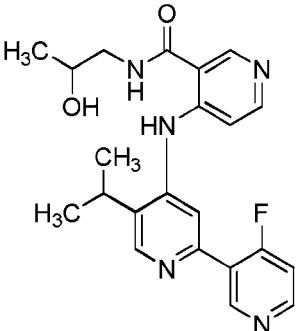
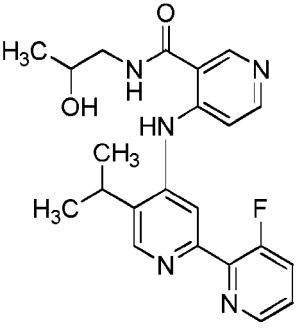
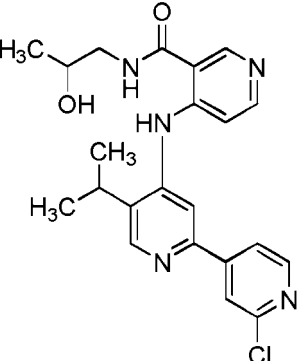
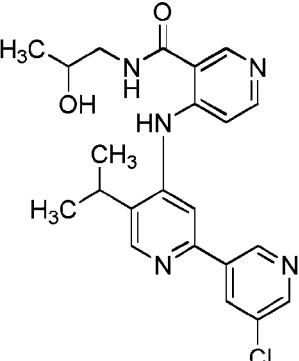
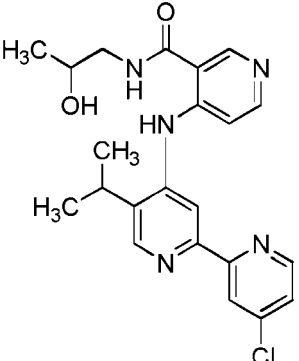
Los compuestos ilustrados en la Tabla 4 pueden prepararse de una manera análoga a las técnicas usadas en relación con la preparación de los compuestos de la Tabla 3 y de acuerdo, usando materiales de partida análogos apropiados y usando los esquemas sintéticos generales ilustrados a continuación.

Tabla 4		
2.1 2.1a, 2.1b	2.2 2.2a, 2.2b	2.3 2.3a, 2.3b
2.4 2.4a, 2.4b	2.5	2.6 2.6a, 2.6b

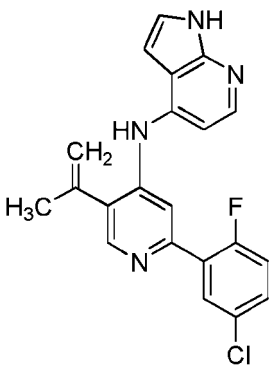
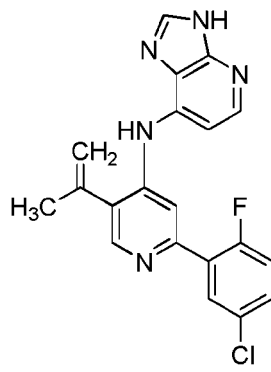
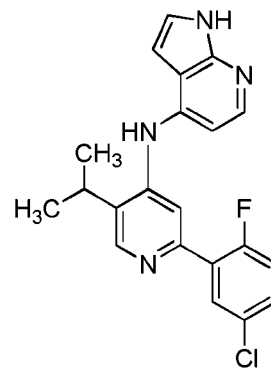
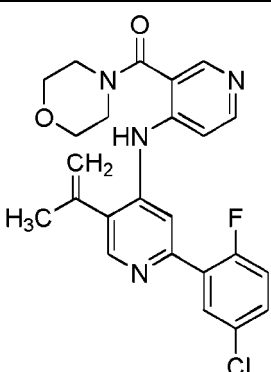
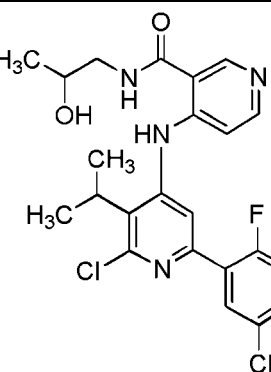
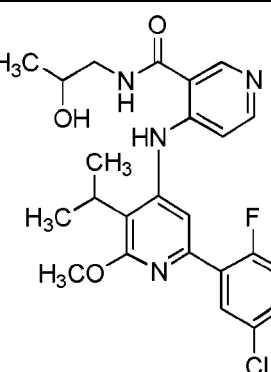
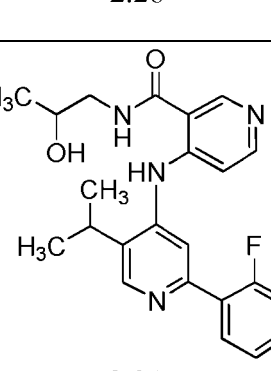
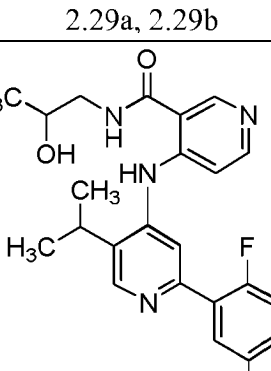
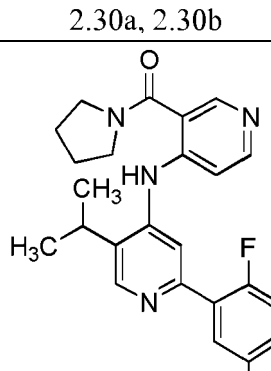
(continuación)

Tabla 4		
 2.7 2.7a, 2.7b	 2.8 2.8a, 2.8b	 2.9 2.9a, 2.9b
 2.10 2.10a, 2.10b	 2.11 2.11a, 2.11b	 2.12 2.12a, 2.12b
 2.13 2.13a, 2.13b	 2.14 2.14a, 2.14b	 2.15 2.15a, 2.15b

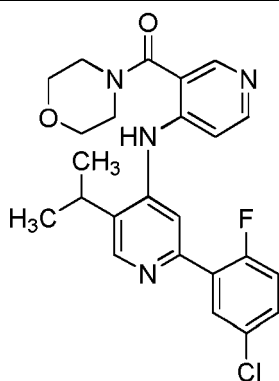
(continuación)

Tabla 4		
 2.16 2.16a, 2.16b	 2.17 2.17a, 2.17b	 2.18 2.18a, 2.18b
 2.19 2.19a, 2.19b	 2.20 2.20a, 2.20b	 2.21 2.21a, 2.21b
 2.22 2.22a, 2.22b	 2.23 2.23a, 2.23b	 2.24 2.24a, 2.24b

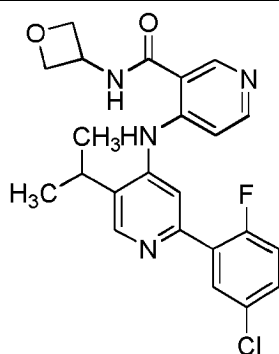
(continuación)

Tabla 4		
 2.25	 2.26	 2.27
 2.28	 2.29 2.29a, 2.29b	 2.30 2.30a, 2.30b
 2.31 2.31a, 2.31b	 2.32 2.32a, 2.32b	 2.33

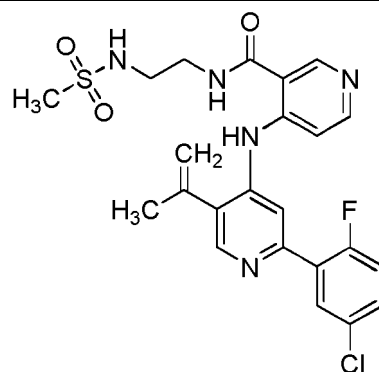
(continuación)

Tabla 4

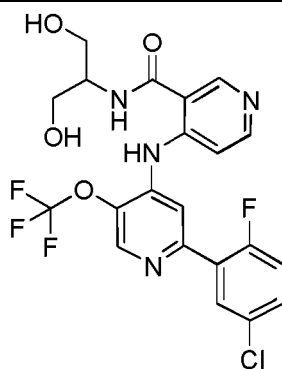
2.34



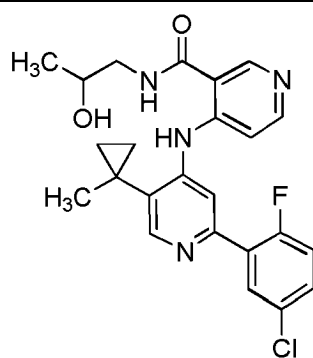
2.35



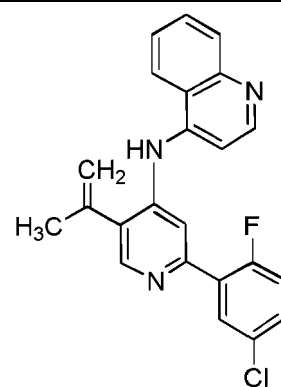
2.36



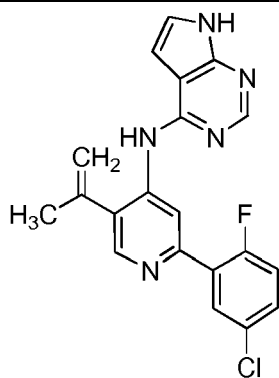
2.37



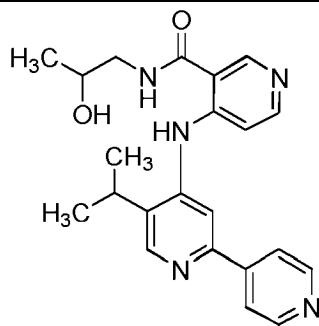
2.38
2.38a, 2.38b



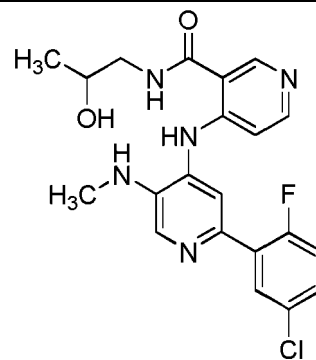
2.39



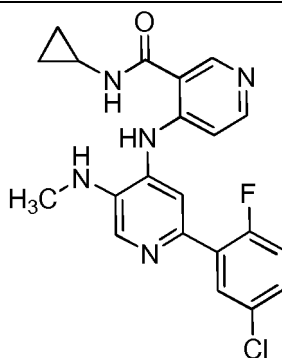
2.40



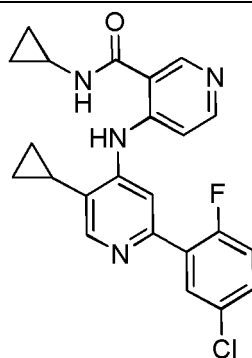
2.41
2.41a, 2.41b



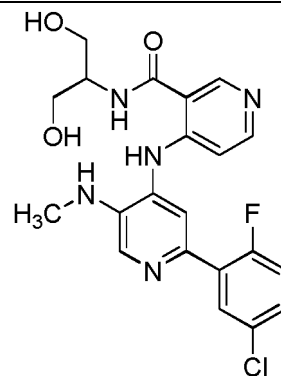
2.42
2.42a, 2.42b



2.43

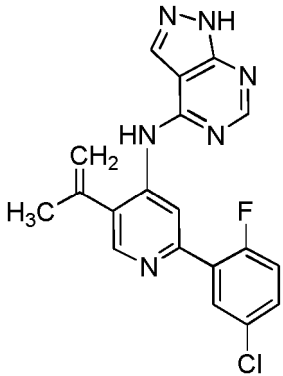
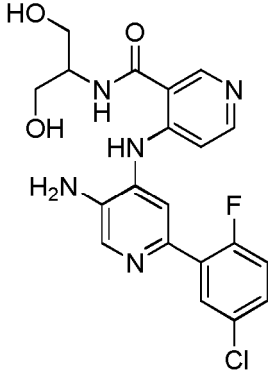
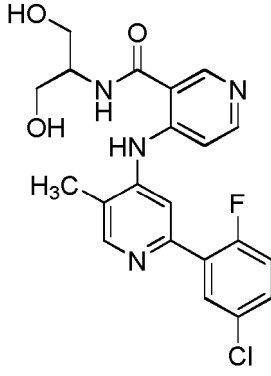


2.44



2.45

(continuación)

Tabla 4		
 2.46	 2.47	 2.48

Procedimientos sintéticos generales

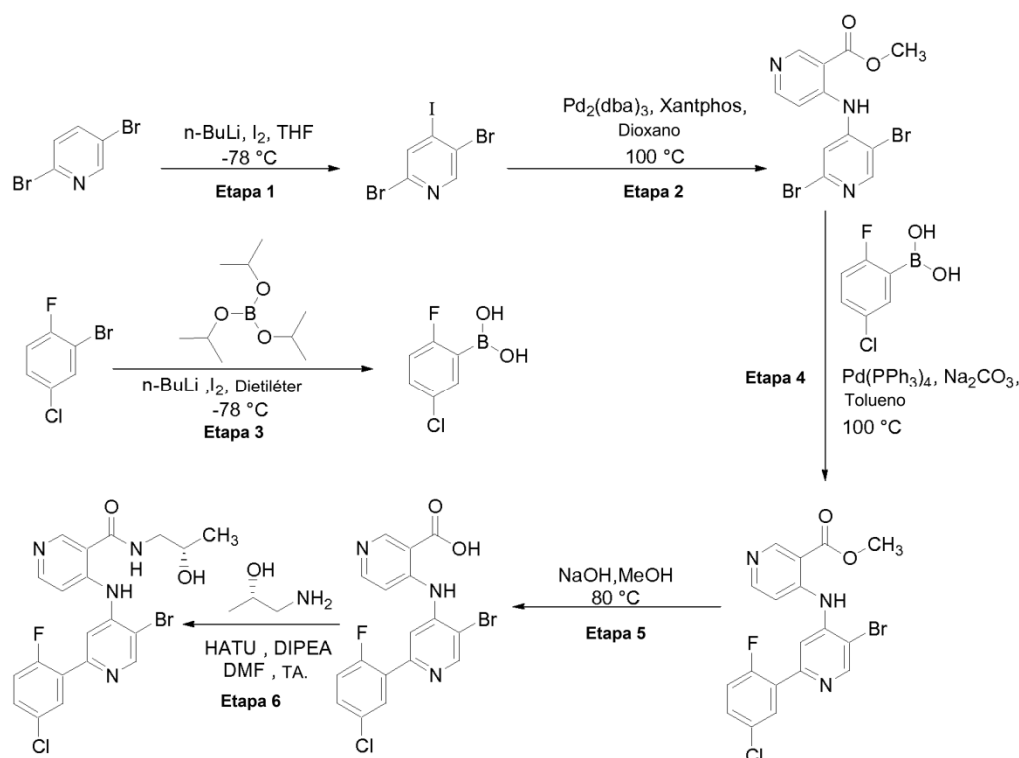
Pueden emplearse varias rutas sintéticas para producir compuestos de la presente invención. En general, los compuestos se pueden sintetizar a partir de materiales de partida convencionales usando reacciones conocidas en la técnica. En particular, los compuestos se pueden preparar mediante varios procedimientos como se describe en general a continuación en los Esquemas sintéticos generales y, más específicamente, en los Ejemplos a continuación. En las siguientes descripciones de procedimientos, debe entenderse que los símbolos cuando se usan en las fórmulas representadas representan los grupos descritos anteriormente en relación con las fórmulas del presente documento.

También se pueden usar cromatografía, recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con productos intermedios o finales cuando se desee obtener un isómero particular de un compuesto o purificar de otro modo un producto de una reacción.

Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento: cromatografía de capa fina (TLC); hora (h); minuto (min); segundo (s); etanol (EtOH); dimetilsulfóxido (DMSO); *N,N*-dimetilformamida (DMF); ácido trifluoroacético (TFA); tetrahidrofurano (THF); Normal (N); acuoso (ac.); metanol (MeOH); diclorometano (DCM); acetato de etilo (EtOAc); Factor de retención (Fr); temperatura ambiente (TA); acetilo (Ac); 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos); Hexafluorofosfato 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU); *N,N*-diisopropilamina (DIPEA); metilo (Me); etilo (Et); fenilo (Ph); ácido para-toluenosulfónico (PTSA); Hidruro de diisobutilaluminio (DiBAL-H); Difenil fosforil azida (DPPA); Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (Pd[P(C₆H₅)₃]₄, y (tetraquis); Ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (m-CPBA); 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP).

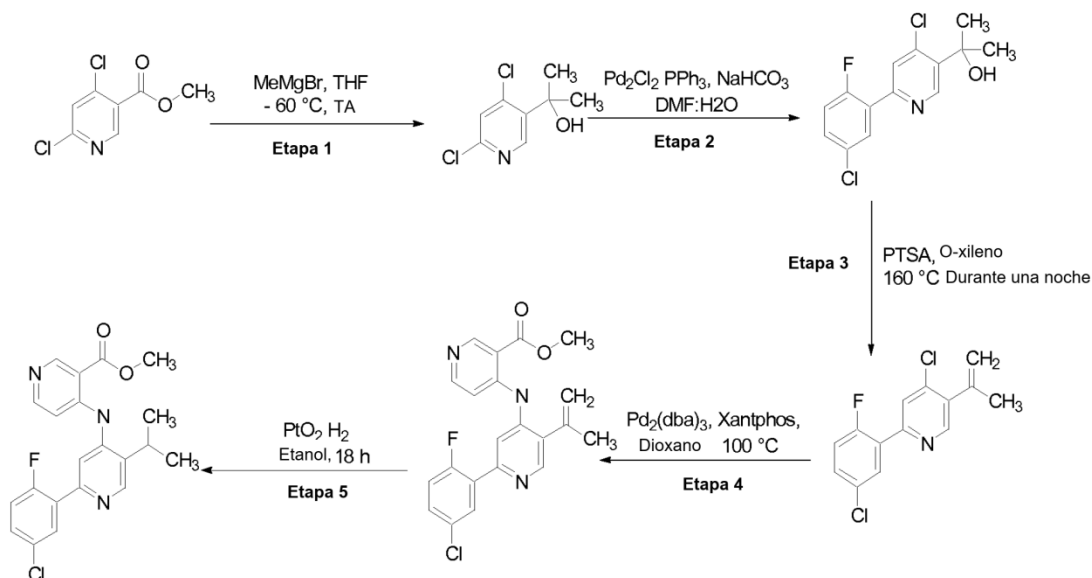
Los siguientes Esquemas sintéticos generales y Ejemplos se proporcionan para ilustrar pero no limitar la invención. Los expertos en la materia estarán familiarizados con muchas de las etapas de reacción descritas. Se presentan publicaciones particulares para ayudar con la comprensión de ciertas etapas de la ruta sintética. En algunos de los esquemas de reacción que siguen a un metilo terminal (CH₃) y un metileno terminal (=CH₂) se muestran sin proporcionar el texto para estos grupos (debido a limitaciones de espacio), como es una convención común y bien entendida por los expertos la materia química.

Esquema sintético general 1



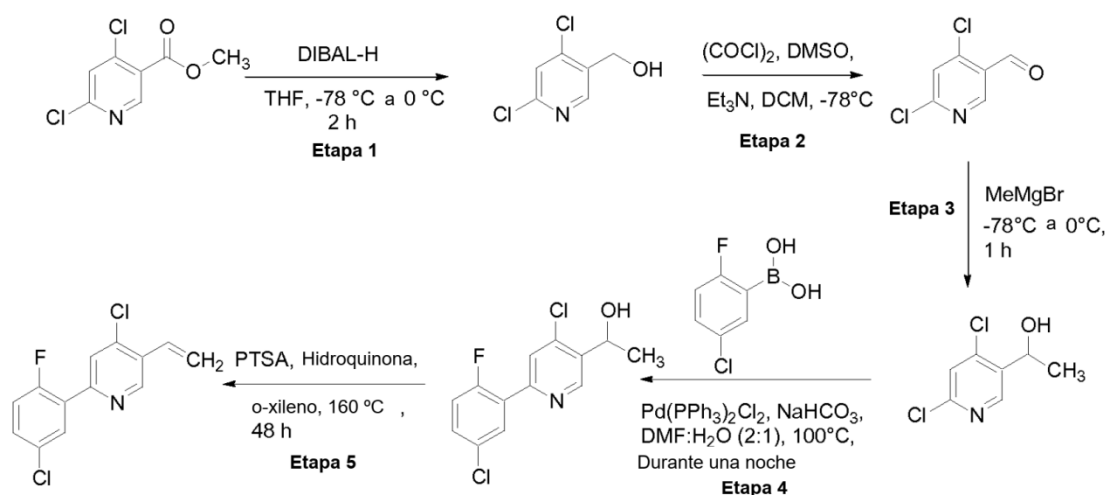
En el Esquema sintético general 1, una ruta a los compuestos de fórmula (Aa-1) comienza con una piridina di-halo sustituida que se funcionaliza más con yodo, en condiciones de yodación mediada por bases, en la etapa 1. El grupo yodo se sustituye selectivamente en condiciones de aminación mediadas por paladio con aminas, tales como el 4-aminonicotinato de metilo que se muestra en el presente documento, en la etapa 2 para dar el intermedio 4-amino. Por separado, en la etapa 3, los anillos aromáticos o heteroaromáticos apropiadamente funcionalizados pueden tratarse en condiciones de boronación mediadas por bases para proporcionar el intermedio de ácido borónico que, cuando se aplica a las condiciones de acoplamiento de Suzuki de la etapa 4, proporciona el producto acoplado regioselectivamente. Las condiciones básicas de hidrólisis de la etapa 5, convierten el grupo éster en su ácido que, cuando se somete a las condiciones de acoplamiento de amina de la etapa 6 en presencia de varias aminas, incluidas las aminas quirales, como el (S)-1-aminopropan-2-ol mostrado, produce el producto final deseado. Cada etapa presentado en el Esquema sintético general 1 es susceptible de una variedad de reactivos apropiadamente funcionalizados según sea apropiado para las realizaciones proporcionadas aquí, y será familiar para los expertos en la materia.

Esquema sintético general 2



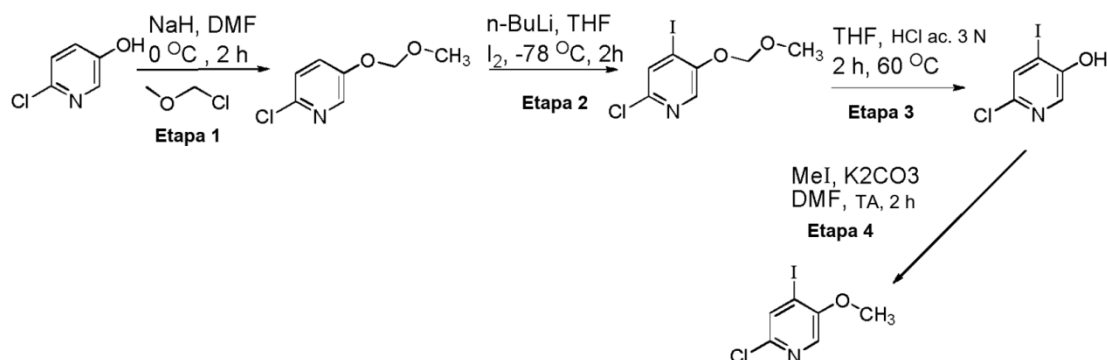
El Esquema sintético general 2 presenta una ruta para análogos de los productos de la etapa 4 en el Esquema sintético general 1, en el que el sustituyente A de fórmula (Aa-1) puede ser ahora, por ejemplo, un grupo prop-2-enilo o isopropilo. La etapa 1 comienza con el tratamiento de un anillo aromático o heteroaromático apropiadamente funcionalizado que lleva un éster, con un reactivo de Grignard tal como bromuro de metilmagnesio, y da como resultado el producto de adición: un alcohol terciario. El acoplamiento regioselectivo en la etapa 2 en condiciones mediadas por paladio con varios ácidos borónicos, similares a los de la etapa 4 del Esquema sintético general 1, proporciona el producto acoplado. Las condiciones de deshidratación basadas en ácido de la etapa 3 dan como resultado el intermedio de alqueno que puede someterse a las condiciones de acoplamiento de amina de la etapa 4 para proporcionar el producto 4-aminopiridilo. Si es necesario, el grupo propeno se puede reducir en las condiciones de hidrogenación de la etapa 5 para producir el derivado propil sustituido. Los productos de las etapas 4 y 5 se pueden utilizar como se describe anteriormente en las etapas 5 y 6 del Esquema sintético general 1.

Esquema sintético general 3



El Esquema sintético general 3 presenta una ruta hacia otros análogos de los productos de la etapa 1 en el Esquema sintético general 1, en el que el sustituyente A de fórmula (Aa-1) puede ser ahora, por ejemplo, un grupo vinilo. La etapa 1 comienza con la reducción de un anillo aromático o heteroaromático apropiadamente funcionalizado que lleva un éster, para producir el alcohol primario que, cuando se somete a las condiciones de oxidación de Swern de la etapa 2, produce el aldehído. Someter el aldehído a varios reactivos de Grignard en la etapa 3, tales como bromuro de metilmagnesio, proporciona el alcohol secundario que puede experimentar acoplamiento regioselectivo en la etapa 4 con varios ácidos borónicos como se describe en los Esquemas sintéticos generales anteriores, para proporcionar el producto acoplado. El grupo alcohol se puede deshidratar en la etapa 5 en condiciones similares a las presentadas en la etapa 3 del Esquema sintético general 2, para producir el producto de vinilo. Este producto se puede utilizar como se describe en la etapa 2 del Esquema sintético general 1.

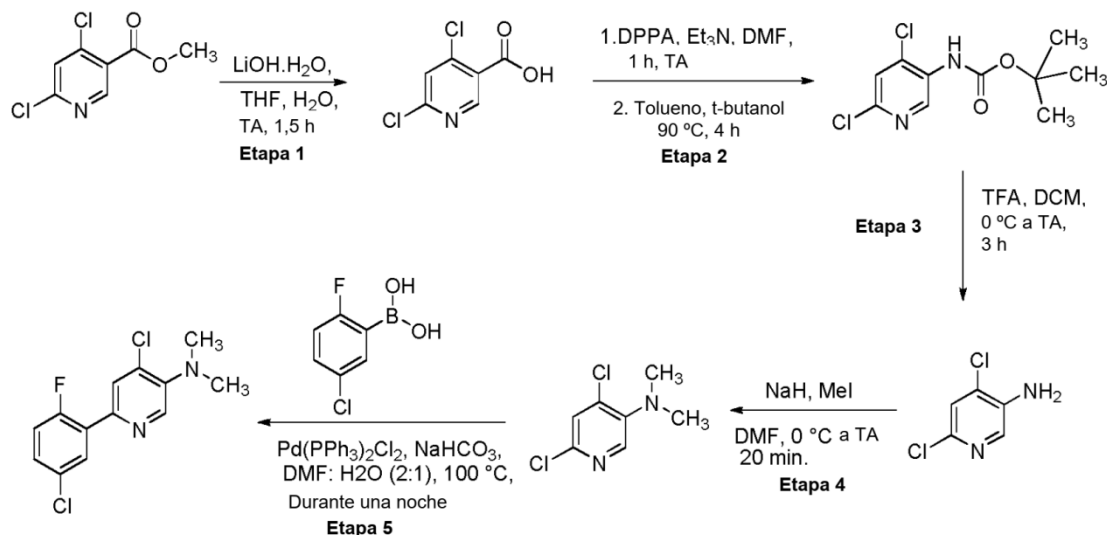
Esquema sintético general 4



El Esquema sintético general 4 también presenta una ruta hacia otros análogos de los productos de la etapa 1 en el Esquema sintético general 1, en el que el sustituyente A de fórmula (Aa-1) puede ser ahora, por ejemplo, un grupo metoxi. Esta ruta comienza con la protección del grupo alcohol unido a un anillo aromático o heteroaromático apropiadamente funcionalizado, en el ejemplo proporcionado en la etapa 1 para dar el derivado metoximetoxi ("MOM"). Las condiciones de yodación mediadas por bases de la etapa 2 producen el intermedio de yodo regioisomérico, que puede tratarse en las condiciones de hidrólisis ácida de la etapa 3 para desproteger el grupo alcohol, y finalmente en la etapa 4, la alquilación con varios yoduros de alquilo como el yoduro de metilo, da como resultado el producto

sustituido con metoxi. Este producto se puede utilizar como se describe en la etapa 2 del Esquema sintético general 1.

Esquema sintético general 5



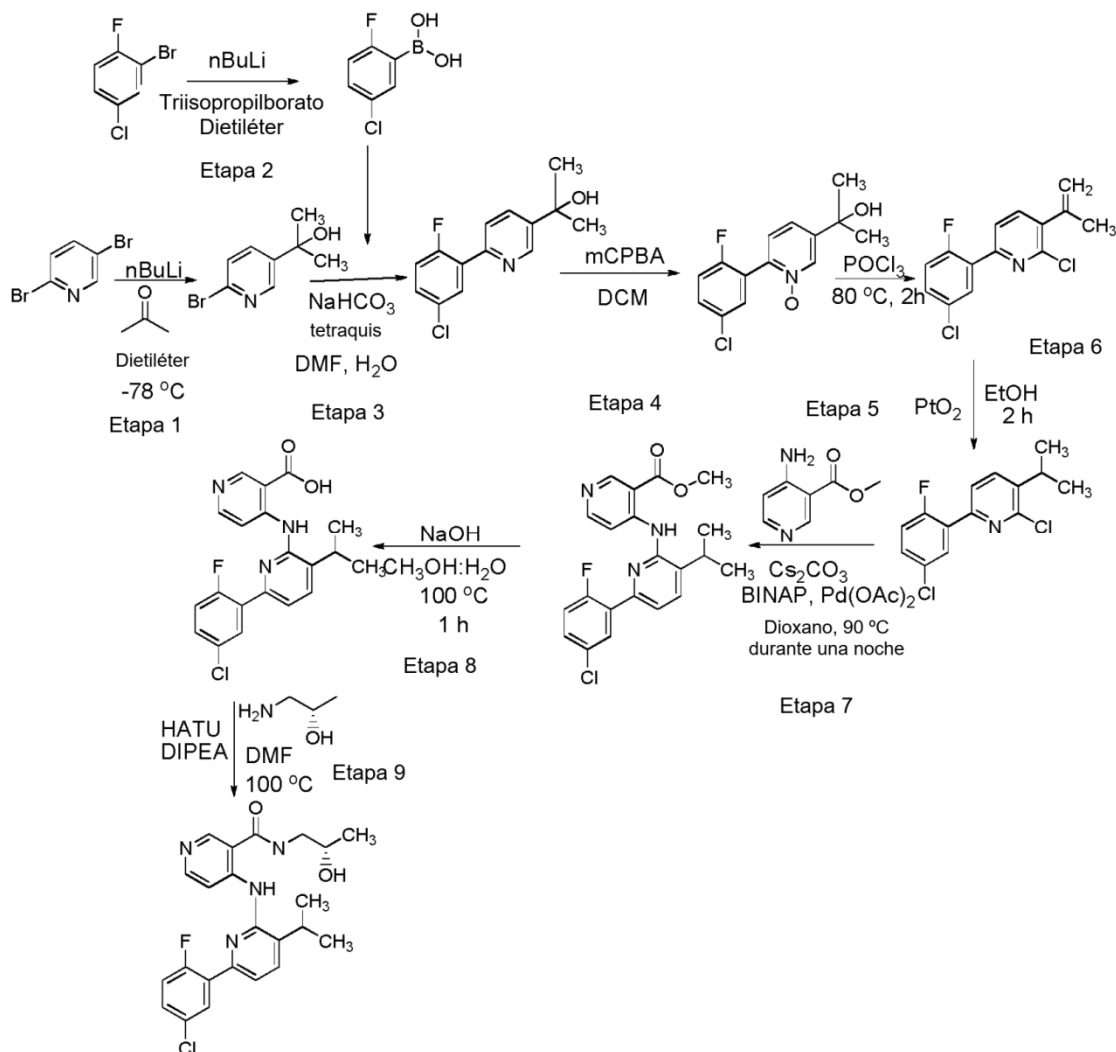
- 5 El esquema sintético general 5 también presenta una ruta hacia otros análogos de los productos de la etapa 1 en el esquema sintético general 1, en el que el sustituyente A de fórmula (Aa-1) puede ser ahora, por ejemplo, un grupo amino. La etapa 1 presenta la hidrólisis de un éster de nicotinato de metilo apropiadamente funcionalizado a su derivado ácido, seguido en la etapa 2 por una transposición de Curtius para proporcionar el grupo amina protegido con Boc. La desprotección de la amina en las condiciones ácidas suaves de la etapa 3 proporciona la amina libre que, en la etapa 4, puede alquilarse con varios haluros de alquilo tales como yoduro de metilo para dar el producto dimetilamino. El acoplamiento regioselectivo en condiciones de Suzuki con varios ácidos borónicos presentados en la etapa 5 proporciona un intermedio apropiado que puede utilizarse en la etapa 2 del Esquema sintético general 1.

Se entiende que los Esquemas sintéticos generales 1 a 5 presentan rutas sintéticas que implican etapas claramente familiares para los expertos en la materia, en los que los sustituyentes descritos en los compuestos de fórmula (Aa-1) de la presente pueden variarse con una elección de materiales de partida y reactivos apropiados utilizados en las etapas presentadas.

Ejemplos

Ejemplo comparativo 1.

Síntesis de 4-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropil-2-piridil]amino]-N-(2-hidroxipropil)piridin-3-carboxamida.



Etapa 1: Síntesis de 2-(6-bromo-3-piridil)propan-2-ol

A una solución agitada de 2,5-dibromopiridina (20 g, 84,4 mmol) en éter dietílico (300 ml) se le una solución 2,5 M de n-BuLi en hexano (8,8 ml, 22,16 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. A esta mezcla de reacción agitada, se le añadió gota a gota acetona (8 ml, 109,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 min. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo añadiendo más éter dietílico (1000 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando un sistema de EtOAc al 8 %-hexano como eluyente para proporcionar 2-(6-bromo-3-piridil)propan-2-ol (9,9 g).

Etapa 2: Síntesis de (5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico

A una solución de 2-bromo-4-cloro-1-fluoro-benceno (5 g, 0,0238 mol) en éter dietílico anhidro (30 ml) se le añadió una solución 2 M de n-BuLi en n-hexano (13 ml, 0,0262 mol) a -70 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Después, a esta mezcla de reacción se le añadió gota a gota borato de triisopropilo (4,93 g, 0,0262 mol). La mezcla de reacción se volvió una suspensión de color blanco, la cual se agitó adicionalmente a -70 °C durante 30 min y después se calentó a TA y se agitó durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y RMN ¹H. Después de completarse la reacción, la mezcla se hidrolizó con HCl 6 N, se agitó durante 1 h y el producto se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto pegajoso, el cual se trituró con n-pentano para proporcionar ácido (5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico (2,2 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 3: Síntesis de 2-[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]propan-2-ol

A una solución de 2-(6-bromo-3-piridil)propan-2-ol (1,5 g, 6,94 mmol) y ácido (5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico (1,81 g, 10,41 mmol) en DMF (20 ml) y agua (20 ml) se le añadió NaHCO₃ (1,16 g, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)

(401 mg, 0,347 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de completarse la reacción, a la mezcla de reacción se le añadió agua (75 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2x250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (4x100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 20-60 %-hexano para proporcionar 2-[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]propan-2-ol (1,1 g).

Etapas 4: Síntesis de 2-[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]propan-2-ol

A una solución agitada de 2-[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]propan-2-ol (2 g, 7,54 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió mCPBA (1,95 g, 11,32 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de completarse la reacción, la capa de DCM se lavó con HCl 1 N (2x100 ml). Después, la capa acuosa se concentró a presión reducida para dar N-óxido de 2-[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]propan-2-ol como sal HCl (1,9 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapas 5: Síntesis de 2-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-piridina

Una mezcla del N-óxido de 2-[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]propan-2-ol (1,9 g, 6,76 mmol) y POCl₃ (9,7 ml, 101,4 mmol) se calentó a reflujo a 80 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de completarse la reacción, el POCl₃ se evaporó a presión reducida. Se añadió una solución acuosa de NaHCO₃ al residuo y el producto se extrajo con EtOAc (2x250 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un compuesto líquido de color amarillo pálido que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando un sistema de EtOAc al 0,5 %-hexano como eluyente para proporcionar 2-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-piridina (600 mg) en forma de un líquido oleoso de color amarillo.

Etapas 6: Síntesis de 2-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropil-piridina

A una solución agitada de 2-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-piridina (600 mg, 2,13 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió PtO₂ (100 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó usando una vejiga de hidrógeno durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por RMN. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el lecho de celite se lavó con MeOH (200 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropil-piridina (570 mg) en forma de un líquido amarillo pálido.

Etapas 7: Síntesis de ácido 4-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropil-2-piridil]amino]piridin-3-carboxilato

A una solución de 2-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropil-piridina (570 mg, 2,01 mmol) y 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (306 mg, 2,01 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (918 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 1 h. Después, a esta mezcla de reacción se le añadieron BINAP (175 mg, 0,281 mmol) y Pd(OAc)₂. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por CLEM y TLC. Después de completarse la reacción, el producto se extrajo con EtOAc (2x200 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando un sistema de EtOAc al 20 %-hexano como eluyente para proporcionar ácido 4-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropil-2-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (360 mg) en forma de un compuesto sólido de color blanco.

Etapas 8: Síntesis de ácido 4-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropil-2-piridil]amino]piridin-3-carboxílico

A una solución de 4-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropil-2-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (360 mg, 0,90 mmol) en MeOH (6 ml) se le añadió hidróxido sódico (72 mg, 1,30 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y RMN. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró y se añadió tolueno para dar ácido 4-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropil-2-piridil]amino]piridin-3-carboxílico (350 mg) como sal sódica en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapas 9: Síntesis de 4-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropil-2-piridil]amino]-N-(2-hidroxipropil) piridin-3-carboxamida

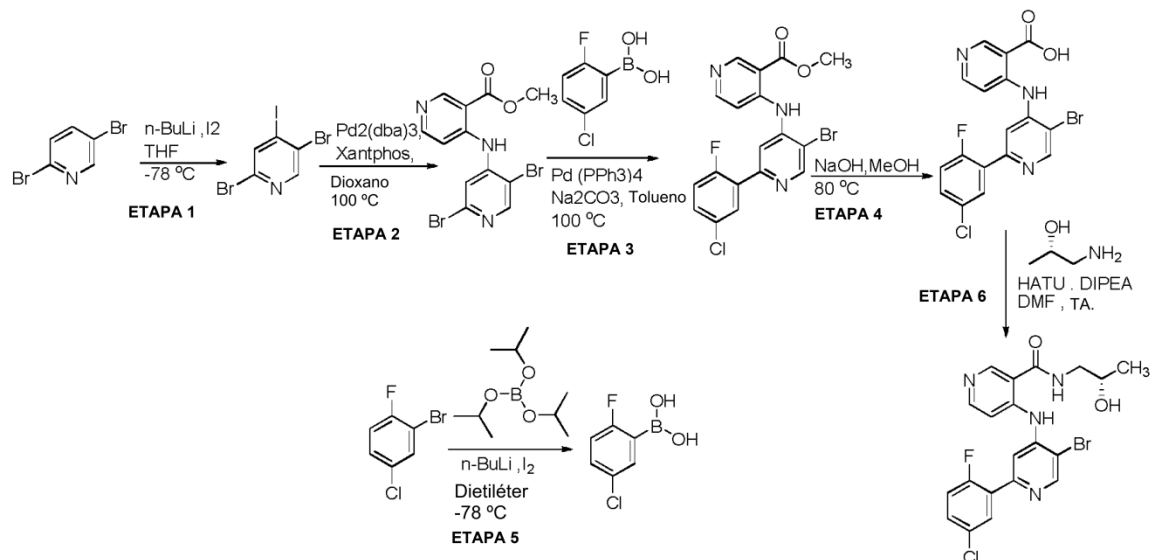
A una solución de ácido 4-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropil-2-piridil]amino]piridin-3-carboxílico (50 mg, 0,123 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió DIPEA (0,06 ml, 0,369 mmol) seguido de la adición de HATU (93 mg, 0,246 mmol). Después de 15 min, a esta mezcla de reacción se le añadió (S)-1-aminopropan-2-ol (18 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de completarse la reacción, la mezcla se inactivó mediante la adición de agua (5 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 4-[[6-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-2-piridil]amino]-N-(2-hidroxi propil)piridin-3-carboxamida (11,89 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,84 - 8,69 (m, 2H), 8,34 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 10,9, 8,9 Hz, 1H), 4,01 (c, J = 6,1 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,37 (dd, J = 13,3, 6,9 Hz, 2H), 3,23 (dd, J = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,24

(d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 1. Preparación de los compuestos n.º 1, 1a y 1b

Síntesis de 4-[[5-bromo-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxipropil) piridin-3-carboxamida



5 Etapa 1: Síntesis de 2,5-dibromo-4-yodo-piridina

A una solución de diisopropilamina (3,24 ml, 0,023 mol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió una solución 2 M de n-BuLi en n-hexano (11,6 ml, 0,023 mol) a -70 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadió gota a gota 2,5-dibromopiridina (5 g, 0,021 mol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 4 h. Después, a la mezcla de reacción, se le añadió una solución de yodo (6,96 g, 0,0274 mol) en THF (20 ml) y se agitó durante 30 min a la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló por TLC y RMN ^1H . Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó usando una solución acuosa de tiosulfato sódico y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de tiosulfato sódico y una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,5-dibromo-4-yodo-piridina (7,3 g) en forma de un compuesto sólido puro de color amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 4-[(2,5-dibromo-4-piridil)amino]piridin-3-carboxilato de metilo

A una suspensión de 2,5-dibromo-4-yodo-piridina (3,5 g, 0,0096 mol) 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (1,615 g, 0,0106 mol) y fosfato potásico tribásico (4,095 g, 0,0193 mol) en dioxano (20 ml) se la purgó con nitrógeno durante 45 min a TA. Después, a esta mezcla de reacción se le añadieron Xantphos (0,837 g, 0,00144 mol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,397 g, 0,00144 mol) y se continuó purgando con nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el lecho de celite se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (malla 100:200) usando un sistema de EtOAc al 40 %-hexano como eluyente para proporcionar un compuesto puro, 4-[(2,5-dibromo-4-piridil)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (1,510 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: Síntesis de 4-[[5-bromo-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo

A una suspensión de 4-[(2,5-dibromo-4-piridil)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (1,5 g, 0,0038 mol), ácido (5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico (1,014 g, 0,0058 mol) y carbonato sódico (0,823 g, 0,0077 mol) en tolueno (20 ml) se la purgó con nitrógeno durante 45 min a TA. A esta mezcla de reacción se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,224 g, 0,00019 mol) y se continuó purgando con nitrógeno durante un adicional de 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (malla 100:200) usando un sistema de EtOAc al 35-40 %-hexano como eluyente para proporcionar 4-[[5-bromo-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (1,07 g) en forma pura.

Etapa 4: Síntesis de ácido 4-[[5-bromo-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico

A una suspensión de 4-[[5-bromo-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (665 mg, 1,522 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió una solución de NaOH (91 mg, 2,284 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de

reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener un compuesto pegajoso. A esta mezcla de reacción se le añadió tolueno (3x10 ml) para obtener un compuesto sólido, el cual se trituro con éter dietílico (10 ml) para proporcionar ácido 4-[[5-bromo-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico (550 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 5: Síntesis de (5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico

A una solución de 2-bromo-4-cloro-1-fluoro-benceno (5 g, 0,0238 mol) en éter dietílico anhidro (30 ml) se le añadió una solución 2 M de n-BuLi en n-hexano (13 ml, 0,0262 mol) a -70 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 30 min a la misma temperatura, y después se añadió gota a gota borato de triisopropilo (4,93 g, 0,0262 mol) a la solución. La suspensión de color blanco que se formó se agitó durante 30 min a -70 °C y después se calentó a TA y se agitó durante 1 h. La reacción se controló por TLC y RMN ¹H. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se hidrolizó con NaOH 6 N y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto pegajoso que se trituro con n-pentano y se secó para proporcionar ácido (5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico (2,2 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

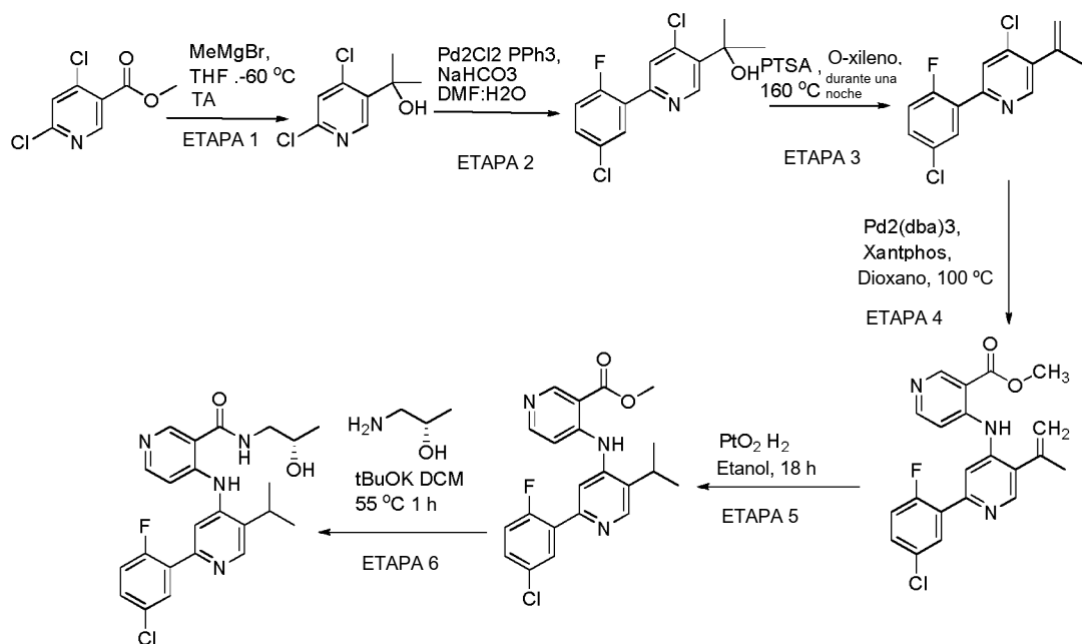
Etapa 6: Síntesis de 4-[[5-bromo-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxipropil)piridin-3-carboxamida

A una solución de ácido 4-[[5-bromo-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico (550 mg, 1,241 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,65 ml, 3,725 mmol) y HATU (755 mg, 1,986 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min en una atmósfera de nitrógeno. Después, a esta mezcla de reacción se le añadió (S)-1-aminopropan-2-ol (233 mg, 3,104 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y una solución de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 4-[[5-bromo-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxipropil)piridin-3-carboxamida (11 mg) en forma de un sólido de color blanco. El enantiómero (*R*) puede sintetizarse utilizando (*R*)-1-aminopropan-2-ol en esta etapa.

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,62 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,50 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,47 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 10,8, 8,7 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 1,34-1,23 (d, 3H).

Ejemplo 2. Preparación de los compuestos n.º 2, 2a y 2b

Síntesis de (S)-4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxipropil)piridin-3-carboxamida.



Etapa 1: Síntesis de 2-(4,6-dicloro-3-piridil)propan-2-ol

A una solución de (5 g, 0,0243 mol) en THF seco (60 ml) se le añadió gota a gota una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (28,3 ml, 0,0848 mol) en atmósfera de nitrógeno a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó de -60 °C a 0 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y RMN ¹H. Después de completarse

la reacción, la mezcla se inactivó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(4,6-dicloro-3-piridil)propan-2-ol (4,96 g) en forma pura como una sustancia oleosa de color amarillo.

5 Etapa 2: Síntesis de 2-[4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]propan-2-ol

Una suspensión de 2-(4,6-dicloro-3-piridil)propan-2-ol (4,96 g, 0,024 mol), ácido (5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico (6,284 g, 0,036 mol) y bicarbonato sódico (4,045 g, 0,048 mol) en una mezcla 2:1 de DMF:H₂O (60 ml) se purgó con nitrógeno durante 45 min. Después, a esta mezcla de reacción se le añadió Pd(PPh₃)₄ (500 mg) y se continuó purgando con nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100:200) un sistema de EtOAc al 7 %-hexano como eluyente para proporcionar el compuesto puro, 2-[4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]propan-2-ol (4,931 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

15 Etapa 3: Síntesis de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-piridina

A una solución de 2-[4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]propan-2-ol (4,931 g, 0,0165 mol) en O-xileno (60 ml) se le añadieron PTSA·H₂O (0,313 g, 0,00165 mol) e hidroquinona (0,181 g, 0,00165 mol) y se calentó a 160 °C en un aparato Dean Stark durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC y RMN ¹H. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100:200) usando EtOAc al 10 %-hexano para proporcionar el compuesto puro, 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-piridina (4 g).

Etapa 4: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato

A una suspensión de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-piridina (1 g, 3,55 mmol), 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (0,595 g, 0,0039 mol) y fosfato potásico tribásico (1,510 g, 0,0071 mol) en dioxano (20 ml) se le purgó con nitrógeno durante 45 min. A esta mezcla de reacción se le añadieron Xantphos (0,308 g, 0,0053 mol) y Pd₂(dba)₃ (0,552 g, 0,0053 mol) y se continuó purgando con nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho de celite se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100:200) usando EtOAc al 30-35 %-hexano como eluyente para proporcionar el compuesto puro, 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (0,7 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 5: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo

A una solución agitada de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (360 mg, 0,906 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió PtO₂ (80 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h en atmósfera de hidrógeno usando una vejiga de hidrógeno. El progreso de la reacción se controló por RMN ¹H. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el lecho de celite se lavó con EtOAc (2x50 ml). El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (350 mg) en forma de una sustancia oleosa pegajosa.

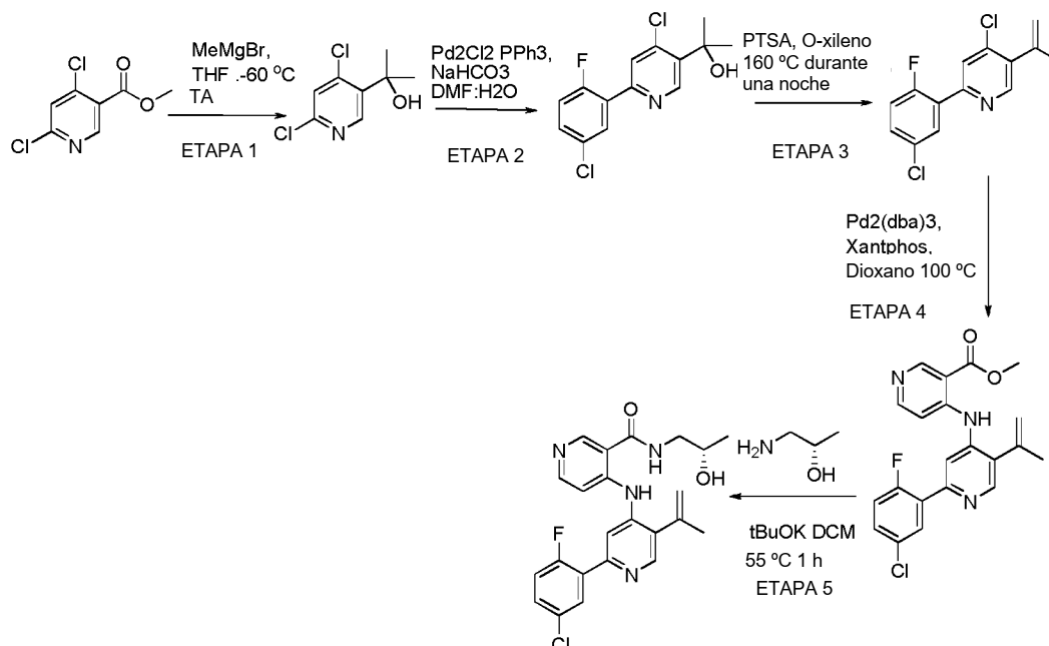
Etapa 6: Síntesis de (S)-4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxipropil)piridin-3-carboxamida

A una solución agitada de (S)-1-aminopropan-2-ol (86 mg, 1,14 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió *tert*-butóxido potásico (128 mg, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min en una atmósfera de nitrógeno. Después, a esta mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (350 mg, 0,877 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (30 ml) y una solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar (S)-4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxipropil)piridin-3-carboxamida (13 mg) en forma de la sal TFA. El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-1-aminopropan-2-ol en esta etapa.

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,92 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 4,07 - 3,94 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,32 - 3,21 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,24 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 3. Preparación de los compuestos n.º 3, 3a y 3b

Síntesis de (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)piridin-5-carboxamida



Las etapas 1 a 4 son las mismas como en el Ejemplo 2.

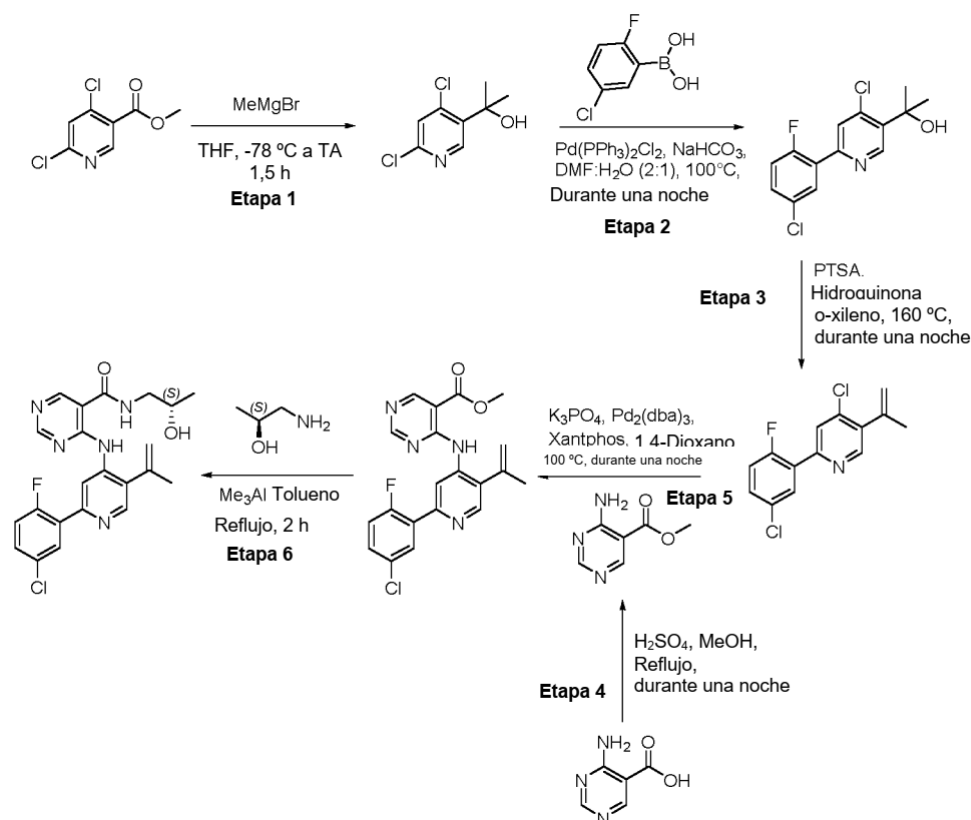
Etapa 5: Síntesis de (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)piridin-5-carboxamida

A una solución agitada de (S)-1-aminopropan-2-ol (92 mg, 1,227 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió butóxido potásico terciario (138 mg, 1,227 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min en una atmósfera de nitrógeno. Después, a esta mezcla de reacción agitada se le añadió gota a gota una solución de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (375 mg, 0,944 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (60 ml), se lavó con agua (40 ml) y una solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)piridin-5-carboxamida (31 mg) en forma de un sólido de color blanco. El enantiómero (*R*) puede sintetizarse utilizando (*R*)-1-aminopropan-2-ol en esta etapa.

RMN: ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,21 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 - 8,37 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,24 (m, 2H), 7,10 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,13 - 4,00 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,14 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 4. Preparación de los compuestos n.º 4, 4a y 4b

Síntesis de (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)pirimidin-5-carboxamida



Las etapas 1 a 3 son las mismas como en el Ejemplo 2.

Etapa 4: Síntesis de ácido 4-aminopirimidin-5-carboxílico

A una solución agitada de ácido 4-aminopirimidin-5-carboxílico (1 g, 7,188 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 85 °C en una botella de reacción durante una noche. El progreso de la reacción se controló por RMN ¹H. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para retirar MeOH. Al residuo se añadió agua enfriada con hielo (10 ml) y el pH de la mezcla acuosa se hizo neutro mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico. El producto se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica se lavó de nuevo con una solución de salmuera (40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-aminopirimidin-5-carboxílico (780 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 5: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]pirimidin-5-carboxilato de metilo

Una solución de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-piridina (440 mg, 1,559 mmol), 4-aminopirimidin-5-carboxilato de metilo (263 mg, 1,715 mmol) y fosfato potásico (tribásico) (662 mg, 3,118 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se purgó con nitrógeno durante 30 min. Después, a esta mezcla de reacción se le añadieron tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (143 mg, 0,156 mmol) y Xantphos (135 mg, 0,233 mmol). Después, a esta mezcla de reacción se la purgó con gas nitrógeno durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con agua (20 ml) y finalmente con una solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía CombiFlash® usando un sistema de EtOAc al 20 %-hexano como eluyente para proporcionar 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]pirimidin-5-carboxilato de metilo (325 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 6: Síntesis de (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)pirimidin-5-carboxamida

A una solución agitada de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]pirimidin-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,250 mmol) y (S)-1-amino-propan-2-ol (28 mg, 0,376 mmol) en tolueno (8 ml) se le añadió una solución 1 M de trimetilaluminio en heptano (1 ml, 1,00 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml). La capa

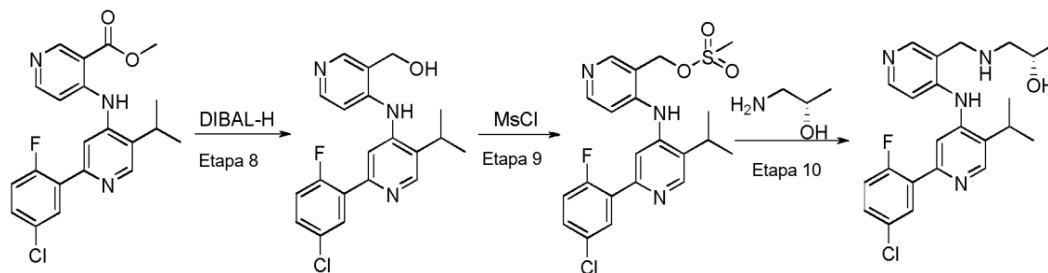
orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por precipitación en un sistema de DCM-Pentano y se secó para proporcionar

(S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)pirimidin-5-carboxamida (90 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando

(R)-1-aminopropan-2-ol en esta etapa.
RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9,56 (s, 1H), 9,15 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 8,63 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 6,3, 2,7 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 9,1, 4,5, 2,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 5,88 - 5,64 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,99 (td, J = 6,8, 4,6 Hz, 1H), 3,52 - 3,34 (m, 2H), 2,72 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 3H). **CLEM:** 442,2 (M+1).

Ejemplo 5. Preparación de los compuestos n.º 5, 5a y 5b

Síntesis de (S)-1-((4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)piridin-3-il)metilamino)propan-2-ol



Las etapas 1 a 7 son las mismas como en el Ejemplo comparativo 1

Etapa 8: Síntesis de (S)-1-((4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)piridin-3-il)metilamino)propan-2-ol

A una solución de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-3-piridil]metilo (100 mg, 0,25 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución 1 M de DIBAL-H (1,25 ml, 1,25 mmol) en tolueno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con una solución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-3-piridil]metanol (70 mg).

Etapa 9: Síntesis de metanosulfonato de [4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-3-piridil]metilo

A una solución de [4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-3-piridil]metanol (70 mg, 0,188 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió trietilamina (0,13 ml, 0,94 mmol) a 0 °C. Después de 10 min, a esta mezcla de reacción se le añadió cloruro de metano sulfonilo (0,03 ml, 0,376 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se separó y se lavó adicionalmente con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar metanosulfonato de [4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-3-piridil]metilo (40 mg).

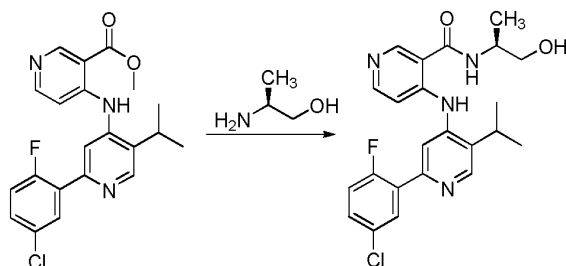
Etapa 10: Síntesis de 1-[[4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-3-piridil] metilamino]propan-2-ol

A una solución de (2S)-1-aminopropan-2-ol (33 mg, 0,444 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (10 mg, 0,22 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la misma temperatura. A esta mezcla de reacción agitada, se le añadió una solución de metanosulfonato de [4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-3-piridil]metilo (100 mg, 0,22 mmol) en DMF (2 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de completarse la reacción, la mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 1-[[4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil] amino]-3-piridil]metilamino]propan-2-ol (8,9 mg). El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-1-aminopropan-2-ol en esta etapa.

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,09 - 7,91 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 1H), 7,11 - 6,95 (m, 2H), 6,71 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,35 (m, 3H), 1,28 (m, 6H).

Ejemplo 6. Preparación de los compuestos n.º 6, 6a y 6b

Síntesis de (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)nicotinamida



Las etapas 1 a 7 son las mismas como en el Ejemplo comparativo 1

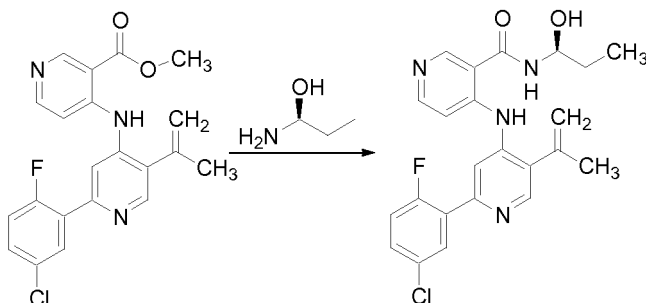
Etapas 8: Síntesis de (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)-N-(1-hidroxipropan-2-il)nicotinamida

Una suspensión de (S)-2-aminopropan-1-ol (45 mg, 0,601 mmol), *tert*-butóxido potásico (68 mg, 0,601 mmol) en DCM (5 ml) se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se volvió de color amarillo. A esta mezcla de reacción se le añadió una solución de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,503 mmol) en DCM (5 ml). Después, esta mezcla de reacción se calentó en una botella de reacción cerrada a 55 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) y agua (5 ml). La capa de DCM se separó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)-N-(1-hidroxipropan-2-il)nicotinamida (42,12 mg) en forma de un sólido de color blanco. El enantiómero (*R*) puede sintetizarse utilizando (*R*)-2-aminopropan-1-ol en esta etapa.

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,76 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 6,7, 2,7 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 9,75 Hz, 1H), 4,24 (h, J = 6,4 Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 1,40 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 6H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 7a. Preparación del compuesto n.º 7a

Síntesis de (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(1-hidroxipropan-2-il)nicotinamida



Las etapas 1 a 4 son las mismas como en el Ejemplo 2

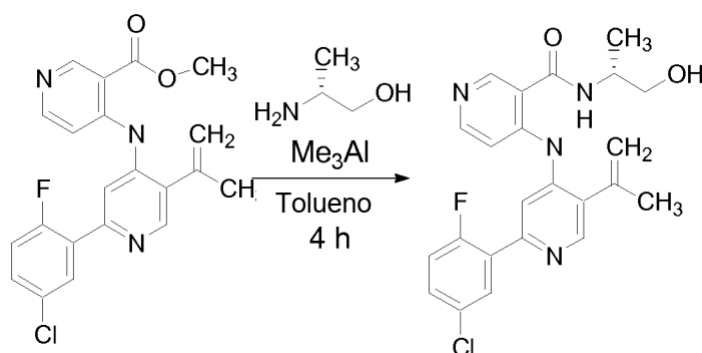
Etapas 5: Síntesis de (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(1-hidroxipropan-2-il)nicotinamida

Una suspensión de (S)-2-aminopropan-1-ol (45 mg, 0,601 mmol) y *tert*-butóxido (68 mg, 0,601 mmol) en DCM (5 ml) se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se volvió de color amarillo. A esta mezcla de reacción se le añadió una solución de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,501 mmol) en DCM (5 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó en una botella de reacción cerrada a 55 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (15 ml) y agua (5 ml). La capa de DCM se separó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro. La retirada de DCM a presión reducida proporcionó un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(1-hidroxipropan-2-il)nicotinamida (66 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,78 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,57 (dt, J = 8,7, 3,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,84 - 4,74 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,50 - 3,35 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 7b. Preparación del compuesto n.º 7b

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)piridin-3-carboxamida



Las etapas 1 a 4 son las mismas como en el Ejemplo 2

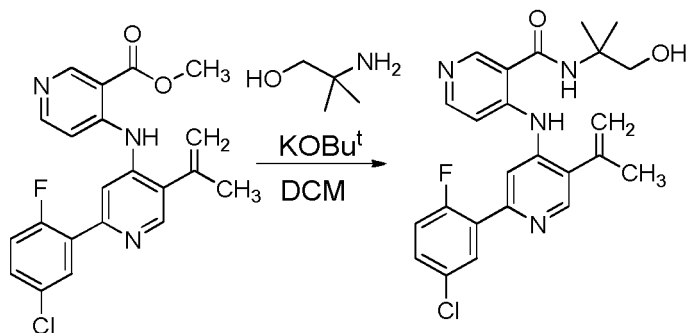
Etapas 5: Síntesis de (2R)-4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)piridin-3-carboxamida

- 5 A 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,25 mmol) y (2R)-2-aminopropan-1-ol (37 mg, 0,5 mmol) en tolueno (4 ml) se les añadió Me_3Al (1,0 ml, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 (20 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2x70 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (2R)-4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)piridin-3-carboxamida (13,25 mg).

10 **RMN:** RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,55 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 6,7, 2,7$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 3H), 7,09 (dd, $J = 10,7, 8,7$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,82 (dd, $J = 11,4, 3,5$ Hz, 1H), 3,70 (dd, $J = 11,3, 5,6$ Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). **CLEM:** 441,2 (M+1).

Ejemplo 8. Preparación del compuesto n.º 8

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)piridin-3-carboxamida



Las etapas 1 a 4 son las mismas como en el Ejemplo 2

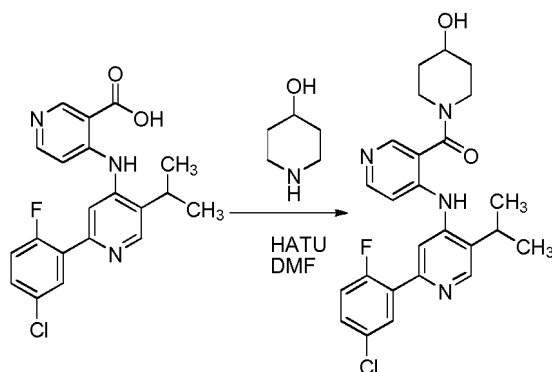
Etapas 5: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)piridin-3-carboxamida

- 25 A una solución de 2-amino-2-metil-propan-1-ol (24 mg, 0,27 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió butóxido potásico terciario (33 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 min. A esta mezcla de reacción agitada, se le añadió gota a gota, una solución de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,25 mmol) en DCM (5 ml) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se diluyó con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC de fase inversa para dar 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)piridin-3-carboxamida (17,96 mg) en forma de un sólido de color blanco.

30 **RMN:** RMN^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,65 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 6,7, 2,7$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,40 (s, 6H).

Ejemplo 9. Preparación del compuesto n.º 9

Síntesis de [4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-3-piridil]-(4-hidroxi-1-piperidil)metanona



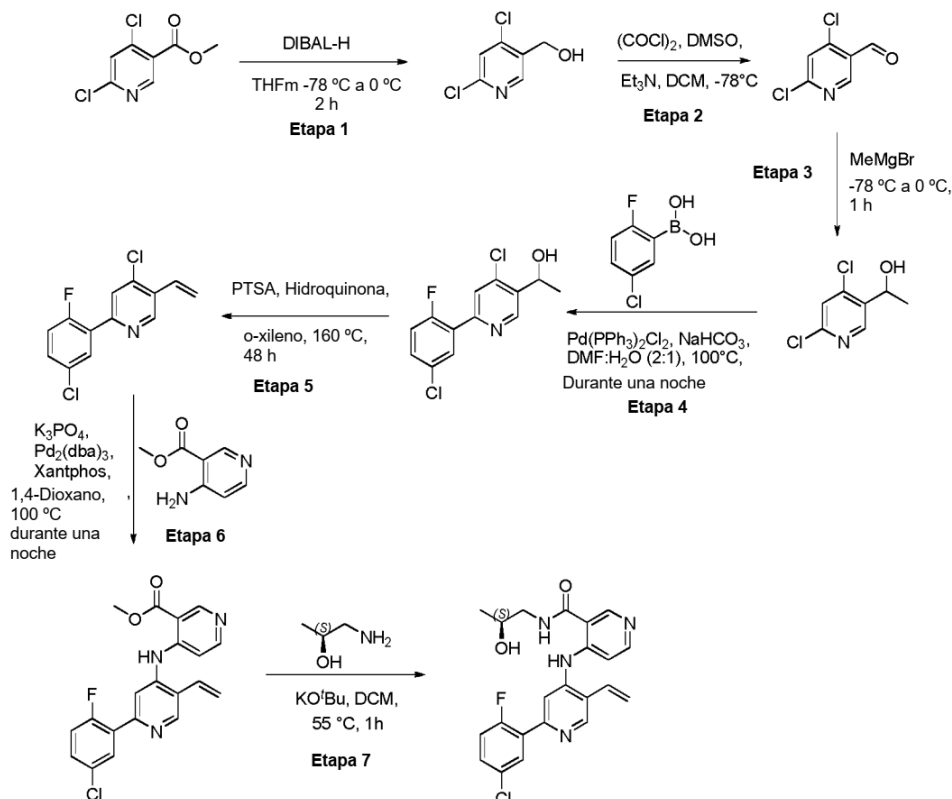
Las etapas 1 a 8 son las mismas como en el Ejemplo comparativo 1

Etapas 9: Síntesis de [4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-3-piridil]-(4-hidroxi-1-piperidil)metanona

- 5 A una solución de ácido 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico (140 mg, 0,343 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió N,N-diisopropiletil amina (0,23 ml, 1,37 mmol) y HATU (254 mg, 0,686 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min en una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla de reacción agitada, se le añadió piperidin-4-ol (41 mg, 0,411 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y una solución de salmuera (10 ml).
- 10 La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto en bruto oleoso que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar [4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-3-piridil]-(4-hidroxi-1-piperidil)metanona (9 mg).
- 15 **RMN:** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 10,7, 8,8 Hz, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,13 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 10. Preparación de los compuestos n.º 10, 10a y 10b

Síntesis de (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-vinilpiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxi-1-propil)nicotinamida



Etapla 1: Síntesis de (4,6-dicloro-3-piridil)metanol

A una solución de 4,6-dicloropiridin-3-carboxilato de metilo (1 g, 4,854 mmol) en THF anhidro (25 ml) se le añadió gota a gota una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (14,5 ml, 14,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, durante las cuales mezcla de reacción se calentó lentamente a 0 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml). Se añadió EtOAc (100 ml) a la mezcla de reacción, la cual se filtró. El filtrado se lavó con agua (30 ml) seguido de un lavado con salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar (4,6-dicloro-3-piridil)metanol (820 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Etapla 2: Síntesis de 4,6-dicloropiridin-3-carbaldehído

Una solución de cloruro de oxalilo (2,32 ml, 26,963 mmol) en DCM (30 ml) se enfrió hasta -78 °C. A esta solución se le añadió gota a gota DMSO (3,83 ml, 53,922 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante otros 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadió una solución de (4,6-dicloro-3-piridil)metanol (1,6 g, 8,987 mmol) en DCM (10 ml) y después, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después, a esta mezcla de reacción agitada, se le añadió trietilamina (11,2 ml, 80,883 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante otros 30 min. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). El producto se extrajo usando DCM (2x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó de nuevo con agua (3x30 ml) y finalmente con una solución de salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 4,6-dicloropiridin-3-carbaldehído (1,53 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapla 3: Síntesis de 1-(4,6-dicloro-3-piridil)etanol

A una solución de 4,6-dicloropiridin-3-carbaldehído (1,53 g, 8,693 mmol) en THF anhidro (15 ml) se le añadió gota a gota una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (5,8 ml, 17,386 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, durante la cual la mezcla de reacción se calentó lentamente a 0 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml). El producto se extrajo usando EtOAc (2x25 ml). La capa orgánica combinada se lavó de nuevo con agua (20 ml) y finalmente con una solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(4,6-dicloro-3-piridil)etanol (1,56 g) en forma de un líquido de color pardo claro.

Etapla 4: Síntesis de 1-[4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]etanol

Una mezcla de 1-(4,6-dicloro-3-piridil)etanol (1,56 g, 8,123 mmol), ácido (5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico (2,12 g, 12,184 mmol) y bicarbonato sódico (1,36 g, 16,246 mmol) en una mezcla 2:1 de DMF:H₂O (21 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 40 min. A esta mezcla de reacción se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (285 mg, 0,406 mmol) y después se purgó con gas nitrógeno durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3x25 ml) y finalmente con una solución de salmuera (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando un sistema de EtOAc al 6 %:Hexano como eluyente para proporcionar 1-[4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]etanol (1,2 g) en forma de un líquido de color pardo claro.

Etapla 5: Síntesis de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-vinil-piridina

A una solución agitada de 1-[4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]etanol (1,2 g, 4,193 mmol) en o-Xileno (10 ml) se le añadieron monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (80 mg, 0,419 mmol) e hidroquinona (46 mg, 0,419 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C en un aparato Dean-Stark durante 48 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para retirar o-xileno. Al residuo se le añadió agua (50 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó de nuevo con agua (40 ml) y una solución de salmuera (40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía CombiFlash® usando un sistema de EtOAc al 0,5 %-hexano como eluyente para proporcionar 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-vinil-piridina (270 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapla 6: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-vinil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo

A una mezcla de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-vinil-piridina (270 mg, 1,007 mmol), 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (169 mg, 1,107 mmol) y fosfato potásico (tribásico) (428 mg, 2,014 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadieron tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (92 mg, 0,100 mmol) y Xantphos (87 mg, 0,151 mmol) y después, la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante otros

5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con agua (20 ml) y finalmente con una solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía CombiFlash® usando un sistema de EtOAc al 20 %-hexano como eluyente para proporcionar 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-vinil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

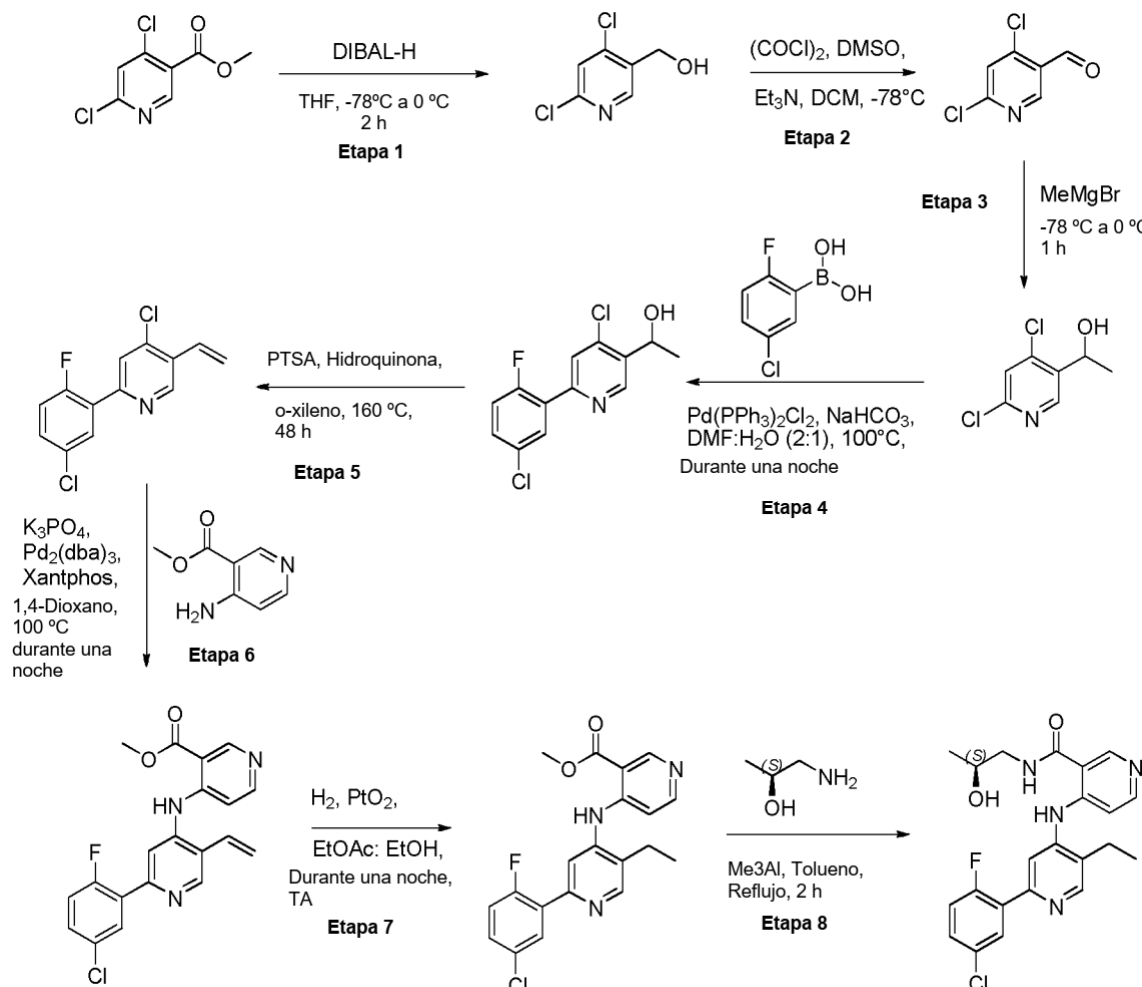
Etapa 7: Síntesis de (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-vinilpiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxipropil) nicotinamida

A una solución agitada de (S)-1-amino-propan-2-ol (14 mg, 0,187 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió *tert*-butóxido potásico (21 mg, 0,187 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Después, a esta mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-vinil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (60 mg, 0,156 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (15 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), agua (10 ml) y finalmente con una solución de salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-vinilpiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)nicotinamida (2 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-1-aminopropan-2-ol en esta etapa.

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,76 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 6,7, 2,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 10,7, 8,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 17,6, 11,2 Hz, 2H), 5,98 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,97 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 10,7, 5,5 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 13,6, 4,6 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H). **CLEM:** 427,0 (M+1).

Ejemplo 11. Preparación de los compuestos n.º 11, 11a y 11b

Síntesis de (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-etilpiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)nicotinamida



Etapa 1: Síntesis de (4,6-dicloro-3-piridil)metanol

A una solución de 4,6-dicloropiridin-3-carboxilato de metilo (1 g, 4,854 mmol) en THF anhidro (25 ml) se le añadió gota a gota una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (14,5 ml, 14,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, durante las cuales la mezcla de reacción se calentó lentamente a 0 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml). Se añadió EtOAc (100 ml) a la mezcla de reacción y se filtró. El filtrado se lavó con agua (30 ml) seguido de un lavado con salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar (4,6-dicloro-3-piridil)metanol (820 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Síntesis de 4,6-dicloropiridin-3-carbaldehído

Una solución de cloruro de oxalilo (2,32 ml, 26,963 mmol) en DCM (30 ml) se enfrió a -78 °C. A esta solución se le añadió gota a gota DMSO (3,83 ml, 53,922 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante otros 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadió una solución de (4,6-dicloro-3-piridil)metanol (1,6 g, 8,987 mmol) en DCM (10 ml) y después, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después, a esta mezcla de reacción agitada, se le añadió trietilamina (11,2 ml, 80,883 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante otros 30 min. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). El producto se extrajo usando DCM (2x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3x30 ml) y finalmente con una solución de salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 4,6-dicloropiridin-3-carbaldehído (1,53 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 3: Síntesis de 1-(4,6-dicloro-3-piridil)etanol

A una solución de 4,6-dicloropiridin-3-carbaldehído (1,53 g, 8,693 mmol) en THF anhidro (15 ml) se le añadió gota a gota una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (5,8 ml, 17,386 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, durante la cual la mezcla de reacción se calentó lentamente a 0 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml). El producto se extrajo usando EtOAc (2x25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y finalmente con una solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(4,6-dicloro-3-piridil)etanol (1,56 g) en forma de un líquido de color pardo claro.

Etapa 4: Síntesis de 1-[4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]etanol

A una mezcla de 1-(4,6-dicloro-3-piridil)etanol (1,56 g, 8,123 mmol), ácido (5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico (2,12 g, 12,184 mmol) y bicarbonato sódico (1,36 g, 16,246 mmol) en una mezcla 2:1 de DMF:H₂O (21 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 40 min. A esta mezcla de reacción se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (285 mg, 0,406 mmol) y a la mezcla de reacción se le purgó con gas nitrógeno durante otros 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3x25 ml) y finalmente con una solución de salmuera (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando un sistema de EtOAc al 6 %-Hexano como eluyente para proporcionar 1-[4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]etanol (1,2 g) en forma de un líquido de color pardo claro.

Etapa 5: Síntesis de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-vinil-piridina

A una solución agitada de 1-[4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]etanol (1,2 g, 4,193 mmol) en o-Xileno (10 ml) se le añadieron monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (80 mg, 0,419 mmol) e hidroquinona (46 mg, 0,419 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C en un aparato Dean-Stark durante 48 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para retirar o-xileno. Al residuo se le añadió agua (50 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (40 ml) y una solución de salmuera (40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía Combi Flash® usando un sistema de EtOAc al 0,5 %-hexano como eluyente para proporcionar 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-vinil-piridina (270 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 6: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-vinil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo

A una mezcla de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-vinil-piridina (270 mg, 1,007 mmol), 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (169 mg, 1,107 mmol) y fosfato potásico (tribásico) (428 mg, 2,014 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le purgó con gas nitrógeno durante 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadieron tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (92 mg, 0,100 mmol) y Xantphos (87 mg, 0,151 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante otros 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. El progreso de la reacción se

controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con agua (20 ml) y finalmente con una solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía CombiFlash® usando un sistema de EtOAc al 20 %-hexano como eluyente para proporcionar 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-vinil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapas 7: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-etil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo

A una solución agitada de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-vinil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato (70 mg, 0,182 mmol) en una mezcla 1:1 de EtOAc:EtOH (6 ml) se le añadió dióxido de platino (30 mg). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno usando una vejiga de hidrógeno a TA durante una noche. El progreso de la reacción se controló por RMN ¹H. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-etil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (65 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

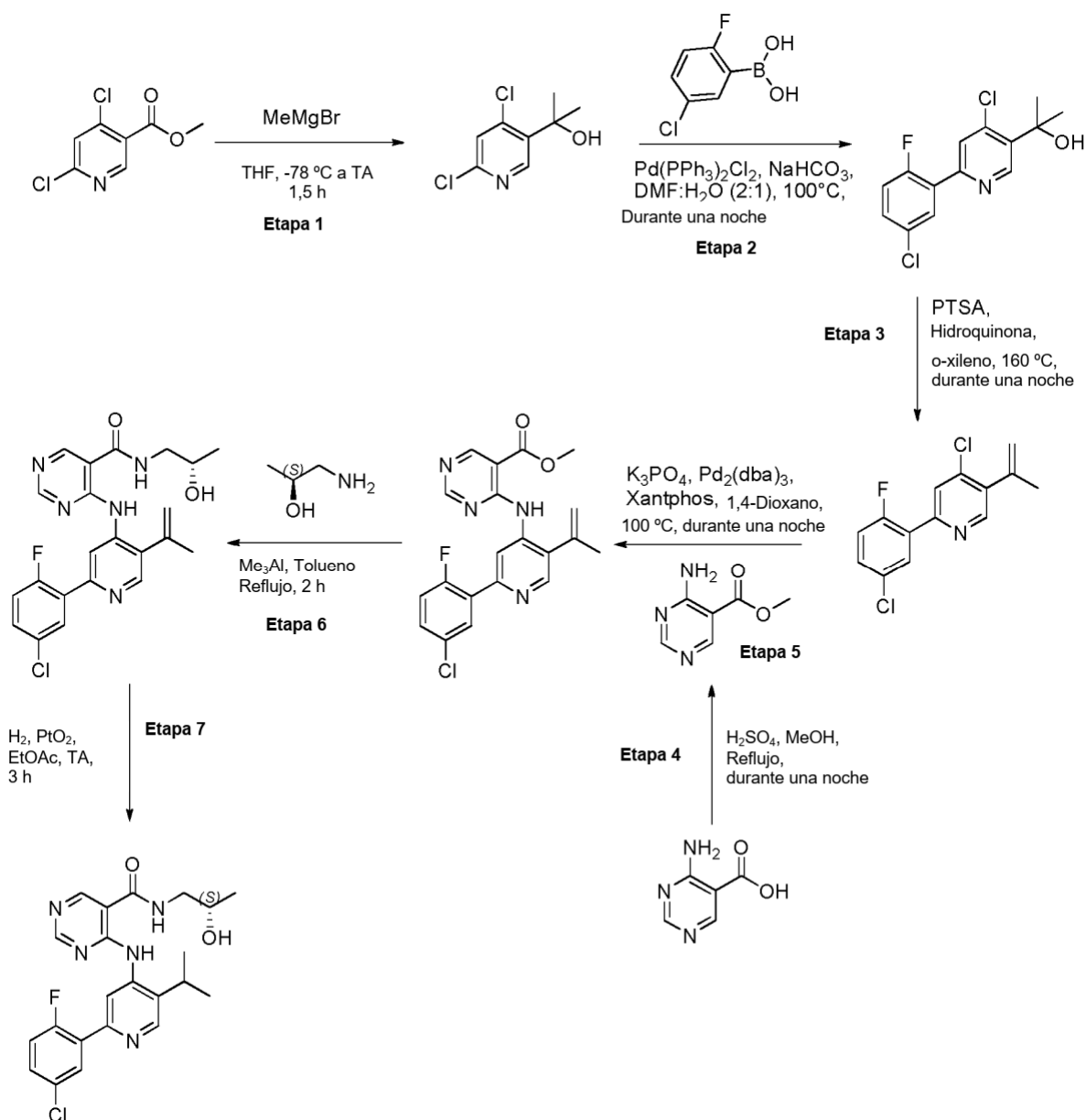
Etapas 8: Síntesis de (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-etilpiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)nicotinamida

A una solución agitada de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-etil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (65 mg, 0,168 mmol) y (S)-1-amino-propan-2-ol (19 mg, 0,252 mmol) en tolueno (6 ml) se le añadió una solución 1 M de trimetilaluminio en heptano (0,67 ml, 0,67 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml), agua (10 ml) seguido un lavado con salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-etilpiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxi propil)nicotinamida (12 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-1-aminopropan-2-ol en esta etapa.

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,76 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 - 8,25 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 6,7, 2,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 - 7,35 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 10,7, 8,8 Hz, 1H), 4,00 (td, J = 6,8, 4,7 Hz, 1H), 3,50 - 3,33 (m, 2H), 2,77 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 3H). **CLEM:** 429,3 (M+1).

Ejemplo 12. Preparación de los compuestos n.º 12, 12a y 12b

Síntesis de (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)pirimidin-5-carboxamida.



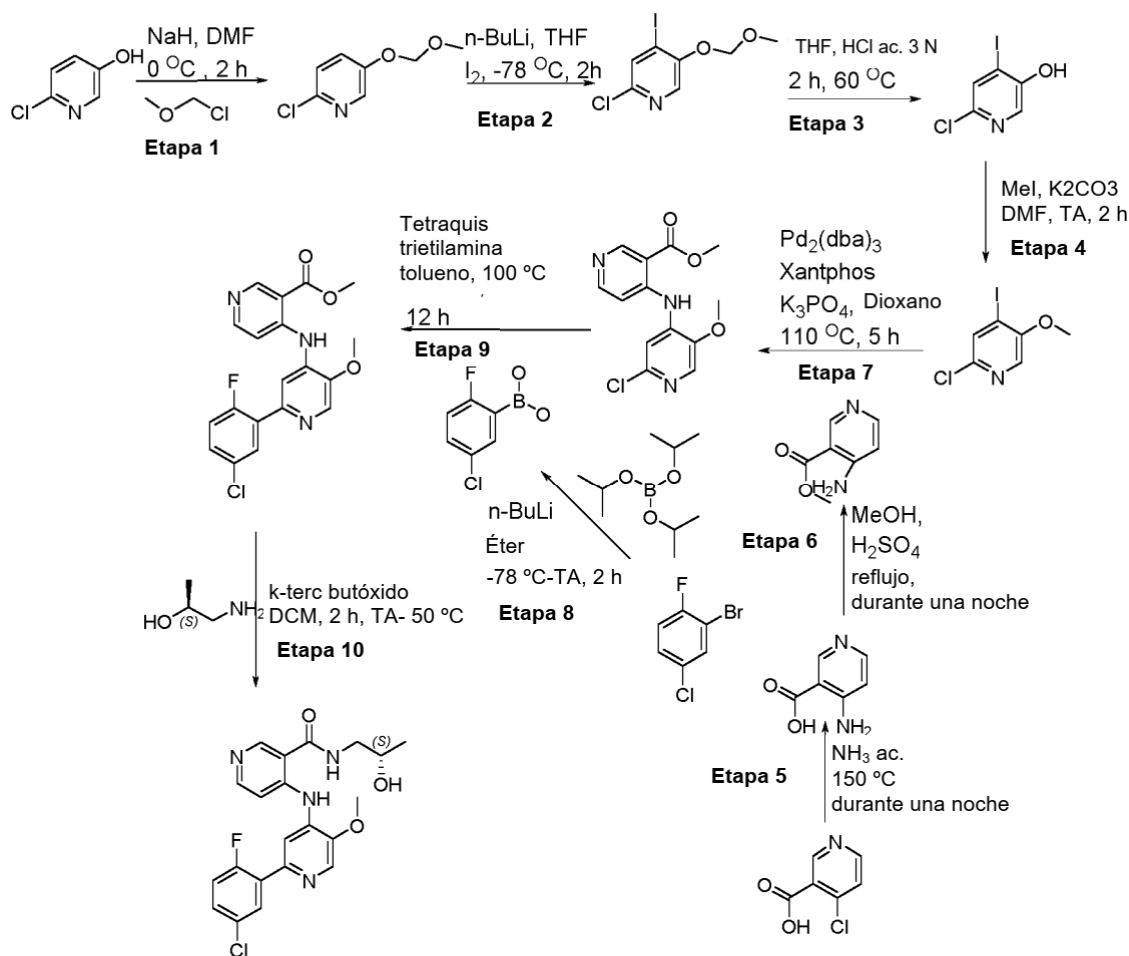
Las etapas 1 a 6 son las mismas como en el Ejemplo 4.

Etapa 7: Síntesis de (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)pirimidin-5-carboxamida

- 5 A una solución agitada de (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)pirimidin-5-carboxamida (120 mg, 0,271 mmol) en EtOAc (4 ml) se le añadió óxido de platino (20 mg). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno usando una vejiga de hidrógeno a TA durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)pirimidin-5-carboxamida (36 mg), sal TFA, en forma de un sólido de color blanco. El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-1-aminopropan-2-ol en esta etapa.
- 10 **RMN:** RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9,64 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 6,3, 2,7 Hz, 1H), 7,73 (ddd, J = 8,9, 4,3, 2,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 4,02 (td, J = 6,8, 4,6 Hz, 1H), 3,47 (m, 3H), 1,59-1,48 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 1,24 (d, J = 6,3 Hz, 3H). **CLEM:** 443,8 (M+1).
- 15

Ejemplo 13. Preparación de los compuestos n.º 13, 13a y 13b

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-4-piridil]amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: Síntesis de 2-cloro-5-(metoximatoxi)piridina

A una solución de 6-cloropiridin-3-ol (2 g, 15,439 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NaH (0,960 g, 23,200 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Después, a esta mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de cloro(metoxi)metano (1,62 g, 20,121 mmol) en DMF (2 ml). Esta mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo (20 ml), se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2x75 ml) y salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-5-(metoximatoxi)piridina (2,8 g) en forma de un líquido de color pardo.

Etapa 2: Síntesis de 2-cloro-4-yodo-5-(metoximatoxi)piridina

A una solución de 2-cloro-5-(metoximatoxi)piridina (2,1 g, 12,096 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota una solución 1,6 M de n-BuLi en hexano (8,3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Después, a esta mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de yodo (3,6 g, 14,184 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (50 ml), y el producto se extrajo con EtOAc (2x150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-4-yodo-5-(metoximatoxi)piridina (4 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: Síntesis de 6-cloro-4-yodo-piridin-3-ol

Una mezcla de solución de 2-cloro-4-yodo-5-(metoximatoxi)piridina (4,4 g, 14,691 mmol) en THF (50 ml) y HCl acuoso 3 N (50 ml) se calentó a 60 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se basificó usando una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3x200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 6-cloro-4-yodo-piridin-3-ol (3,7 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4: Síntesis de 2-cloro-4-yodo-5-metoxi-piridina

A una solución de 6-cloro-4-yodo-piridin-3-ol (300 mg, 1,174 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron yoduro de metilo (0,1 ml, 1,606 mmol) y K_2CO_3 (325 mg, 2,351 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2x75 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-4-yodo-5-metoxipiridina (250 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 5: Síntesis de ácido 4-aminopiridin-3-carboxílico

Una solución de ácido 4-cloropiridin-3-carboxílico (15 g, 0,095 mol) en NH_3 acuoso (600 ml) se calentó en un recipiente de presión a 150 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. A esta mezcla de reacción se le añadió tolueno (2x100 ml) para obtener ácido 4-aminopiridin-3-carboxílico (17 g) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 6: Síntesis de 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo

A una solución de ácido 4-aminopiridin-3-carboxílico (17 g, 0,123 mol) en MeOH (300 ml) se le añadió gota a gota H_2SO_4 (45 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 85 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para retirar MeOH, el residuo se basificó con una solución saturada acuosa de Na_2CO_3 (400 ml), se extrajo con EtOAc (3x500 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (10,3 g) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 7: Síntesis de 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo

A una mezcla de 2-cloro-4-yodo-5-metoxi-piridina (5 g, 0,0185 mol), 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (2,26 g, 0,0148 mol) y K_3PO_4 (7,88 g, 0,0371 mol) en dioxano (200 ml) se la purgó con nitrógeno durante 20 min. A esta mezcla de reacción se le añadieron $Pd_2(dba)_3$ (1,7 g, 0,0018 mol) y Xantphos (2,15 G, 0,0037 mol) y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche a 110 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3x400 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando un sistema de EtOAc al 70 %-hexano como eluyente para obtener 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (400 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 8: Síntesis de ácido 2(5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico

A una solución de 2-bromo-4-cloro-1-fluoro-benceno (25 g, 0,122 mol) en éter dietílico seco (250 ml) se le añadió gota a gota $n-BuLi$ (2,5 M en hexano, 53 ml) a - 70 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min, seguido de adición lenta de borato de triisopropilo (30,3 ml, 0,134 mol). La mezcla de reacción se volvió una suspensión de color blanco, la cual se agitó adicionalmente durante 30 min a la misma temperatura. Después, la mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C, se inactivó con HCl 6 N acuoso (400 ml), se agitó a TA durante 1 h y se extrajo con EtOAc (2x500 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó lavándose con pentano para proporcionar ácido 2(5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico (19,5 g) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 9: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo

Una solución de 4-[(2-cloro-5-metoxi-4-piridil)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (360 mg, 1,225 mmol), ácido (5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico (853 mg, 4,902 mmol) y trietilamina (0,85 ml, 6,106 mmol) en tolueno (25 ml) se purgó con nitrógeno durante 20 min. A esta mezcla de reacción se le añadió tetraquis (142 mg, 0,122 mmol) y después, de nuevo, la mezcla de reacción se purgó durante 5 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 230-400) usando un sistema de acetona al 40 %-hexano como eluyente para obtener 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg) en forma de un sólido de color pardo.

Etapa 10: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-4-piridil]amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida

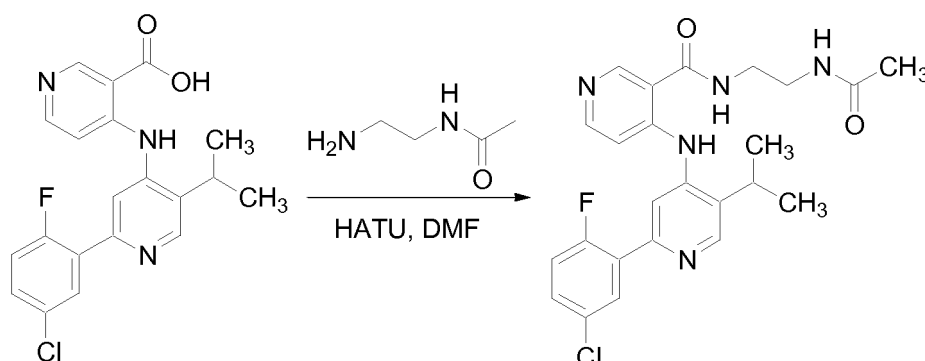
Una solución de (S)-1-aminopropan-2-ol (48 mg, 0,639 mmol) y *tert*-butóxido potásico (46 mg, 0,410 mmol) en DCM (3 ml) se agitó a TA durante 30 min. A esta mezcla de reacción agitada, se le añadió una solución de 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxi-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,258 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de

la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por CombiFlash® de fase inversa usando MeOH al 50 % en TFA acuoso al 0,05 % como eluyente para obtener 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxamida (20 mg), sal TFA, en forma de un sólido de color blanco. El enantiómero (*R*) puede sintetizarse utilizando (*R*)-1-aminopropan-2-ol en esta etapa.

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,90 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 - 7,86 (m, 2H), 7,55 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 8,8, 4,2, 2,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 10,7, 8,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,00 (pd, J = 6,4, 4,2 Hz, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

10 Ejemplo 14. Preparación del compuesto n.º 14

Síntesis de N-(2-acetamidoetil)-4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil] amino]piridin-3-carboxamida



Las etapas 1 a 8 son las mismas como en el Ejemplo comparativo 1

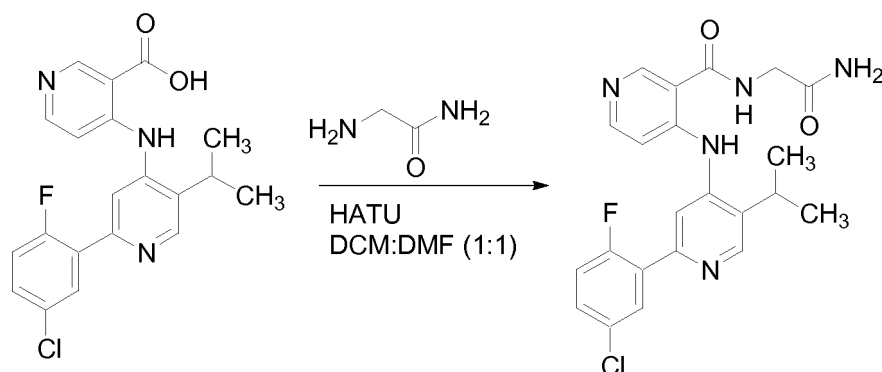
Etapas 9: Síntesis de N-(2-acetamidoetil)-4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxamida

15 A una solución de ácido 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico (200 mg, 0,518 mmol) en DMF (7 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,45 ml, 2,59 mmol) y HATU (317 mg, 0,829 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de N-(2-aminoetil)acetamida (132 mg, 1,295 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y una solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(2-acetamidoetil)-4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxamida (19 mg).

25 **RMN:** RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,72 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 6,7, 2,7 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (ddd, J = 8,8, 4,3, 2,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 10,7, 8,8 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 6,7, 5,1 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,30 - 3,18 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

25 Ejemplo 15. Preparación del compuesto n.º 15

Síntesis de N-(2-amino-2-oxo-etil)-4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil] amino]piridin-3-carboxamida.



30 Las etapas 1 a 8 son las mismas como en el Ejemplo comparativo 1

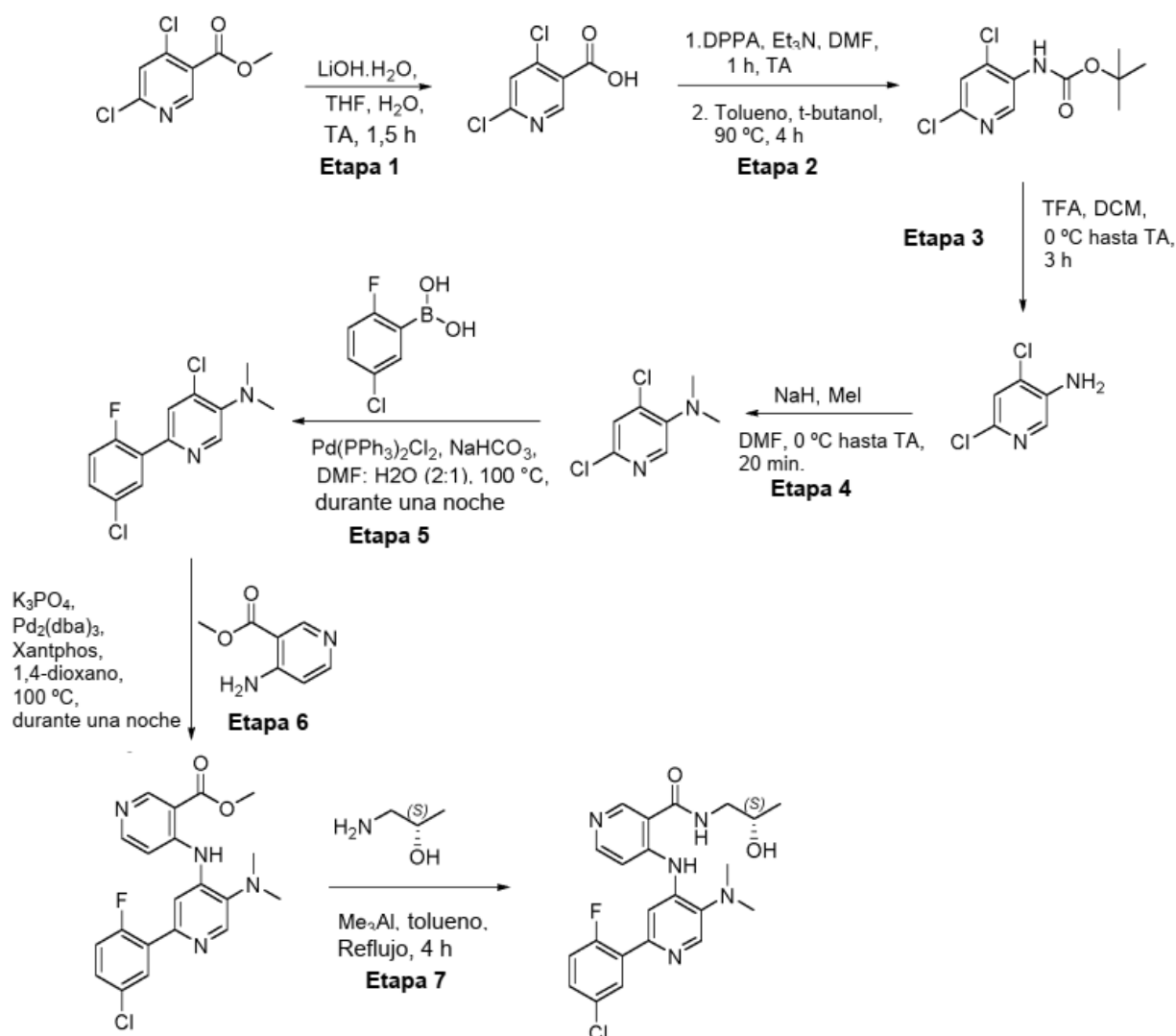
Etapas 9: Síntesis de N-(2-amino-2-oxo-etil)-4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxamida

A una solución de ácido 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico (200 mg, 0,518 mmol) en una mezcla 10:1 de DCM:DMF (10 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,45 ml, 2,59 mmol) y HATU (317 mg, 0,829 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min en una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla de reacción agitada, se le añadió clorhidrato de 2-aminoacetamida (143 mg, 1,295 mmol), la mezcla de reacción se agitó de nuevo a TA durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y una solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(2-amino-2-oxo-etil)-4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxamida (115 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,67 (s, 1H), 9,14 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 6,7, 2,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 2H), 7,45 - 7,26 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 3,85 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,14 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 16. Preparación de los compuestos n.º 16, 16a y 16b

Síntesis de (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(dimetilamino)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)nicotinamida



Etapa 1: Síntesis de ácido 4,6-dicloropiridin-3-carboxílico

A una solución agitada de 4,6-dicloropiridin-3-carboxilato de metilo (3,5 g, 16,990 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (3,56 g, 84,951 mmol) en agua (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el pH de la capa acuosa se ajustó a 2 mediante la adición de HCl 2 N (ac.) y el producto se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4,6-dicloropiridin-3-carboxílico (3,2 g) en forma de un sólido de color blanco.

Etapla 2: Síntesis de N-(4,6-dicloro-3-piridil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ácido 4,6-dicloropiridin-3-carboxílico (2,8 g, 14,58 mmol) en DMF seca (10 ml) se le añadió trietilamina (2,24 ml, 16,04 mmol) a 0 °C seguido de la adición de difenilfosforil azida (3,45 ml, 16,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se vertió en una mezcla de hielo-agua-EtOAc. El producto se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y finalmente con una solución de salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo claro, el cual se disolvió en tolueno seco (30 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió t-butanol (8,36 ml, 87,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 h. La reacción se controló por TLC. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo y el producto se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La retirada de EtOAc a presión reducida proporcionó un residuo oleoso que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando un sistema de EtOAc al 1 %-hexano como eluyente para proporcionar N-(4,6-dicloro-3-piridil)carbamato de *terc*-butilo (3,8 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapla 3: Síntesis de 4,6-dicloropiridin-3-amina

A una solución agitada de N-(4,6-dicloro-3-piridil)carbamato de *terc*-butilo (3,8 g, 14,44 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y se agitó durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó de nuevo con agua (30 ml) y una solución de salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro. La retirada de EtOAc a presión reducida proporcionó un producto, el cual se lavó de nuevo con n-pentano y se secó para proporcionar 4,6-dicloropiridin-3-amina (1,9 g) en forma de un sólido de color pardo claro.

Etapla 4: Síntesis de 4,6-dicloro-N-metil-piridin-3-amina

A una solución agitada de 4,6-dicloropiridin-3-amina (1,42 g, 8,712 mmol) en DMF seca (8 ml), se le añadió una suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (767 mg, 19,166 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5-10 min. A esta mezcla de reacción agitada, se le añadió gota a gota una solución de yoduro de metilo (1,2 ml, 19,166 mmol) en DMF seca (2 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 min. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se inactivó mediante la adición de agua enfriada con hielo y el producto se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó de nuevo con agua (2x20 ml) y una solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 4,6-dicloro-N-metil-piridin-3-amina (1,6 g) en forma de un sólido de color pardo claro.

Etapla 5: Síntesis de 4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-N,N-dimetil-piridin-3-amina

Una mezcla de 4,6-dicloro-N-metil-piridin-3-amina (1,6 g, 8,374 mmol), ácido (5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico (2,19 g, 12,561 mmol) y bicarbonato sódico (1,4 g, 16,748 mmol) en una mezcla 2:1 de DMF:H₂O (21 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 40 min. A esta mezcla de reacción se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (294 mg, 0,418 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante otros 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3x25 ml) y finalmente con una solución de salmuera (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-cloro-6-(5-cloro-2-fluorofenil)-N,N-dimetil-piridin-3-amina (1,2 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapla 6: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(dimetilamino)-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-N,N-dimetil-piridin-3-amina (980 mg, 3,436 mmol), 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (272 mg, 1,787 mmol) y fosfato potásico (tribásico) (693 mg, 3,264 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadieron tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (151 mg, 0,165 mmol) y Xantphos (139 mg, 0,240 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante otros 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con agua (20 ml) y finalmente con una solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía CombiFlash® usando un sistema de EtOAc al 25 %-hexano como eluyente para proporcionar 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(dimetilamino)-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (98 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapla 7: Síntesis de (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(dimetilamino)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)nicotinamida

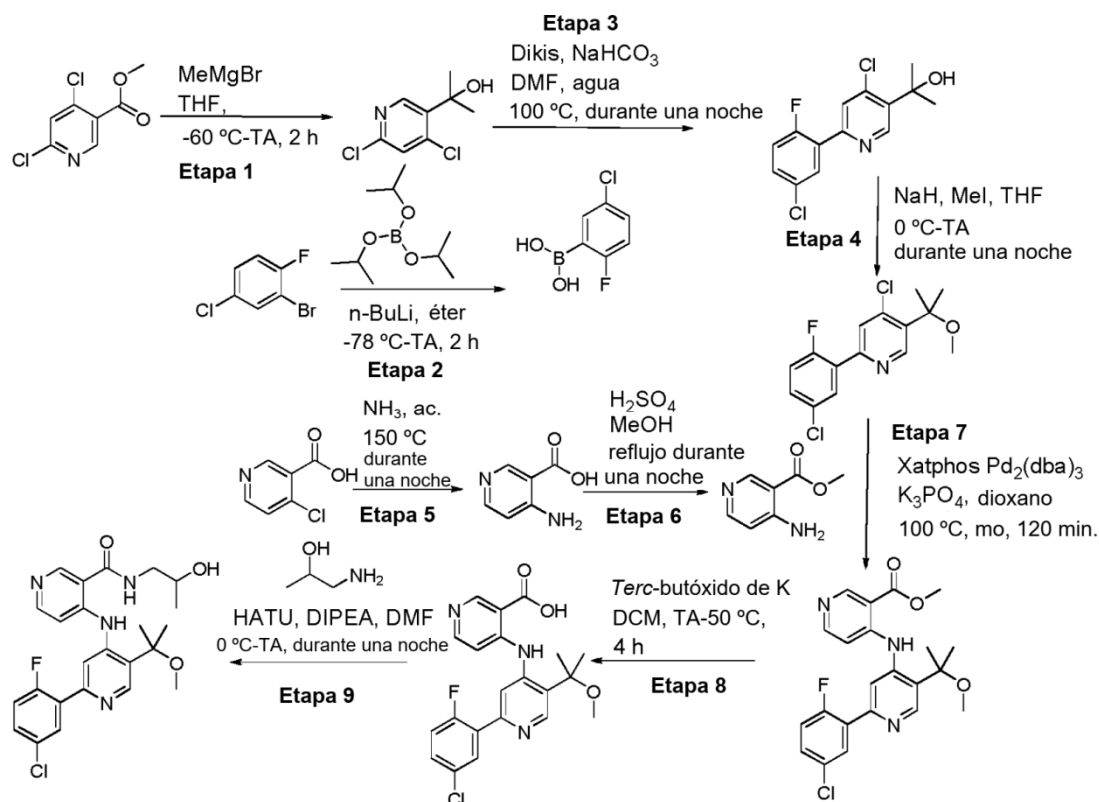
A una solución agitada de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(dimetilamino)-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo

(98 mg, 0,244 mmol) y (S)-1-amino-propan-2-ol (28 mg, 0,366 mmol) en tolueno (6 ml) se le añadió una solución 1 M de trimetilaluminio en heptano (0,98 ml, 0,98 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml), agua (15 ml) seguido de un lavado con salmuera (15 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía CombiFlash® usando un sistema de MeOH al 6 %-DCM como eluyente para proporcionar (S)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(dimetilamino)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxi-3-propil)nicotinamida (30 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. El enantiómero (*R*) puede sintetizarse utilizando (*R*)-1-aminopropan-2-ol en esta etapa.

RMN: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,21 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,99 (dd, $J = 6,8, 2,8$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,29 (ddd, $J = 8,5, 4,1, 2,6$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 10,7, 8,7$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 1H), 3,72 (ddd, $J = 14,0, 6,7, 3,1$ Hz, 1H), 3,30 (ddd, $J = 13,4, 8,0, 4,7$ Hz, 1H), 2,85 (s, 6H), 1,29 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). **CLEM:** 444,2 (M+1).

Ejemplo 17. Preparación de los compuestos n.º 17, 17a y 17b

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(1-metoxi-1-metil-etil)-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxi-3-propil)piridin-3-carboxamida



Etapa 1: Síntesis de 2-(4,6-dicloro-3-piridil)propan-2-ol

Una solución de 4,6-dicloropiridin-3-carboxilato de metilo (5 g, 0,0243 mol) en THF seco (60 ml) se enfrió a -60°C en una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla de reacción se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en THF, 28,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a 0°C y se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2x300 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(4,6-dicloro-3-piridil)propan-2-ol (4,91 g) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de ácido 2(5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico

A una solución de 2-bromo-4-cloro-1-fluoro-benceno (25 G, 0,122 mol) en éter dietílico seco (250 ml) se le añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 53 ml) a -70°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min, seguido de adición lenta de borato de triisopropilo (30,3 ml, 0,134 mol). Se observó la formación de una suspensión de color blanco, la cual se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Después, la mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a 0°C y se inactivó con HCl 6 N acuoso (400 ml), se agitó a TA

durante 1 h y después se extrajo con EtOAc (2x500 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó lavándose con pentano para proporcionar ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico (19,5 g) en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 3: Síntesis de 2-[4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]propan-2-ol

- 5 Una solución de metil 2-(4,6-dicloro-3-piridil)propan-2-ol (800 mg, 3,882 mmol), ácido (5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico (1,150 g, 6,595 mmol) en DMF (18 ml) se mezcló con una solución de NaHCO₃ (625 mg, 7,761 mmol) en agua (9 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 min seguido de la adición de dicloro paladio difenil fosfina (136 mg, 0,193 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo durante 5 min y se calentó a 100 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3x125 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2x300 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por CombiFlash® usando un sistema de EtOAc al 10 %-hexano como eluyente para obtener 2-[4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]propan-2-ol (750 mg) en forma de un material pegajoso de color amarillo pálido.

- 15 **Etapas 4:** Síntesis de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(1-metoxi-1-metiletil)piridina

- A una solución de 2-[4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]propan-2-ol (110 mg, 0,366 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron NaH (33 mg, 0,797 mmol) y MeI (0,03 ml, 0,481 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(1-metoxi-1-metil-etil)piridina (100 mg) en forma de un semisólido de color pardo.

Etapas 5: Síntesis de ácido 4-aminopiridin-3-carboxílico

- 25 Una solución de ácido 4-cloropiridin-3-carboxílico (15 g, 0,095 mol) en NH₃ acuoso (600 ml) se calentó en un recipiente de presión a 150 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. A esta mezcla de reacción se le añadió tolueno (2x100 ml) para obtener ácido 4-aminopiridin-3-carboxílico (17 g) en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 6: Síntesis de 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo

- 30 A una solución de ácido 4-aminopiridin-3-carboxílico (17 g, 0,123 mol) en MeOH (300 ml) se le añadió gota a gota H₂SO₄ (45 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 85 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se basificó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (400 ml) y se extrajo con EtOAc (3x500 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (10,3 g) en forma de un sólido de color blanco.

- 35 **Etapas 7:** Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(1-metoxi-1-metil-etil)-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo

- Una mezcla de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(1-metoxi-1-metiletil)piridina (200 mg, 0,636 mmol), 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (107 mg, 0,703 mmol) y K₃PO₄ (270 mg, 1,271 mmol) en dioxano (1,5 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min, seguido de la adición de Pd₂(dba)₃ (58 mg, 0,063 mmol) y Xantphos (74 mg, 0,127 mmol) y se purgó de nuevo durante 2 min. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con agua (2x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por CombiFlash® usando EtOAc al 25 %-hexano como eluyente para obtener 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(1-metoxi-1-metiletil)-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (42 mg).

- 45 **Etapas 8:** Síntesis de ácido 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(1-metoxi-1-metil-etil)-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico

- A una solución agitada de *tert*-butóxido potásico (21 mg, 0,197 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió una solución de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(1-metoxi-1-metil-etil)-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,116 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener ácido 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(1-metil-etil)-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico (50 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapas 9: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(1-metoxi-1-metil-etil)-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxipropil)piridin-3-carboxamida

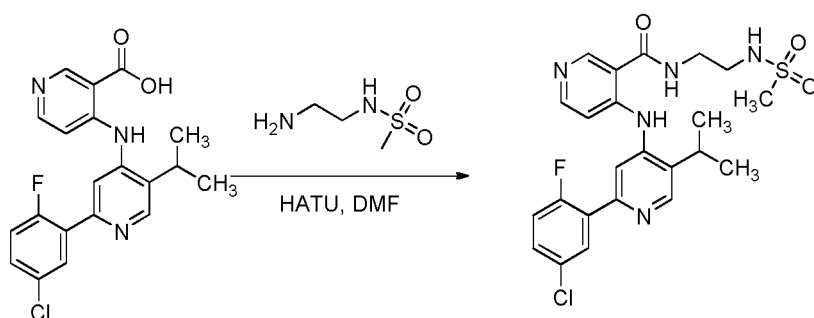
A una solución de ácido 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(1-metoxi-1-metil-etil)-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico

(50 mg, 0,120 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (91 mg, 0,289 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,746 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min seguido de la adición de (S)-1-aminopropan-2-ol (18 mg, 0,239 mmol) en DMF (1 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (2x15 ml), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml), solución acuosa saturada de NH₄Cl (15 ml) y salmuera (15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para obtener 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(1-metoxi-1-metil-etil)-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxipropil)piridin-3-carboxamida (19,8 mg) en forma de un sólido de color blanco. El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-1-aminopropan-2-ol en esta etapa.

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,70 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,36 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 6,7, 2,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,8, 4,3, 2,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 10,7, 8,8 Hz, 1H), 3,98 (td, J = 6,7, 4,8 Hz, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,70 (s, 6H), 1,25 (d, J = 6,2, 3H).

Ejemplo 18. Preparación del compuesto n.º 18

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-N-[2-(metanosulfonamido)etil]piridin-3-carboxamida



Las etapas 1 a 8 son las mismas como en el Ejemplo comparativo 1

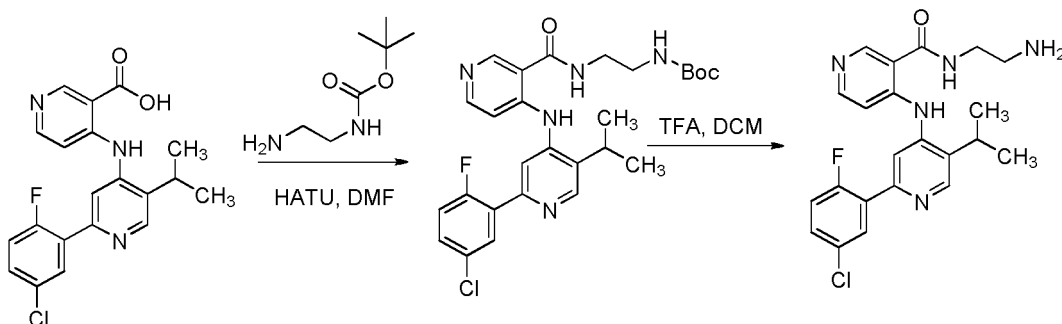
Etapas 9: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-N-[2-(metanosulfonamido)etil]piridin-3-carboxamida

A una solución de ácido 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico (100 mg, 0,245 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,98 mmol) y HATU (149 mg, 0,39 mmol) y se agitó a TA durante 15 min en una atmósfera de nitrógeno. Después, a esta mezcla de reacción se le añadió clorhidrato de N-(2-aminoetil)metanosulfonamida (107 mg, 0,613 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y una solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-N-[2-(metano sulfonamido)etil]piridin-3-carboxamida (25 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,76 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 6,7, 2,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,45 (ddd, J = 8,8, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 10,7, 8,8 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,37 - 3,17 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 19. Preparación del compuesto n.º 19

Síntesis de N-(2-aminoetil)-4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxamida



Las etapas 1 a 8 son las mismas como en el Ejemplo comparativo 1

Etapla 9: Síntesis de N-[2-[[4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carbonil]amino]etil]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de ácido 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico (150 mg, 0,367 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,47 mmol) y HATU (224 mg, 0,588 mmol) y se agitó a TA durante 15 min en una atmósfera de nitrógeno. Después, a esta mezcla de reacción se le añadió clorhidrato de N-(2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo (147 mg, 0,919 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y una solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100:200) usando un sistema de EtOAc al 80 %-hexano como eluyente para proporcionar N-[2-[[4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carbonil]amino]etil]carbamato de *tert*-butilo (75 mg).

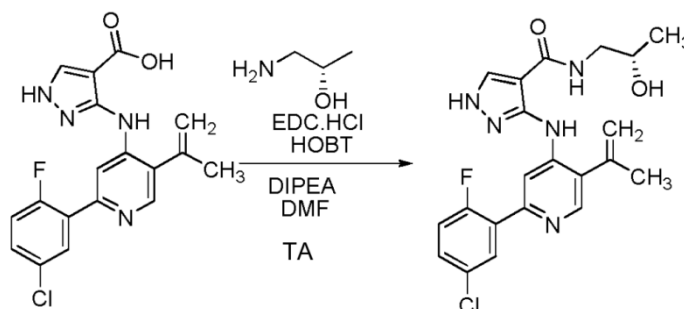
Etapla 10: Síntesis de N-(2-aminoetil)-4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil] amino]piridin-3-carboxamida

A una solución agitada de N-[2-[[4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carbonil]amino]etil]carbamato de *tert*-butilo (75 mg, 0,142 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) y se agitó a TA durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y RMN. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con éter dietílico y se secó para obtener un residuo en bruto, el cual se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(2-aminoetil)-4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxamida (6 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,77 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 6,7, 3,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,8, 4,3, 2,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 9,75 Hz, 1H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 20. Preparación de los compuestos n.º 20, 20a y 20b

Síntesis de 3-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-carboxamida

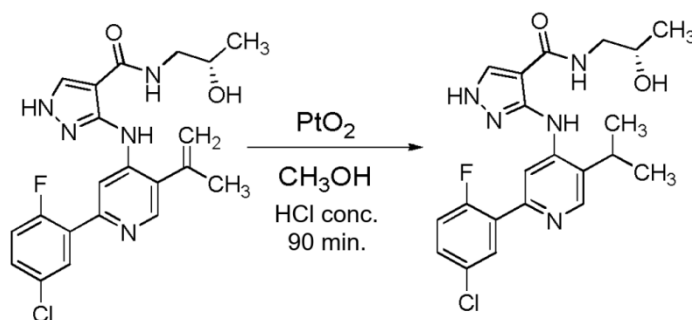


A una solución de ácido 3-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-1H-pirazol-4-carboxílico (160 mg, 0,42 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron EDC·HCl (164 mg, 0,85 mmol), HOBT (115 mg, 0,85 mmol) y seguido de la adición de DIPEA (0,37 ml, 2,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Después, a esta mezcla de reacción se le añadió una solución de (S)-1-aminopropan-2-ol (96 mg, 1,28 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua (15 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2x40 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (S)-3-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-carboxamida (7,08 mg). El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-1-aminopropan-2-ol en esta etapa.

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,79 (s, 1H), 8,15 (d, J = 15,8 Hz, 2H), 7,75 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 10,2, 8,8 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,46 - 3,32 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 3H). **CLEM:** 430,6 (M+1).

Ejemplo 21. Preparación de los compuestos n.º 21, 21a y 21b

Síntesis de 3-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-carboxamida

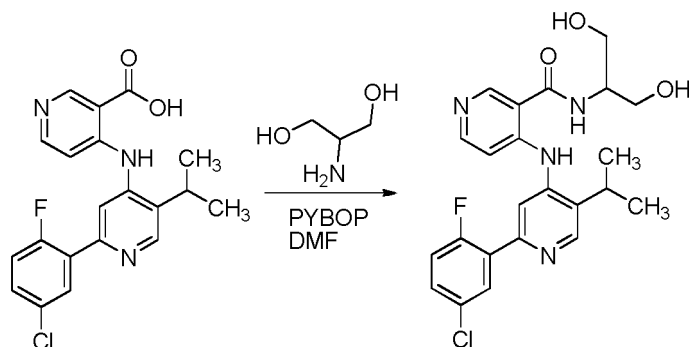


A (S)-3-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxi propil)-1H-pirazol-4-carboxamida (10 mg, 0,023 mmol) en MeOH (1,5 ml) se le añadieron PtO₂ (2 mg) y HCl conc. (1 gota), y la mezcla de reacción se hidrogenó usando un vejiga de hidrógeno durante 90 min. El progreso de la reacción se controló por RMN. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con MeOH y se concentró a presión reducida para conseguir un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa dando 3-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-carboxamida (2,1 mg). El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando el material de partida enantiomérico (R).

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,75 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 10,2, 8,8 Hz, 1H), 3,95 (td, J = 6,8, 4,8 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 13,7, 4,6 Hz, 2H), 3,31 - 3,15 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 4H). **CLEM:** 432,5 (M+1).

Ejemplo 22. Preparación del compuesto n.º 22

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]piridin-3-carboxamida



Las etapas 1 a 8 son las mismas como en el Ejemplo comparativo 1

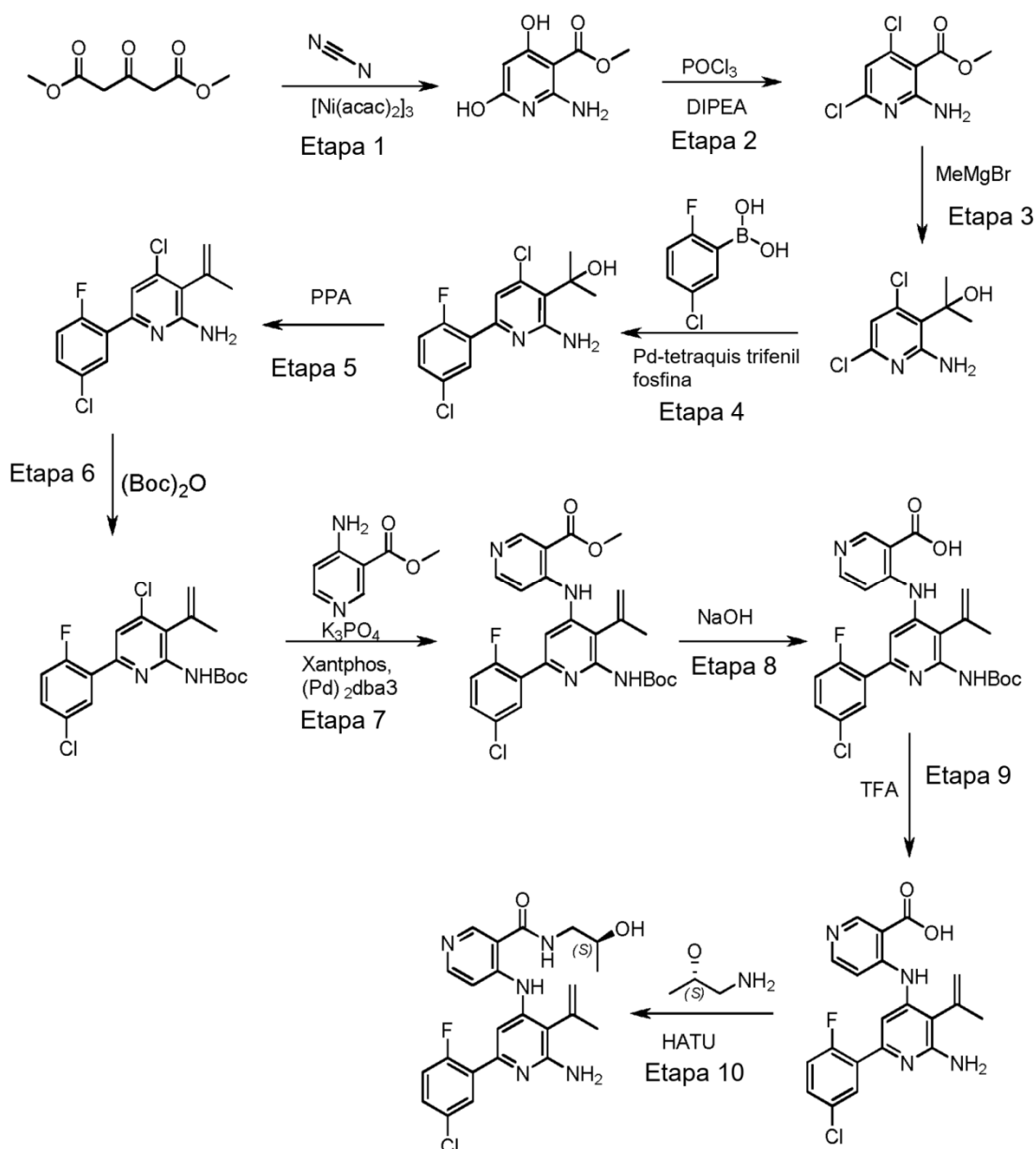
Etapla 9: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]piridin-3-carboxamida

A una solución de ácido 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico (100 mg, 0,245 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,98 mmol) y PYBOP (254 mg, 0,829 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min en una atmósfera de nitrógeno. Después, a esta mezcla de reacción se le añadió una solución de 2-aminopropano-1,3-diol (33 mg, 0,367 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y una solución de salmuera (10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto oleoso en bruto, el cual se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]piridin-3-carboxamida (10 mg).

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,80 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 6,6, 2,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 10,7, 8,8 Hz, 1H), 4,24 (p, J = 5,7 Hz, 1H), 3,82 - 3,68 (m, 4H), 3,30 - 3,18 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 23. Preparación de los compuestos n.º 23, 23a y 23b

Síntesis de 4-[[2-amino-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-4-piridil]amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxipiridin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 1,3-acetonadicarboxilato de dimetilo (50 g, 0,287 mol), cianamida (36,17 g, 0,861 mol) y acetilacetionato de níquel (II) (7,376 g, 0,0287 mol) en 1,4-dioxano (300 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el residuo resultante se filtró. El residuo se mezcló con MeOH (100 ml) y se agitó durante 1 h y se filtró para proporcionar 2-amino-4,6-dihidroxipiridin-3-carboxilato de metilo (44 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 2-amino-4,6-dicloro-piridin-3-carboxilato de metilo

Se añadió oxiclórico de fósforo (225 ml) a 2-amino-4,6-dihidroxipiridin-3-carboxilato de metilo (44 g, 0,239 mol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla de reacción se le añadió N,N-diisopropiletilamina (44 ml) a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 d. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto pegajoso, el cual se enfrió a 0 °C y se añadieron MeOH (40 ml) y agua (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. El sólido resultante se retiró por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (malla 100:200) usando un sistema de EtOAc al 10 %-hexano como eluyente para proporcionar 2-amino-4,6-dicloro-piridin-3-carboxilato de metilo (20 g).

Etapa 3: Síntesis de 2-(2-amino-4,6-dicloro-3-piridil)propan-2-ol

A una solución de 2-amino-4,6-dicloro-piridin-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,357 mmol) en THF seco (7 ml) se le

añadió gota a gota una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (1,58 ml, 4,75 mmol) en atmósfera de nitrógeno a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó de -60 °C a 0 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC RMN ¹H. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó usando una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (malla 100:200) usando un sistema de EtOAc al 10 %-hexano como eluyente para proporcionar 2-(2-amino-4,6-dicloro-3-piridil)propan-2-ol (263 mg).

Etapas 4: Síntesis de 2-[2-amino-4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]propan-2-ol

Una suspensión de 2-(2-amino-4,6-dicloro-3-piridil)propan-2-ol (3,5 g, 0,0158 mol); ácido (5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico (4,409 g, 0,0253 mol) y carbonato de cesio (10,32 g, 0,0316 mol) en una mezcla 2:1 de DMF:H₂O (50 ml). Esta mezcla se purgó con nitrógeno durante 45 min. Después, a esta mezcla de reacción se le añadió Pd(PPh₃)₄ (1,829 g, 0,00158 mol) y se continuó purgando con nitrógeno durante 10 min adicionales. La mezcla de reacción resultante se calentó a 95 °C durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (malla 100:200) usando un sistema de EtOAc al 8 %-hexano como eluyente para proporcionar 2-[2-amino-4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]propan-2-ol (1,38 g), compuesto puro en forma de un sólido pegajoso de color amarillo.

Etapas 5: Síntesis de 4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-piridin-2-amina

Se calentó 2-[2-amino-4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-piridil]propan-2-ol (1,04 g, 0,0033 mol) en ácido polifosfórico (10 g) a 120 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua, se basificó con una solución saturada acuosa de hidróxido sódico (pH 10-12) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-cloro-6-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-isopropenil-piridin-2-amina (850 mg) en forma de un compuesto puro.

Etapas 6: Síntesis de N-[4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-2-piridil]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-piridin-2-amina (3,25 g, 0,019 mol) en DCM (30 ml) se le añadió TEA (3 ml) seguido de DMAP (0,267 g, 0,00218 mol) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a TA durante 15 min. A esta mezcla de reacción se le añadió (BOC)₂O (3,104 g, 0,01425 mol) y se agitó durante una noche a TA. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100:200) usando un sistema de EtOAc al 1 %-hexano como eluyente para proporcionar N-[4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-2-piridil]carbamato de *terc*-butilo (3,2 g).

Etapas 7: Síntesis de 4-[[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-4-piridil] amino]piridin-3-carboxilato de metilo

Una suspensión de N-[4-cloro-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-2-piridil]carbamato de *terc*-butilo (3,2 g, 0,0062 mol), 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (1,137 g, 0,0074 mol) y fosfato potásico tribásico (2,64 g, 0,01247 mol) en dioxano (40 ml) se purgó con nitrógeno durante 45 min. A esta mezcla de reacción se le añadieron Xantphos (0,721 g, 0,001247 mol) y Pd₂(dba)₃ (0,856 g, 0,00093 mol) y se continuó purgando con nitrógeno durante 10 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto oleoso en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100:200) usando un sistema de EtOAc al 25-30 %-hexano como eluyente para proporcionar 4-[[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (0,84 g), compuesto puro en forma de un sólido de color amarillo.

Etapas 8: Síntesis de ácido 4-[[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico

A una suspensión de 4-[[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 0,814 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NaOH (52 mg, 1,3 mmol) en agua (1 ml) y se calentó a 80 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener un compuesto pegajoso. A esto se le añadió tolueno (3x10 ml) para obtener un compuesto sólido, el cual se trituró con éter dietílico (10 ml) para proporcionar ácido 4-[[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico (500 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapla 9: Síntesis de ácido 4-[[2-amino-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico proporcionado

A una suspensión de ácido 4-[[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico (100 mg, 0,16 mmol) en una mezcla 10:1 de DCM:DMF (10 ml) se le añadió TFA (1 ml) y se agitó durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar ácido 4-[[2-amino-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico (80 mg).

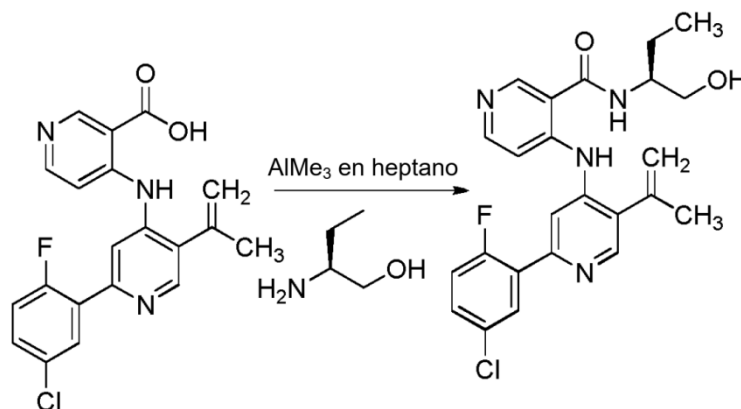
Etapla 10: Síntesis de 4-[[2-amino-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-4-piridil] amino]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carboxamida

A una solución agitada de ácido 4-[[2-amino-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxílico (80 mg, 0,127 mmol) en DMF (4 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletil amina (0,09 ml, 0,51 mmol) y HATU (78 mg, 0,204 mmol) y se agitó durante 15 min a TA en una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla de reacción, se le añadió (S)-1-aminopropan-2-ol (24 mg, 0,318 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 4-[[2-amino-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-isopropenil-4-piridil]amino]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carboxamida (6,5 mg) en forma de un sólido de color blanco. El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-1-aminopropan-2-ol en esta etapa.

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,12 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 6,7, 2,8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 10,6, 8,7 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,67 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,34 - 3,24 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,27 (t, J = 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 24. Preparación de los compuestos n.º 24, 24a y 24b

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]piridin-3-carboxamida

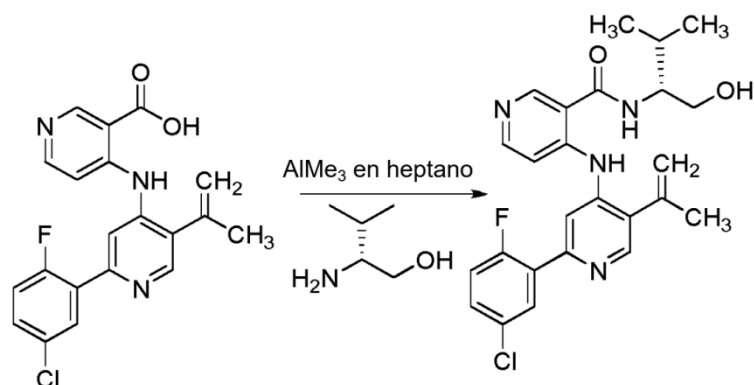


A una solución de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,25 mmol) y (2S)-2-aminobutan-1-ol (45 mg, 0,5 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió una solución 1 M de trimetilaluminio) en heptano (1 ml, 1,005 mmol) y se calentó a 120 °C durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a TA y se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía CombiFlash® para proporcionar un residuo, el cual se trituró con n-pentano y se secó al vacío para proporcionar 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]piridin-3-carboxamida (43 mg). El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (2R)-2-aminobutan-1-ol en esta etapa.

RMN: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,42 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,46 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 8,39 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 6,7, 2,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 11,9, 7,4 Hz, 2H), 5,48 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,70 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,88 (td, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,53 - 1,37 (m, 1H), 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 25a. Preparación del compuesto n.º 25a

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-vinil-4-piridil]amino]-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metil-propil]piridin-3-carboxamida

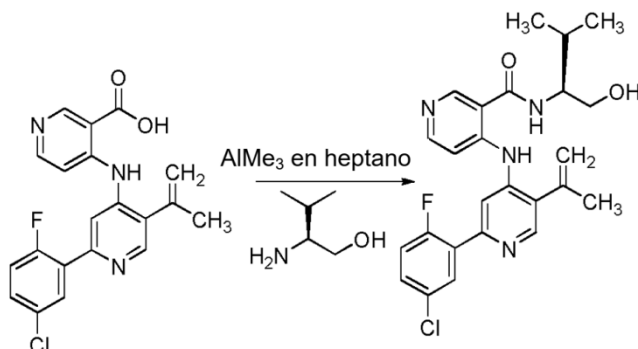


A una solución de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,25 mmol) y ((2R)-2-amino-3-metil-butan-1-ol (52 mg, 0,502 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió una solución 1 M de trimetilaluminio en heptano (1 ml, 1,005 mmol) y se calentó a 120 °C durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a TA y se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-vinil-4-piridil]amino]-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]piridin-3-carboxamida (13,8 mg).

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,13 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,41 - 7,21 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 10,7, 8,7 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,82 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 2,15 - 1,97 (m, 4H), 1,04 (t, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 25b. Preparación del compuesto n.º 25b

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-vinil-4-piridil]amino]-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metil-propil]piridin-3-carboxamida



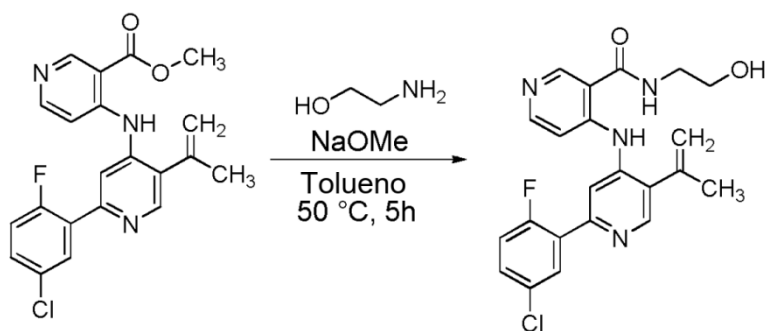
A una solución de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,25 mmol) y ((2R)-2-amino-3-metil-butan-1-ol (52 mg, 0,502 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió una solución 1 M de trimetilaluminio en heptano (1 ml, 1,005 mmol) y se calentó a 120 °C durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a TA y se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-vinil-4-piridil]amino]-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metil-propil]piridin-3-carboxamida (14,58 mg).

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,13 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 10,7, 8,7 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,82 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 2,15 - 1,97 (m, 4H), 1,04 (t, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 26.

Preparación del compuesto n.º 26

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxietil)piridin-3-carboxamida



Las etapas 1 a 4 son las mismas como en el Ejemplo 2

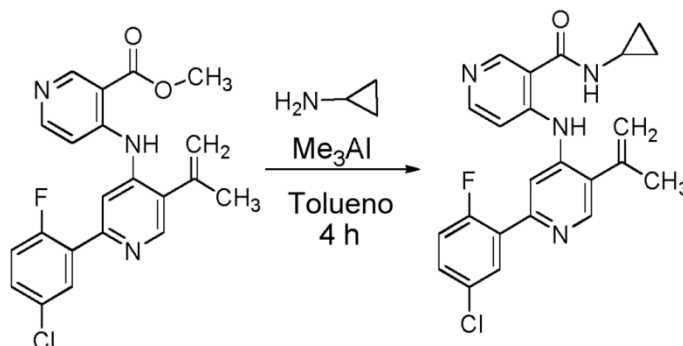
Etapas 1 a 4: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxi-etil)piridin-3-carboxamida

A 2-aminoetanol (30 mg, 0,5 mmol) en tolueno (4 ml) se le añadió metóxido sódico (13 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 min. Después, a esta mezcla de reacción se le añadió 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 h. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de completarse la reacción, la mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo (15 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2x250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxi etil)piridin-3-carboxamida (29,28 mg) en forma de la sal TFA.

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,88 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,02 - 7,91 (m, 2H), 7,56 - 7,44 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 10,7, 8,8 Hz, 1H), 5,53 - 5,45 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,75 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H) **CLEM:** 425,4 (m-1).

Ejemplo 27. Preparación del compuesto n.º 27

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-ciclopropil-piridin-3-carboxamida



Las etapas 1 a 4 son las mismas como en el Ejemplo 2

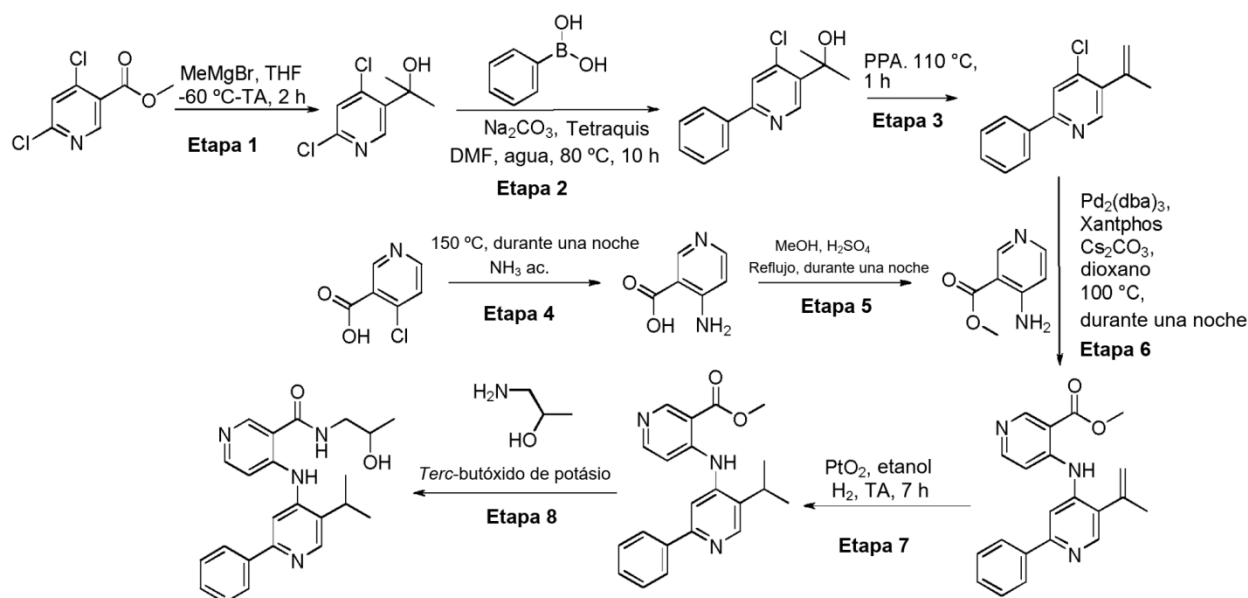
Etapas 1 a 4: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-ciclopropil-piridin-3-carboxamida

A 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,25 mmol) y ciclopropanamina (28 mg, 0,5 mmol) en tolueno (4 ml) se le añadió Me₃Al (1,0 ml, 1,00 mmol) y la reacción se calentó a 140 °C durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (20 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2x70 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-ciclopropil-piridin-3-carboxamida (34,85 mg).

RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,79 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 6,7, 2,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,56 - 7,36 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 10,8, 8,8 Hz, 1H), 5,54 - 5,48 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 2,92 (tt, J = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,80 - 0,65 (m, 2H) **CLEM:** 423,4 (M+1).

Ejemplo 28. Preparación de los compuestos n.º 28, 28a y 28b

Síntesis de N-[(2S)-2-hidroxipropil]-4-[[2-fenil-5-(propan-2-il)piridin-4-il]amino} piridin-3-carboxamida



Etapa 1: Síntesis de 2-(4,6-dicloro-3-piridil)propan-2-ol

A una solución de 4,6-dicloropiridin-3-carboxilato de metilo (5 g, 0,0243 mol) en THF seco (60 ml) se le añadió gota a gota MeMgBr (3 M en THF, 28,3 ml) a -60 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2x300 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(4,6-dicloro-3-piridil)propan-2-ol (4,91 g) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 2-(4-cloro-6-fenil-3-piridil)propan-2-ol

A una solución de metil 2-(4,6-dicloro-3-piridil)propan-2-ol (1,5 g, 7,279 mmol), ácido fenilborónico (1,150 g, 9,431 mmol) en DMF (24 ml) se le añadió una solución de Na₂CO₃ (1,54 g, 14,529 mmol) en agua (12 ml). La mezcla de reacción resultante se purgó con nitrógeno durante 30 min, seguido de la adición de tetraquis (673 mg, 0,582 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo durante 10 min y se calentó a 80 °C durante 10 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2x300 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 11 %-hexano como eluyente para obtener 2-(4-cloro-6-fenil-3-piridil)propan-2-ol (3,2 g) en forma de un semisólido de color blanquecino.

Etapa 3: Síntesis de 4-cloro-5-isopropenil-2-fenil-piridina

Una mezcla de 2-(4-cloro-6-fenil-3-piridil)propan-2-ol (100 mg, 0,403 mmol) y ácido poli fosfórico (PPA, 1 g) se calentó a 110 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se basificó con una solución acuosa de KOH y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-cloro-5-isopropenil-2-fenilpiridina (75 mg) en forma de un sólido pegajoso de color blanquecino.

Etapa 4: Síntesis de ácido 4-aminopiridin-3-carboxílico

Una solución de ácido 4-cloropiridin-3-carboxílico (15 g, 0,095 mol) en NH₃ acuoso (600 ml) se calentó en un recipiente de presión a 150 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A esta mezcla de reacción concentrada se le añadió tolueno (2x100 ml) para obtener ácido 4-aminopiridin-3-carboxílico (17 g) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 5: Síntesis de 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo

A una solución de ácido 4-aminopiridin-3-carboxílico (17 g, 0,123 mol) en metanol (300 ml) se le añadió gota a gota ácido sulfúrico (45 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 85 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar metanol, el residuo se basificó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (400 ml) y se extrajo con EtOAc (3x500 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (10,3 g) en

forma de un sólido de color blanco.

Etapla 6: Síntesis de 4-[(5-isopropenil-2-fenil-4-piridil)amino]piridin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-cloro-5-isopropenil-2-fenil-piridina (1,2 g, 5,24 mmol), 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (795 mg, 5,225 mmol) y Cs₂CO₃ (3,40 g, 10,435 mmol) en dioxano (30 ml) se purgó con nitrógeno durante 30 min, seguido de la adición de Pd₂(dba)₃ (478 mg, 0,521 mmol) y xantphos (604 mg, 1,043 mmol) y se purgó de nuevo con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló mediante CLEM. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 20 %-hexano como eluyente para obtener 4-[(5-isopropenil-2-fenil-4-piridil)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (500 mg) en forma de un semisólido pegajoso de color amarillo.

Etapla 7: Síntesis de 4-[(5-isopropil-2-fenil-4-piridil)amino]piridin-3-carboxilato de metilo

A una solución de 4-[(5-isopropenil-2-fenil-4-piridil)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (1 g, 2,895 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió PtO₂ (225 mg). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a TA en atmósfera de hidrógeno (usando una vejiga de hidrógeno) durante 7 h. El progreso de la reacción se controló mediante RMN ¹H. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[(5-isopropil-2-fenil-4-piridil)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (890 mg) en forma de un semisólido de color pardo.

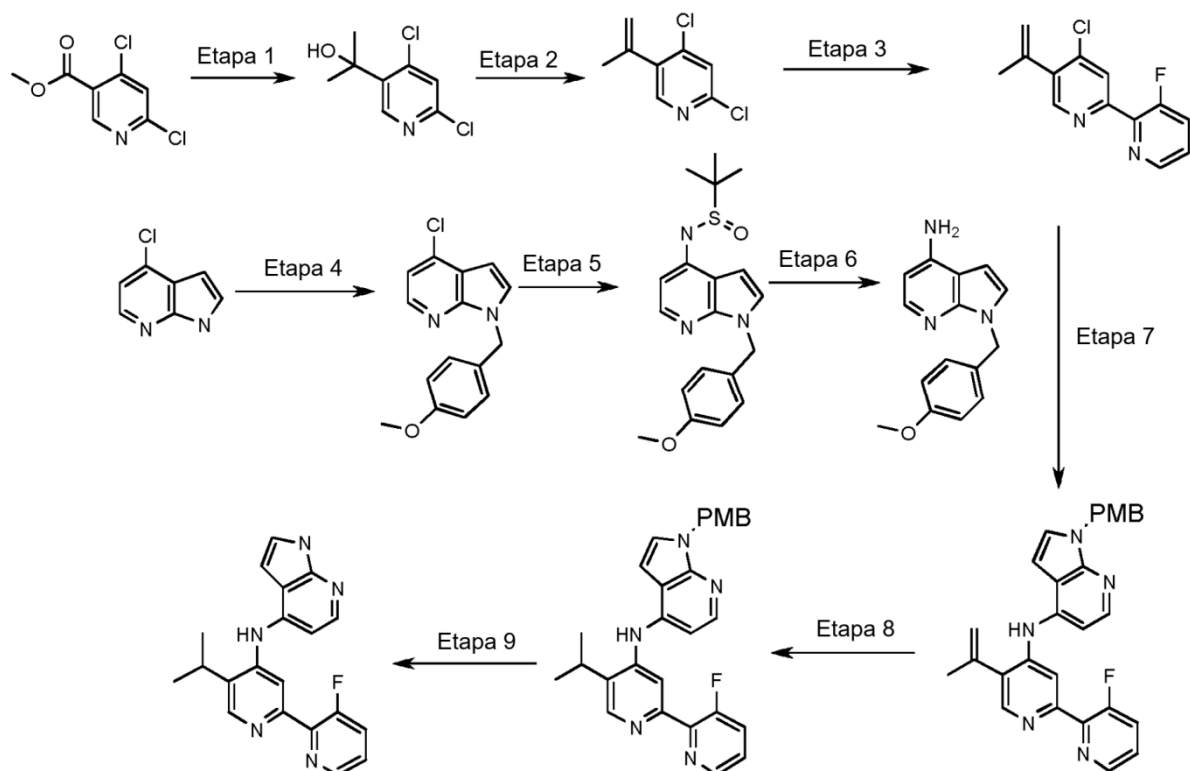
Etapla 8: Síntesis de N-(2-hidroxipropil)-4-[(5-isopropil-2-fenil-4-piridil)amino]piridin-3-carboxamida

Una solución de (S)-1-aminopropan-2-ol (162 mg, 2,156 mmol) y (155 mg, 1,381 mmol) en DCM (8 ml) se dejó en agitación a TA durante 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadió una solución de 4-[(5-isopropil-2-fenil-4-piridil)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (300 mg, 0,863 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 90 min. El progreso de la reacción se controló mediante CLEM. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para obtener N-(2-hidroxipropil)-4-[(5-isopropil-2-fenil-4-piridil)amino]piridin-3-carboxamida (57 mg) en forma de un sólido de color blanco. El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-1-aminopropan-2-ol en esta etapa.

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 8,84 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,13-7,87 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,33-7,15 (m, 1H), 3,82 (h, J = 6,2 Hz, 1H), 3,11 (m, 3H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,09 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 29. Preparación del compuesto n.º 29

Síntesis de 2-(3-fluoropiridin-2-il)-5-(propan-2-il)-N-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}piridin-4-amina



Etapa 1: Síntesis de 2-(4, 6-dicloro-3-piridil)propan-2-ol

A una solución de 4,6-dicloropiridin-3-carboxilato de metilo (5 g, 0,0243 mol) en THF seco (60 ml) se le añadió gota a gota una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (28,3 ml, 0,0848 mol) en una atmósfera de nitrógeno a -60 °C. La mezcla resultante se agitó de -60 °C a 0 °C durante 2 h. La reacción se controló por TLC y RMN. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó usando una solución ac. saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionó 2-(4,6-dicloro-3-piridil)propan-2-ol (4,96 g) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: Síntesis de 2,4-dicloro-5-isopropenil-piridina

A 2-(4,6-dicloro-3-piridil)propan-2-ol (200 mg, 0,97 mmol) se le añadió PPA (2 g) y se calentó a 120 °C durante 90 min. La reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se basificó con una solución saturada de NaOH hasta un pH de 12-14 y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna usando malla de sílice 100:200 y eluyente EtOAc al 1 % en Hexano para proporcionar 2,4-dicloro-5-isopropenil-piridina (150 mg).

Etapa 3: Síntesis de 4-cloro-2-(3-fluoro-2-piridil)-5-isopropenil-piridina

Se disolvieron 2,4-dicloro-5-isopropenil-piridina (900 mg, 4,787 mmol) y ácido (3-fluoro-2-piridil) borónico (1,011 g, 7,180 mmol) en DMF (15 ml). A la solución agitada se le añadieron lentamente CsCO₃ (3,12 g, 9,574 mmol), CuCl (236 mg, 2,393 mmol) y Pd(dppf) (26,87 mg, 0,1196 mmol) a TA durante 5 min. Después, se añadió Pd(OAc)₂ (132,6 mg, 0,239 mmol) y la mezcla de reacción resultante se mantuvo a 100 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2x100 ml) y una solución de salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, el cual se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando una malla de gel de sílice 100:200, compuesto que eluyó con EtOAc al 40 %:hexano para dar 4-cloro-2-(3-fluoro-2-piridil)-5-isopropenil-piridina pura (700 mg). **Etapa 4: Síntesis de 4-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridina**

A una solución de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (7 g, 0,026 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (55-60 %) (1,56 g, 0,039 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó de 0 °C a 10 °C durante 30 min, seguido de la adición lenta de cloruro de para-metoxibencilo (5,319 g, 0,0338 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación de 0 °C a 10 °C durante 2 h. La reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua enfriada con hielo (100 ml) a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con EtOAc (2x200 ml). La capa orgánica combinada se lavó de nuevo con agua (3x100 ml) y finalmente con una solución de

salmuera (2x75 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna con una malla de gel de sílice 100:200 en un producto de EtOAc:hexano eluyó al 5 % para dar 4-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido de color blanquecino (7 g).

5 Etapa 5: Síntesis de N-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una solución de 4-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridina (5 g, 0,0183 mmol) se le añadió carbonato de cesio (2,66 g, 0,0219 mmol) en dioxano (40 ml), después se purgó con nitrógeno durante 5 min. A esto se le añadieron xantphos (0,634 g, 0,0010 mmol) y acetato de paladio (12 mg, 0,0005 mmol). La mezcla de reacción se calentó en una botella de reacción a 100 °C durante una noche. La reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, el lecho de celite se lavó con EtOAc (2x100 ml). El filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre una malla de gel de sílice 100:200. El producto eluyó a EtOAc al 20 %:Hexano para dar N-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (2 g).

Etapa 6: Síntesis de 1-[(4-metoxifenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina

A una solución de N-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil- se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (15 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 1 h. La reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó por NaHCO₃ a pH 6-7. Después, el producto se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó de nuevo con agua (100 ml) y finalmente con una solución de salmuera (2x75 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-[(4-metoxifenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina en bruto (2,5 g).

Etapa 7: Síntesis de N-[2-(3-fluoro-2-piridil)-5-isopropenil-4-piridil]-1-[(4-metoxifenil) metil]pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina

Una suspensión de 1-[(4-metoxifenil) metil]pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina (430 mg, 1,699 mmol), 4-cloro-2-(3-fluoro-2-piridil)-5-isopropenil-piridina (424 mg, 1,699 mmol) y carbonato de cesio (1,104 g, 3,398 mmol) en dioxano (15 ml) se purgó durante 20 min y se añadieron xantphos (147,303 mg; 0,2548 moles), Pd₂(dba)₃ (311,18 mg, 0,339 mmol) y la mezcla se purgó durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en una botella de reacción a 100 °C durante una noche. La reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la mezcla de reacción, se filtró a través de celite, el lecho de celite se lavó con EtOAc (2x100 ml). El filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre una malla de gel de sílice 100:200. El producto eluyó a EtOAc al 55 %:hexano para dar N-[2-(3-fluoro-2-piridil)-5-isopropenil-4-piridil]-1-[(4-metoxifenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina (490 mg).

Etapa 8: Síntesis de N-[2-(3-fluoro-2-piridil)-5-isopropil-4-piridil]-1-[(4-metoxifenil) metil]pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina

A una solución agitada de N-[2-(3-fluoro-2-piridil)-5-isopropenil-4-piridil]-1-[(4-metoxifenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina (480 mg, 0,953 mmol) en etanol (5 ml) y EtOAc (0,4 ml), se le añadió PtO₂ (100 mg) a TA en una atmósfera de H₂ usando una vejiga de hidrógeno. La reacción se mantuvo en agitación continua durante una noche. La finalización de la reacción se controló por CLEM y RMN. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida para obtener N-[2-(3-fluoro-2-piridil)-5-isopropil-4-piridil]-1-[(4-metoxifenil)metil]pirrolo [2,3-b]piridin-4-amina, se obtuvo (450 mg).

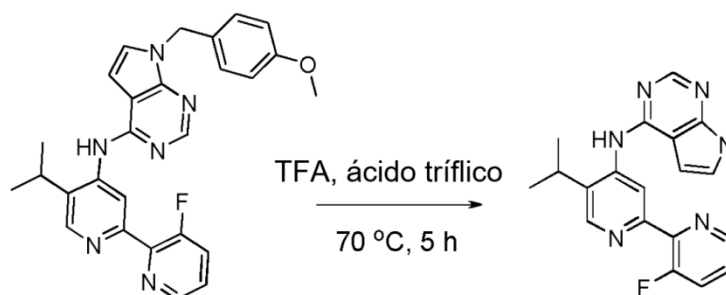
Etapa 9: Síntesis de N-[2-(3-fluoro-2-piridil)-5-isopropil-4-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina:

A N-[2-(3-Fluoro-2-piridil)-5-isopropil-4-piridil]-1-[(4-metoxifenil)metil]pirrolo [2,3-b]piridin-4-amina (450 mg, 0,963 mmol) en TFA (8 ml) se le añadió ácido triflico (3 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La finalización de la reacción se controló por TLC y CLEM. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto oleoso, el cual se neutralizó por NaHCO₃ ac. saturado y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La capa orgánica se lavó de nuevo con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC de fase inversa para obtener N-[2-(3-fluoro-2-piridil)-5-isopropil-4-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina (95 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Este se disolvió en HCl etanólico (10 ml) y se concentró a presión reducida para dar sal clorhidrato de N-[2-(3-fluoro-2-piridil)-5-isopropil-4-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina (96 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H: (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8,96 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 6,7Hz, 1H), 8,20 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,57 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,56 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 6H). **CLEM:** 348 (M+1).

Ejemplo 30. Preparación del compuesto n.º 30

Síntesis de 2-(3-fluoropiridin-2-il)-5-(propan-2-il)-N-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}piridin-4-amina



Etapas 1-8: Síntesis de N-[2-(3-fluoro-2-piridil)-5-isopropil-4-piridil]-7-[(4-metoxifenil) metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Véase el Ejemplo 29.

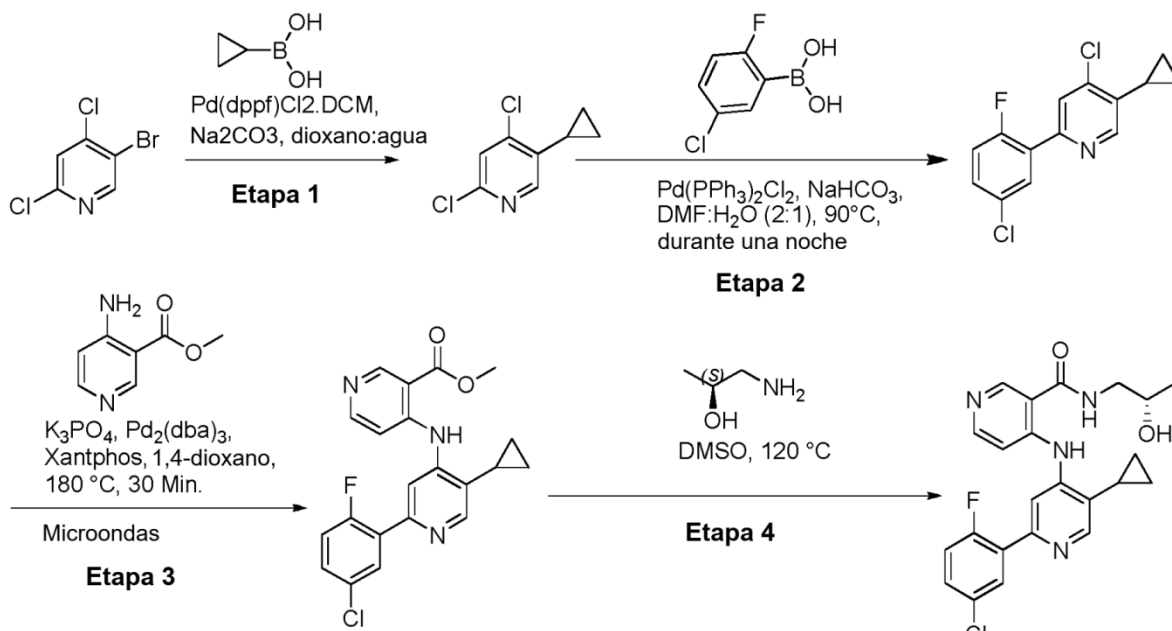
5 **Etapas 9:** Síntesis de N-[2-(3-fluoro-2-piridil)-5-isopropil-4-piridil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Una solución de N-[2-(3-fluoro-2-piridil)-5-isopropil-4-piridil]-7-[(4-metoxifenil) metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (290 mg, 0,618 mmol) en TFA (5 ml) y ácido triflico (2,5 ml) se calentó a 70 °C durante 5 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto oleoso, el cual se neutralizó usando bicarbonato sódico ac. saturado y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, el cual se purificó por HPLC de fase inversa para obtener N-[2-(3-fluoro-2-piridil)-5-isopropil-4-piridil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (15 mg).

RMN ¹H: (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8,70 (s, 1H), 8,56 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,99 (dd, J = 6,8, 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,43 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 6H). **CLEM:** 349 (M+1).

Ejemplo 31. Preparación de los compuestos n.º 31, 31a y 31b

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclopropilpiridin-4-il]amino}-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida



20 **ETAPA 1:** Síntesis de 2,4-dicloro-5-ciclopropilpiridina

Se disolvieron 5-bromo-2,4-dicloro-piridina (1,5 g, 6,60 mmol), ácido ciclopropil borónico (1,14 g, 13,2 mmol) y carbonato sódico (2,1 g, 19,82 mmol) en 1,4-dioxano:agua (20:5 ml). Se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Después, se añadió Pd(dppf)Cl₂.DCM (270 mg, 0,330 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 3 h. La formación del producto se confirmó por TLC y CLEM. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto en bruto se pasó a través de la cromatografía CombiFlash® para proporcionar 700 mg de 2,4-dicloro-5-ciclopropilpiridina.

25

ETAPA 2: Síntesis de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-ciclopropil-piridina

Se disolvieron 2,4-dicloro-5-ciclopropil-piridina (700 mg, 3,72 mmol), ácido (5-cloro-2-fluorofenil)borónico (1,3 g, 7,44 mmol) y bicarbonato sódico (626 mg, 7,44 mmol) en DMF:agua (10:5 ml) y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Después Pd(PPh₃)₂.Cl₂ y se calentó a 90 °C durante 12 h. La formación del producto se confirmó por TLC y CLEM. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5x50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El producto en bruto se pasó a través de cromatografía CombiFlash® para proporcionar 400 mg de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-ciclopropil-piridina.

ETAPA 3: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-ciclopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato

Se disolvieron 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-ciclopropil-piridina (300 mg, 1,06 mmol), 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (244 mg, 1,60 mmol) y fosfato potásico tribásico (566 mg, 2,66 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se purgó en gas nitrógeno durante 10 min. Después se añadieron Pd₂(dba)₃ (49 mg, 0,053 mmol) y xantphos (31 mg, 0,053 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 30 min. La formación del producto se confirmó por TLC y CLEM. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto en bruto se pasó a través de la cromatografía CombiFlash® para proporcionar 200 mg de 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo.

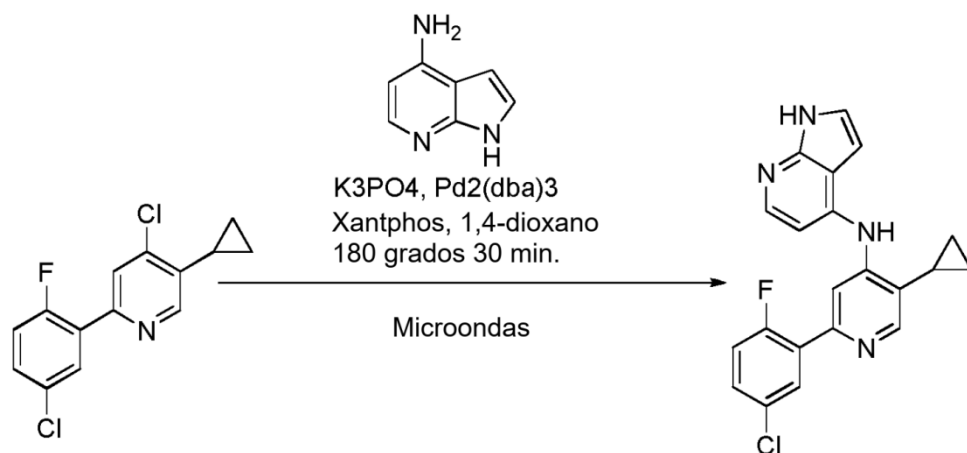
ETAPA 4: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-ciclopropil-4-piridil]amino]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carboxamida

Se disolvieron 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-ciclopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,503 mmol) y (S)-1-aminopropan-2-ol (227 mg, 3,00 mmol) en 2 ml de DMSO y se calentó a 120 °C durante 4 h. La formación del producto se confirmó por CLEM. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5x20 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El producto en bruto se pasó sobre HPLC de fase inversa para proporcionar 45 mg de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-ciclopropil-4-piridil]amino]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carboxamida. El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-1-aminopropan-2-ol en esta etapa.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 10,58 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,92 (s a, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).

Ejemplo 32. Preparación del compuesto n.º 32

Síntesis de 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclopropil-N-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}piridin-4-amina

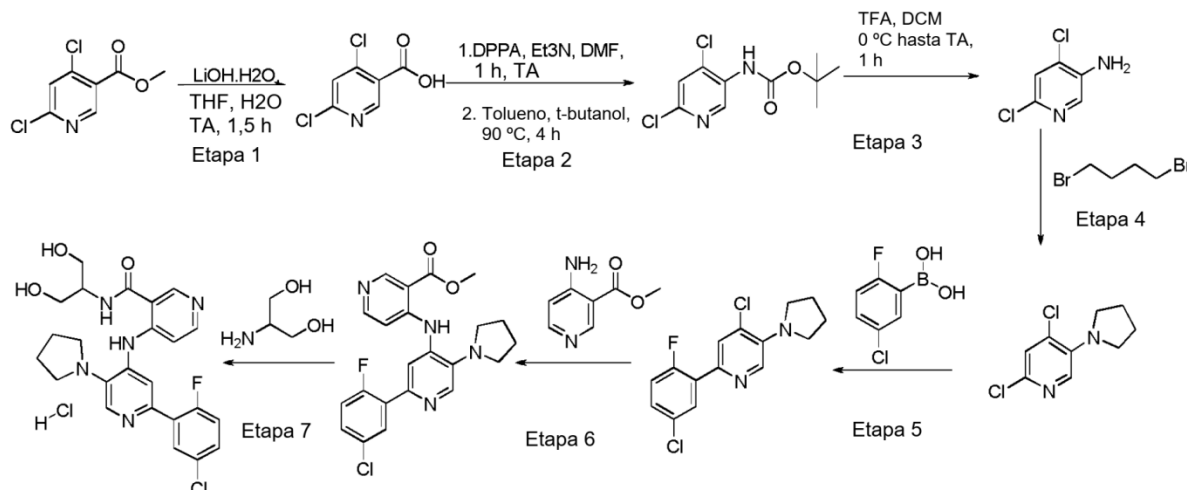


Se disolvieron 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-ciclopropil-piridina (200 mg, 0,709 mmol), 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina (189 mg, 1,41 mmol) y fosfato potásico tribásico (376 mg, 1,77 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Después, se añadieron Pd₂(dba)₃ (33 mg, 0,035 mmol) y xantphos (21 mg, 0,035 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 30 min. La formación del producto se confirmó por CLEM. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto en bruto se pasó a través de HPLC de fase inversa para proporcionar 50 mg de N-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-ciclopropil-4-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 10,58 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,92 (s a, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).

Ejemplo 33. Preparación del compuesto n.º 33

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]amino]-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)piridin-3-carboxamida

**5 Etapa 1: Síntesis de ácido 4,6-dicloropiridin-3-carboxílico**

A una solución agitada de 4,6-dicloropiridin-3-carboxilato de metilo (15 g, 0,0728 mol) en THF (100 ml) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (8,737 g, 0,364 mol) en agua (50 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1,5 h. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el pH de la capa acuosa se ajustó a 2 mediante la adición de HCl 2 N (ac.) y el producto se extrajo con EtOAc (2x500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4,6-dicloropiridin-3-carboxílico (13,5 g) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Síntesis de N-(4,6-dicloro-3-piridil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ácido 4,6-dicloropiridin-3-carboxílico (8,4 g, 43,75 mmol) en DMF seca (30 ml) se le añadió trietilamina (6,5 ml, 48,12 mmol) a 0 °C seguido de difenilfosforil azida (10,37 ml, 48,12 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h y se vertió en una mezcla de hielo-agua-EtOAc. El producto se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2x100 ml), una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y finalmente con una solución de salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo claro, el cual se disolvió en 80 ml de tolueno seco y se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió t-butanol (25,1 ml, 262,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 90 °C durante 4 h. La reacción se controló por TLC. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo y el producto se extrajo con EtOAc (2x250 ml). La retirada de EtOAc a presión reducida proporcionó un residuo oleoso que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando un sistema de EtOAc al 1 %-hexano como eluyente para proporcionar N-(4,6-dicloro-3-piridil)carbamato de *terc*-butilo (6,9 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 3: Síntesis de 4,6-dicloropiridin-3-amina

A una solución agitada de N-(4,6-dicloro-3-piridil)carbamato de *terc*-butilo (6,9 g, 0,0262 mol) en DCM (20 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y se agitó durante 90 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2x200 ml). La capa orgánica se lavó de nuevo con agua (30 ml) y una solución de salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro. La retirada de EtOAc a presión reducida proporcionó un producto, el cual se lavó de nuevo con n-pentano y se secó para proporcionar 4,6-dicloropiridin-3-amina (3,8 g) en forma de un sólido de color pardo claro.

Etapa 4: Síntesis de 2,4-dicloro-5-pirrolidin-1-il-piridina

A una solución agitada de 4,6-dicloropiridin-3-amina (3,9 g, 0,0239 mol) en DMF seca (35 ml) se le añadió hidruro sódico (1,914 g, 0,0478 mol, suspensión al 60 % en aceite mineral) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Después, se añadió gota a gota 1,4-dibromobutano (4,134 g, 0,0191 mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua enfriada con hielo (50 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2x150 ml). La capa orgánica se lavó de nuevo con agua (2x50 ml) y una

solución de salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo oleoso que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 0,5-1 %-hexano para proporcionar 2,4-dicloro-5-pirrolidin-1-il-piridina (3,711 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

5 **Etap 5:** Síntesis de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-pirrolidin-1-il-piridina

A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-pirrolidin-1-il-piridina (3,5 g, 0,0161 mol), ácido (5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico (3,36 g, 0,01963 mol) en DMF (15 ml) se le añadió una suspensión de bicarbonato sódico (2,7 g, 0,0322 mol) en agua (15 ml), se purgó con nitrógeno durante 30 min. Después, se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (566 mg, 0,00806 mmol) a la mezcla de reacción y se purgó con gas nitrógeno a través de la misma durante otros 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3x50 ml) y finalmente con una solución de salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, el cual se purificó por cromatografía combi ultrarrápida usando EtOAc al 5 % en hexano eluyó para proporcionar 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-pirrolidin-1-il-piridina (1,615 g) en forma de un sólido de color blanquecino y también recuperar el material de partida sin reaccionar, (2,4-dicloro-5-pirrolidin-1-il-piridina, 1,8 g).

Etap 6: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-pirrolidin-1-il-4-piridil] amino]piridin-3-carboxilato de metilo

Una solución agitada de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-pirrolidin-1-il-piridina (1,2 g, 3,85 mmol), 4-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (645 mg, 4,24 mmol) y fosfato potásico (tribásico) (1,635 g, 7,712 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se purgó con nitrógeno durante 30 min. Después, se añadieron tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (353 mg, 0,385 mmol) y xantphos (335 mg, 0,578 mmol) a la mezcla de reacción. Se purgó con gas nitrógeno a través de la misma durante otros 5 min. Después, la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante una noche. La reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El lecho de celite se lavó con EtOAc (2x100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía combi ultrarrápida usando un sistema de EtOAc al 25 %-hexano como eluyente para proporcionar 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-pirrolidin-1-il-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (1,056 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

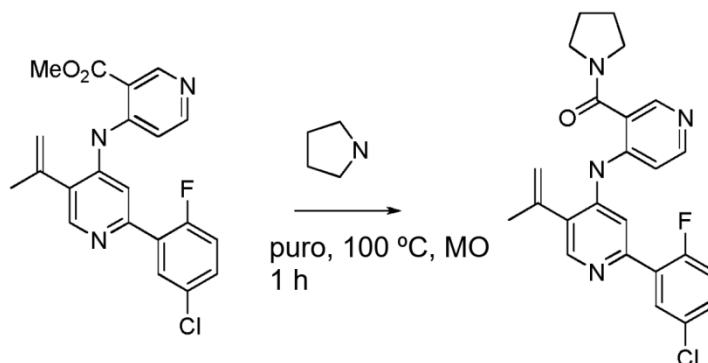
30 **Etap 7:** Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-pirrolidin-1-il-4-piridil]amino]-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]piridin-3-carboxamida obtenida

A una suspensión agitada de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-pirrolidin-1-il-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (120 mg, 0,281 mmol) y 2-aminopropano-1,3-diol (128 mg, 1,405 mmol) en DMF (3 ml) La mezcla de reacción resultante se calentó a 90 °C durante 5 h. La reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml), y la capa orgánica se lavó con agua (15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, el cual se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-pirrolidin-1-il-4-piridil]amino]-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]piridin-3-carboxamida (75 mg) en forma de un sólido de color blanquecino, la cual se disolvió en HCl etanólico (10 ml) y se concentró a presión reducida para obtener 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-pirrolidin-1-il-4-piridil]amino]-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]piridin-3-carboxamida (76 mg) como la sal HCl.

RMN ¹H: (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8,90 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,30 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,76 (cd, J = 11,2, 5,7 Hz, 4H), 3,47 (m, 4H), 1,99 (m, 4H). CLEM: 486 (M+1).

Ejemplo 34. Preparación del compuesto n.º 34

45 **Síntesis de 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)-N-[3-(pirrolidin-1-carbonil)piridin-4-il]piridin-4-amina**

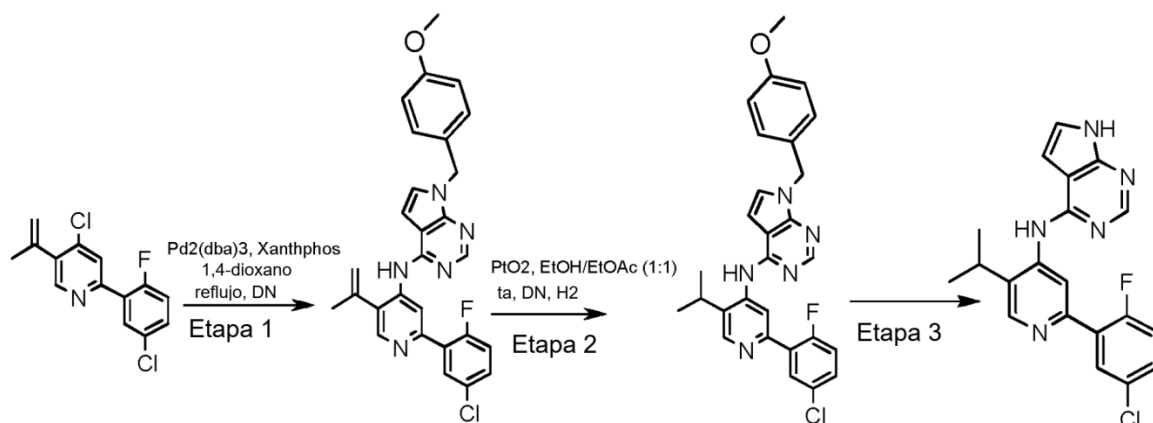


A una solución de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil] amino]piridin-3-carboxilato (700 mg, 1,763 mmol) se le añadió pirrolidina (1,25 g, 17,63 mmol) y se calentó a 100 °C durante 1 h en un reactor de microondas. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) se extrajo con EtOAc (2x100 ml) y se lavó con agua (5x100 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por purificación de fase inversa para proporcionar 200 mg 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)-N-[3-(pirrolidin-1-carbonil)piridin-4-il]piridin-4-amina.

RMN ¹H: (base libre, DMSO-d₆): δ (ppm): 9,15 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 5,42 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

Ejemplo 35. Preparación del compuesto n.º 35

Síntesis de 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(propan-2-il)-N-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}piridin-4-amina



Etapa 1: Síntesis de N-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]-7-[(4-metoxifenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Se disolvieron 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-piridina (1,0 g, 3,5 mmol), 7-[(4-metoxifenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,35 g, 5,3 mmol), fosfato potásico (2,25 g, 10,52 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), se purgó con gas nitrógeno durante 20 min. A esto, se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (324 mg, 0,35 mmol) y xantphos (418 mg, 0,72 mmol) y se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 20 min y la masa de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se controló por TLC y CLEM. La masa de reacción se filtró a través de un pequeño lecho de celite y se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto que se purificó por cromatografía (eluyente: EtOAc al 20-40 % en hexano) para obtener la N-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropenil-4-piridil]-7-[(4-metoxifenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina pura (530 mg).

Etapa 2: Síntesis de N-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]-7-[(4-metoxifenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Se disolvió N-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]-7-[(4-metoxifenil)metil] pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (502 mg, 1 mmol) en una solución de etanol y EtOAc (1:1) (10 ml), y a esto se le añadió óxido de platino (45 mg, 0,20 mmol) y la masa de reacción se purgó por hidrógeno, con una vejiga de gas hidrógeno durante 3 h y se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La reacción se controló por RMN. La masa de reacción se filtró a través de un pequeño lecho de celite y se concentró a presión reducida para obtener el producto que se purificó por cromatografía (eluyente: EtOAc al 50 % en hexano) para obtener la N-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]-7-[(4-metoxifenil)metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina pura (340 mg).

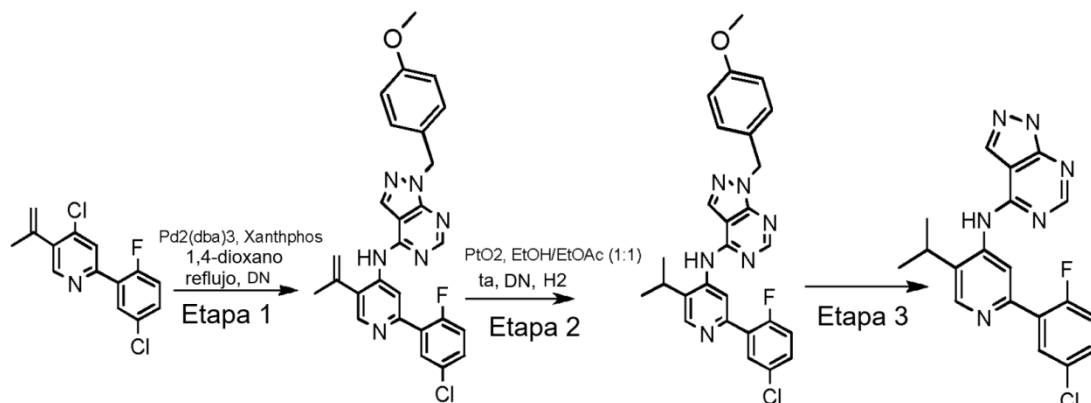
Etapa 3: Síntesis de 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(propan-2-il)-N-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}piridin-4-amina

Se disolvió N-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]-7-[(4-metoxifenil)metil] pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (250 mg, 0,5 mmol) en ácido trifluoroacético (0,8 ml), y a esto se le añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,2 ml) y la masa de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 50 min. La reacción se controló por CLEM. La masa de reacción se basificó con hidrogenocarbonato sódico saturado enfriado en hielo (20 ml) y se extrajo con DCM (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto que se purificó por cromatografía (fase móvil (metanol al 0-5 % en DCM) para obtener el producto (120 mg). Este producto se purificó de nuevo con HPLC de fase inversa para obtener el producto puro, 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(propan-2-il)-N-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}piridin-4-amina en forma de la base libre (15 mg).

RMN ¹H: (400 MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 11,8 (s a 1H), 9,02 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 3,4 (m, 1H), 1,2 (d, 6H).

Ejemplo 36. Preparación del compuesto n.º 36

Síntesis de 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(propan-2-il)-N-{1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il}piridin-4-amina

**Etap 1:** Síntesis de N-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina

- 5 Se disolvieron 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-piridina (2,0 g, 7,09 mmol), 1-[(4-metoxifenil)metil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (2,7 g, 10,6 mmol) y fosfato potásico (4,5 g, 21,2 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y la mezcla se purgó con gas nitrógeno durante 20 min. A esto se le añadieron tris(dibencilideno acetona)dipaladio (0) (324 mg, 0,35 mmol) y xanthphos (418 mg, 0,72 mmol) y se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 20 min y la masa de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se controló por TLC y CLEM.
- 10 La masa de reacción se filtró a través de un pequeño lecho de celite y se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto que se purificó por cromatografía (eluyente: EtOAc al 20-40 % en hexano) para obtener la N-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina pura (1,1 g).
- Etap 2:** Síntesis de N-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

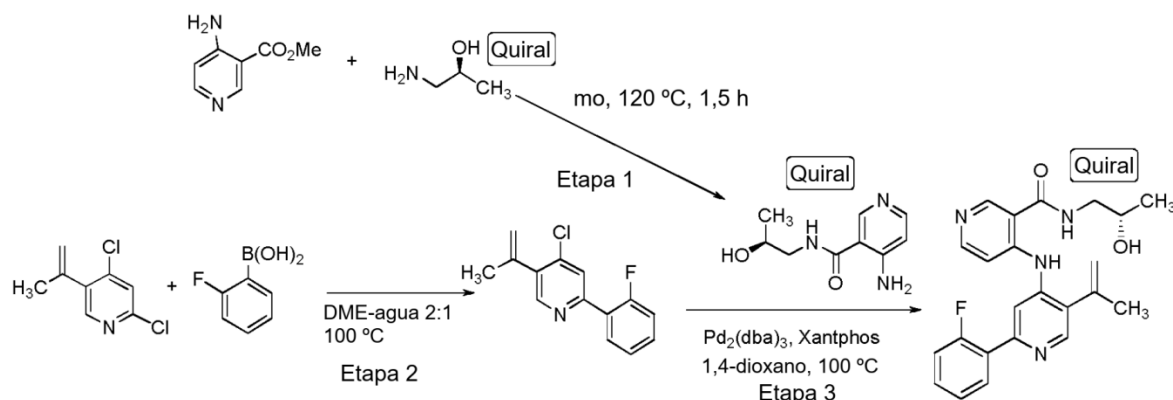
- 15 Se disolvió N-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]-1-[(4-metoxifenil)metil] pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,0 g, 2,0 mmol) en una solución de etanol y EtOAc (1:1) (20 ml) y a esto se le añadió óxido de platino (90 mg, 0,39 mmol) y la masa de reacción se purgó con gas hidrógeno, mediante vejiga, durante 3 h y se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La reacción se controló por RMN. La masa de reacción se filtró a través de un pequeño lecho de celite y se concentró a presión reducida para obtener el producto, el cual se purificó por cromatografía (eluyente: EtOAc al 50 % en hexano) para obtener la forma pura de N-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (650 mg).
- 20

Etap 3: Síntesis de 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(propan-2-il)-N-{1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il}piridin-4-amina

- 25 Se disolvió N-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]-1-[(4-metoxifenil)metil] pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (503 mg, 1,0 mmol) en ácido trifluoroacético (0,8 ml) y a esto se le añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,2 ml) y la masa de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 50 min. La reacción se controló por CLEM. La masa de reacción se basificó con hidrogenocarbonato sódico saturado enfriado en hielo (20 ml) y se extrajo con DCM (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto que se purificó por cromatografía (fase móvil (metanol al 0-5 % en DCM) para obtener el producto (270 mg) que se purificó de nuevo con HPLC de fase inversa para obtener el producto puro, 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(propan-2-il)-N-{1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il}piridin-4-amina como sal formiato (52 mg).
- 30 **RMN ¹H:** (400 MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 13,8-13,6 (s a, 1H) 10,0-9,8 (s a, 1H) 8,8 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,14-8,0 (s a, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 1,2 (d, 6H).

Ejemplo 37. Preparación de los compuestos n.º 37, 37a y 37b

Síntesis de 4-{[2-(2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]amino}-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: Síntesis de 4-amino-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carboxamida

Se añadió (S)-1-amino-2-propanol (2,0 g, 13,1 mmol) a metil-4-aminonicotinato (3,0 g, 39,9 mmol) en un tubo de microondas y la mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 1,5 h. La formación del producto se confirmó por TLC y CLEM. El producto en bruto se purificó por cromatografía para proporcionar 1,03 g del producto 4-amino-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carboxamida en forma de cristales de color blanco.

Etapa 2: Síntesis de 4-cloro-2-(2-fluorofenil)-5-isopropenil-piridina

Una botella con tapón de rosca, de 100 ml se cargó con 2,4-dicloro-5-isopropenil-piridina (2,0 g, 10,6 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (1,1 g, 8,0 mmol) y carbonato sódico (3,4 g, 31,8 mmol) DME (20 ml) y agua (5 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. A esto, se le se añadió Pd(PPh₃)₂.Cl₂ (364 mg, 0,52 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante otros 10 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 3 h. La reacción se controló por TLC y CLEM. Después, la mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite, se diluyó con agua (25 ml) y EtOAc (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el producto, el cual se purificó por cromatografía (eluyente: hexano) para proporcionar 1,24 g del producto, 4-cloro-2-(2-fluorofenil)-5-isopropenil-piridina en forma de cristales de color blanco.

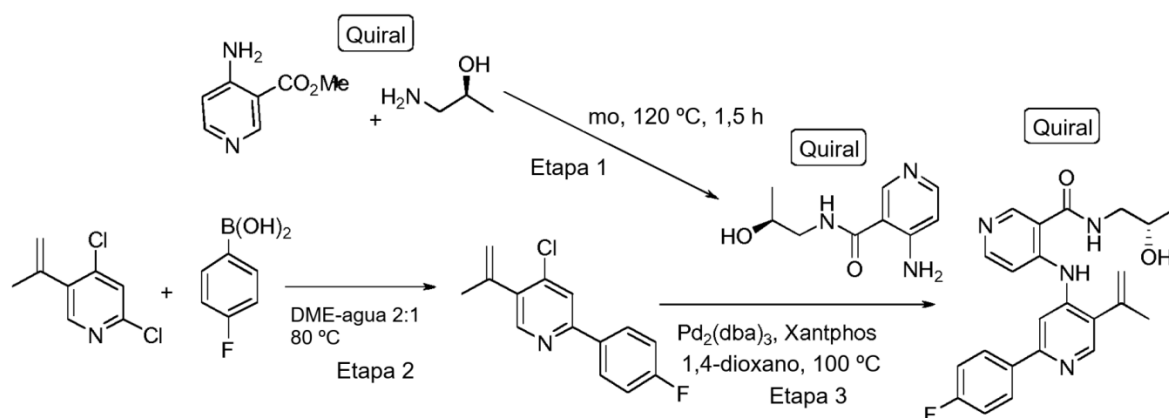
Etapa 3: Síntesis de 4-[[2-(2-fluorofenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carboxamida

Una botella de tapón de rosca de 25 ml se cargó con 4-cloro-2-(2-fluorofenil)-5-isopropenil-piridina (500 mg, 2,0 mmol), 4-amino-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carboxamida (433 mg, 2,2 mmol), K₃PO₄ (849 mg, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Después, se añadieron Xantphos (174 mg, 0,3 mmol) y Pd₂(dba)₃ (183 mg, 0,2 mmol) y se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante un adicional de 15 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante una noche. La formación del producto se confirmó por CLEM. Después, la mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para obtener el producto, el cual se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar 85 mg del producto, 4-[[2-(2-fluorofenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco. El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-1-aminopropan-2-ol en la Etapa 1.

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO): δ (ppm): 10,43 (s a, 1H), 8,83-8,81 (m, 2H), 8,47 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,92 (s a, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).

Ejemplo 38. Preparación de los compuestos n.º 38, 38a y 38b

Síntesis de 4-[[2-(4-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]amino]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: Síntesis de 4-amino-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida

Véase el Ejemplo 37.

Etapa 2: Síntesis de 4-cloro-2-(4-fluorofenil)-5-isopropenil-piridina

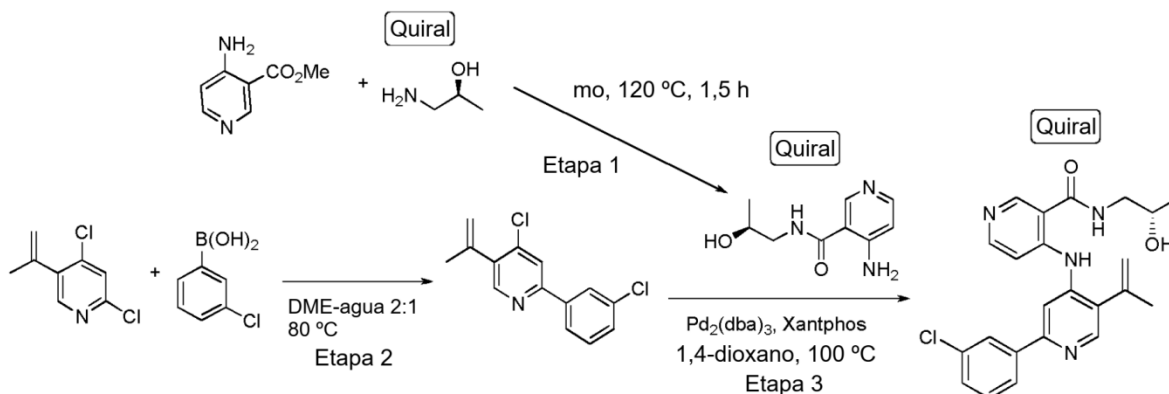
- 5 Una botella de tapón de rosca de 100 ml se cargó con 2,4-dicloro-5-isopropenil-piridina (2,0 g, 10,6 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (1,1 g, 8,0 mmol) y carbonato sódico (3,4 g, 31,8 mmol) en una mezcla de DME (20 ml) y agua (5 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (364 mg, 0,52 mmol) y se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante otros 10 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 3 h. La reacción se controló por TLC y CLEM. Después, la mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se pasó a través de la cromatografía CombiFlash® para proporcionar 1,41 g del producto, 4-cloro-2-(4-fluorofenil)-5-isopropenil-piridina en forma de cristales de color blanco.

Etapa 3: Síntesis de 4-[[2-(4-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida

- 15 Una botella de tapón de rosca de 25 ml se cargó con 4-cloro-2-(4-fluorofenil)-5-isopropenil-piridina (500 mg, 2,0 mmol) y 4-amino-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida (433 mg, 2,2 mmol) y K_3PO_4 (849 mg, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. después, se añadieron Xantphos (174 mg, 0,3 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (183 mg, 0,2 mmol) y se purgó con nitrógeno durante 15 min adicionales. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante una noche. La reacción se controló por CLEM. Después, la mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite y se extrajo con EtOAc (2x50 ml) y se concentró a presión reducida para obtener el producto, el cual se purificó con HPLC de fase inversa para proporcionar 169 mg del producto, 4-[[2-(2-fluorofenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco. El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-1-aminopropan-2-ol en la Etapa 1.
- 20 **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 10,58 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,92 (s a, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).

Ejemplo 39. Preparación de los compuestos n.º 39, 39a y 39b

Síntesis de 4-[[2-(3-clorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida



- 30 Etapa 1: Síntesis de 4-amino-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida

Véase el Ejemplo 37.

Etapa 2: Síntesis de 4-cloro-2-(3-clorofenil)-5-isopropenil-piridina

Una botella de tapón de rosca de 100 ml se cargó con 2,4-dicloro-5-isopropenil-piridina (1,5 g, 8,0 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (837 mg, 6,0 mmol) y carbonato sódico (2,5 g, 24,0 mmol) en una mezcla de DME (20 ml) y agua (5 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después, Pd(PPh₃)₂.Cl₂ (280 mg, 0,40 mmol) y se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante otros 10 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 3 h. La reacción se controló por CLEM. Después, la mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se pasó a través de la cromatografía CombiFlash® para proporcionar 935 mg del producto, 4-cloro-2-(3-clorofenil)-5-isopropenil-piridina en forma de un líquido espeso incoloro.

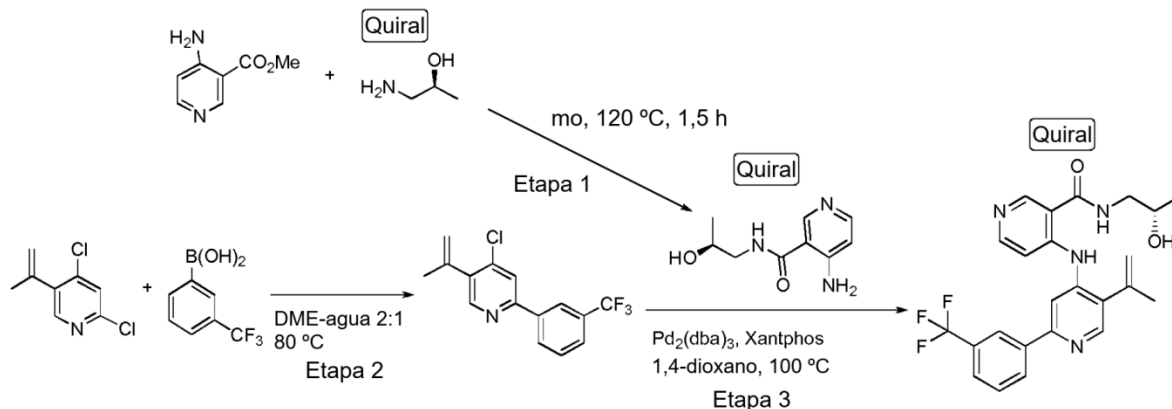
Etapa 3: Síntesis de 4-[[2-(3-clorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]amino]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carboxamida

Una botella de tapón de rosca de 25 ml se cargó con 4-cloro-2-(3-clorofenil)-5-isopropenil-piridina (500 mg, 2,0 mmol) y 4-amino-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carboxamida (433 mg, 2,2 mmol) y K₃PO₄ (849 mg, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después, se añadieron xantphos (174 mg, 0,3 mmol) y Pd₂(dba)₃ (183 mg, 0,2 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante unos 15 min adicionales. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante una noche. La formación del producto se confirmó por CLEM. Después, la mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite y se extrajo con EtOAc (2x50 ml), se extrajo y se concentró a presión reducida para obtener el producto, el cual se purificó con HPLC de fase inversa para obtener 52 mg de 4-[[2-(3-clorofenil)-5-isopropenil-4-piridil] amino]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco. El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-1-aminopropan-2-ol en la Etapa 1.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 10,58 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,92 (s a, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).

Ejemplo 40. Preparación de los compuestos n.º 40, 40a y 40b

Síntesis de N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-4-[[5-(prop-1-en-2-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-4-il]amino]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: Síntesis de 4-amino-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carboxamida

Véase el Ejemplo 37.

Etapa 2: Síntesis de 4-cloro-5-isopropenil-2-[3-(trifluorometil)fenil]piridina

Una botella de tapón de rosca de 100 ml se cargó con 2,4-dicloro-5-isopropenil-piridina (800 mg, 4,26 mmol), ácido [3-(trifluorometil)fenil]borónico (606 mg, 3,19 mmol) y carbonato sódico (1,3 g, 12,8 mmol) en una mezcla de DME (5 ml) y agua (2,5 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después, Pd(PPh₃)₂.Cl₂ (147 mg, 0,21 mmol) y se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante otros 10 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 3 h. La reacción se controló por CLEM. Después, la mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto, el cual se purificó por cromatografía para obtener el producto (250 mg) en forma de un aceite.

Etapa 3: Síntesis de N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-4-[[5-(prop-1-en-2-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-4-il]amino]piridin-3-carboxamida

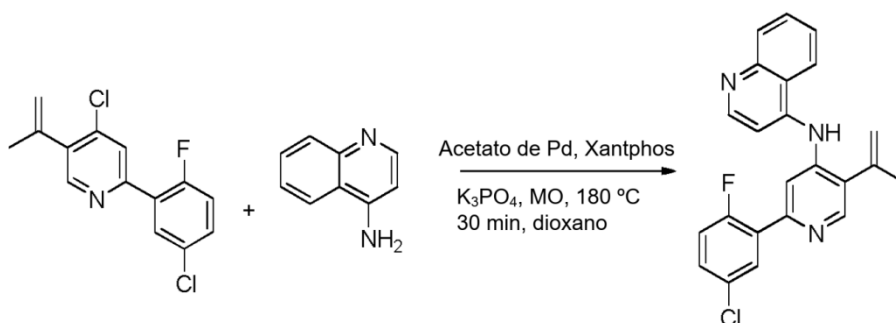
Una botella de tapón de rosca de 25 ml se cargó con 4-cloro-5-isopropenil-2-[3-(trifluorometil)fenil]piridina (250 mg,

0,84 mmol) y 4-amino-N-[(2S)-2-hidroxiopropil] piridin-3-carboxamida (180 mg, 0,92 mmol) y K_3PO_4 (356 mg, 1,7 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después, se añadieron xantphos (73 mg, 0,13 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (77 mg, 0,08 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante unos 15 min adicionales. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante una noche. La formación del producto se confirmó por CLEM. Después, la mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite y se extrajo con EtOAc (2x50 ml) y se concentró a presión reducida para obtener el producto que se purificó con HPLC de fase inversa para obtener el producto 4-[[2-(3-clorofenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (40 mg). El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-1-aminopropan-2-ol en la Etapa 1.

RMN 1H : (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 10,47 (s a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,48 (m, 2H), 8,4-8,3 (m, 2H), 8,0 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74-7,720 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,18 (s, 1H) 4,78 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,07 (d, 3H).

Ejemplo 41. Preparación del compuesto n.º 41

Síntesis de N-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]quinolin-4-amina

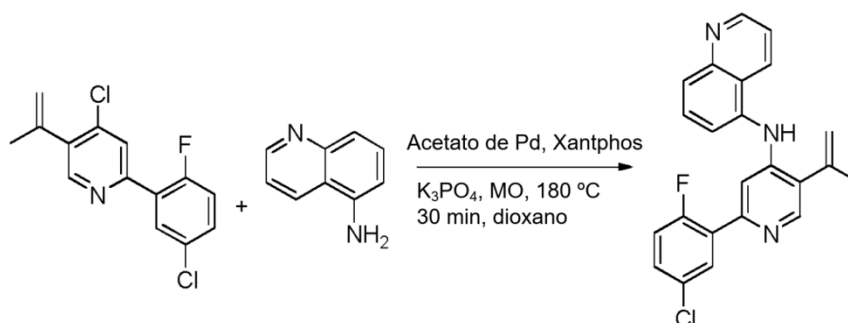


Se disolvieron quinolin-4-amina (500 mg, 3,47 mmol) y 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-piridina (1,1 g, 3,82 mmol) en 5 ml de dioxano. Se purgó con gas N_2 durante 10 min. Se añadieron acetato de paladio (78 mg, 0,347 mmol), xantphos (200 mg, 0,347 mmol), K_3PO_4 (2,2 g, 10,41 mmol). Se purgó de nuevo con gas N_2 durante 10 min. La reacción se irradió a 180 °C de temperatura durante 30 min. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con DCM (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2x20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 150 mg de la base libre de N-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]quinolin-4-amina.

RMN 1H : (base libre, CD_3OD): δ (ppm): 8,50 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,95 (s a, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 42. Preparación del compuesto n.º 42

Síntesis de N-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]quinolin-5-amina

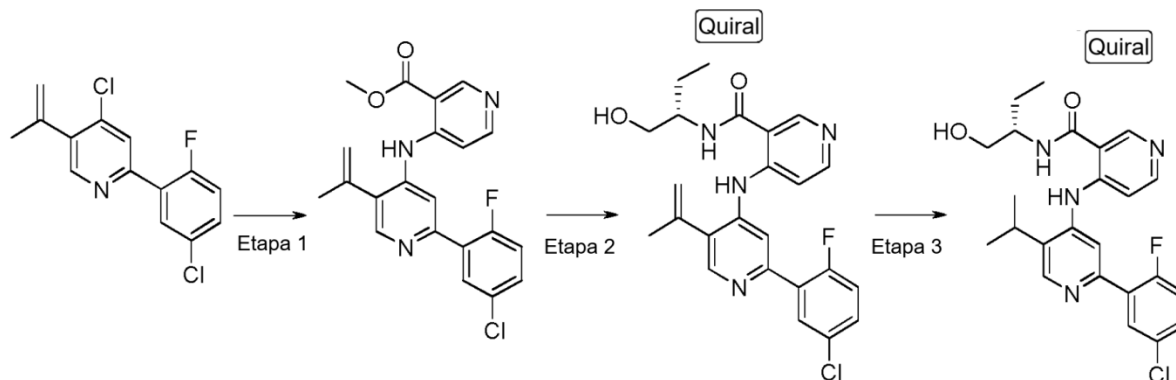


Se disolvieron quinolin-5-amina (300 mg, 2,10 mmol) y 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-piridina (644 mg, 2,30 mmol) en 5 ml de dioxano. Se purgó con gas N_2 durante 10 min. Se añadieron acetato de paladio (47 mg, 0,21 mmol), xantphos (127 mg, 0,21 mmol), K_3PO_4 (1,34 g, 6,30 mmol). Se purgó de nuevo con gas N_2 durante 10 min. La reacción se irradió a 180 °C de temperatura durante 30 min. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con DCM (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2x20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 25 mg de base libre de N-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]quinolin-5-amina.

RMN 1H : (base libre, CD_3OD): δ (ppm): 8,95 (s, 1H), 8,30 (m, 3H), 7,90 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 43. Preparación de los compuestos n.º 43, 43a y 43b

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(propan-2-il)piridin-4-il]amino]-N-[(2S)-1-hidroxibutan-2-il]piridin-3-carboxamida



5 Etapa 1: Síntesis de 2-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo

Una botella de tapón de rosca de 250 ml se cargó 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-piridina (5 g, 17,7 mmol), 2-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (4,0 g, 26,5 mmol), fosfato potásico tribásico (11,2 g, 53,1 mmol) y 1,4-dioxano (60 ml). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. A esto se le añadieron Pd₂dba₃ (811 mg, 0,88 mmol) y xantphos (1,02 g, 1,77 mmol) y se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 15 min. La masa de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. La reacción se controló por CLEM. La masa de reacción se enfrió a TA, se diluyó con DCM (20 ml), se filtró a través de un pequeño lecho de celite y se concentró a presión reducida para obtener el producto, el cual se purificó por cromatografía (eluyente: EtOAc al 30 % en hexano) para obtener el 2-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo puro (2,1 g).

15 Etapa 2: Síntesis de 2-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]piridin-3-carboxamida

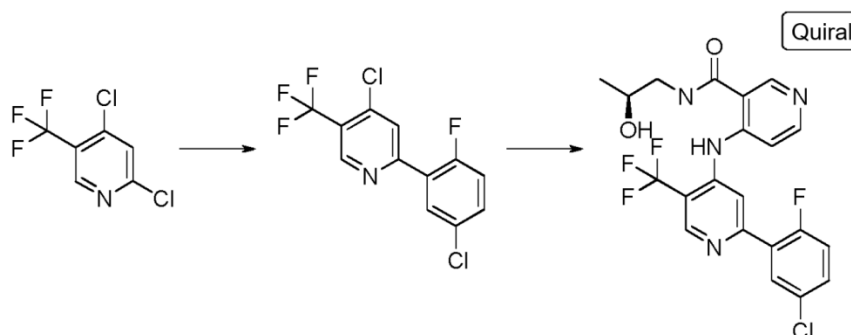
Una mezcla heterogénea de 2-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (1 g, 2,5 mmol) y (S)-2-aminobutan-1-ol se irradió por microondas a 120 °C durante 1 h. La masa de reacción se convirtió a una solución homogénea. La reacción se controló por CLEM y TLC. La masa de reacción se purificó por cromatografía usando combi ultrarrápida (eluyente: metanol al 5 % en DCM) para obtener 2-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-[(1S)-1-(hidroximetil) propil]piridin-3-carboxamida (500 mg).

Etapa 3: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(propan-2-il)piridin-4-il]amino]-N-[(2S)-1-hidroxibutan-2-il]piridin-3-carboxamida

A una solución de 2-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]piridin-3-carboxamida (500 mg, 1,09 mmol) en EtOAc (10 ml) y etanol (5 ml) se le añadió óxido de platino (90 mg 0,3 mmol) y se burbujeó con gas hidrógeno durante 3 h a TA. La reacción se controló por RMN ¹H y TLC. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para obtener el producto, el cual se purificó por cromatografía dos veces (eluyente: metanol al 3 % en DCM) para obtener 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(propan-2-il)piridin-4-il]amino]-N-[(2S)-1-hidroxibutan-2-il]piridin-3-carboxamida pura (50 mg). Este compuesto se convirtió en la sal HCl (46 mg). El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-2-aminobutan-1-ol en la Etapa 2.

30 **RMN ¹H**: (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 11,5 (s a, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 8,8 (s 1H,) 8,38 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,30 (d, 6H), 0,9 (t, 3H). **Ejemplo 44. Preparación de los compuestos n.º 44, 44a y 44b**

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: Síntesis de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(trifluorometil)piridina

Un matraz de fondo redondo de dos bocas (100 ml) se cargó con 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)piridina (2,16 g, 10 mmol), ácido (5-cloro-2-fluoro-fenil)borónico (1,04 g, 6,0 mmol), carbonato sódico (3,18 g, 30 mmol), 1,2-dimetoxi etano (20 ml) y agua (4 ml), se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. A esto se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (140 mg, 0,2 mmol), se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 90 °C durante 90 min. La reacción se controló por CLEM. La masa de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de un pequeño lecho de celite, y se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto, el cual se purificó por cromatografía (eluyente: hexano) para obtener 1,2 g de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(trifluorometil)piridina pura.

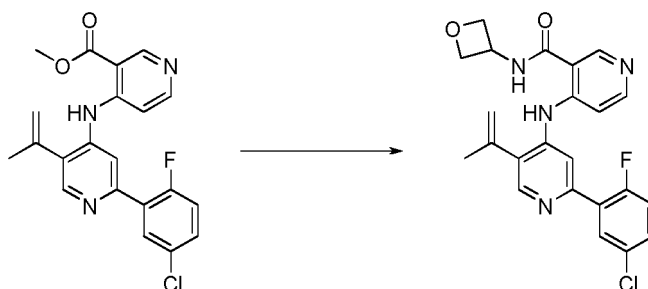
Etapa 2: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida

Una botella de tapón de rosca de 25 ml se cargó con 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(trifluorometil)piridina (500 mg, 1,60 mmol), (S)-2-amino-N-(2-hidroxipropil)benzamida (469 mg, 2,4 mmol), fosfato potásico tribásico (1,02 g, 4,89 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. A esto se le añadió Pd₂dba₃ (74 mg, 0,08 mmol) y xantphos (93 mg, 0,160 mmol) y se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 15 min. La masa de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. La reacción se controló por CLEM. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (20 ml), se filtró a través de un pequeño lecho de celite y se concentró a presión reducida para obtener el producto, el cual se purificó por cromatografía y con HPLC de fase inversa para obtener la 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida pura (50 mg). El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando la (R)-2-amino-N-(2-hidroxipropil)benzamida en esta etapa.

RMN ¹H: (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm): 8,86-8,84 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,0 (s, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,43-3,41 (m, 2H), 1,25 (d, 3H).

Ejemplo 45. Preparación del compuesto n.º 45

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]amino]-N-(oxetan-3-il)piridin-3-carboxamida

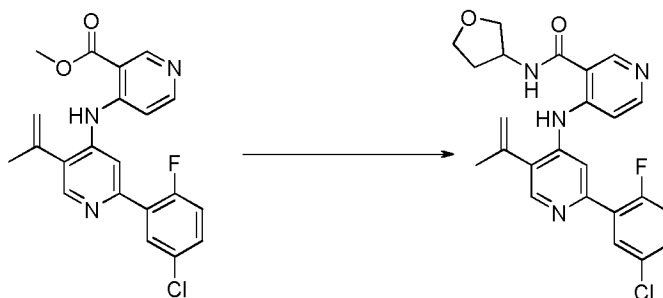


Una mezcla heterogénea de 2-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,25 mmol) y 3-oxetano amina (1 ml) se irradió por microondas a 120 °C durante 1 h. La masa de reacción se convirtió a una solución homogénea. La reacción se controló por CLEM y TLC. La masa de reacción se purificó por cromatografía usando combi ultrarrápida (eluyente: metanol al 5 % en DCM) para obtener el producto, el cual se trituro con EtOAc para obtener 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]amino]-N-(oxetan-3-il)piridin-3-carboxamida pura (35 mg).

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 10,3 (s, 1H), 9,47 (d, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 4,6 (m, 2H), 2,0 (s, 3H).

Ejemplo 46. Preparación de los compuestos n.º 46, 46a y 46b

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]amino]-N-(oxolan-3-il)piridin-3-carboxamida

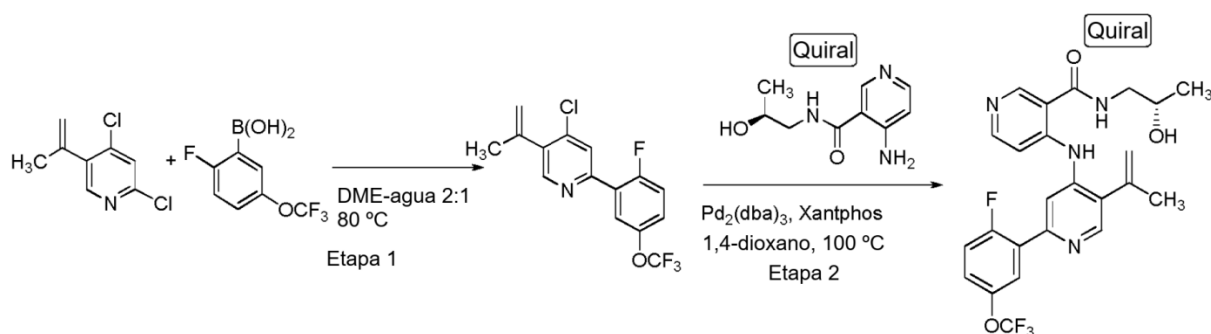


Una mezcla heterogénea de 2-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (250 mg, 0,62 mmol) y tetrahidrofurano-3-amina se irradió por microondas a 120 °C durante 1 h. La masa de reacción se convirtió a una solución homogénea. La reacción se controló por CLEM y TLC. La masa de reacción se purificó por cromatografía usando combi ultrarrápida (eluyente: metanol al 5 % en DCM) para obtener el producto, el cual se trituró con EtOAc para obtener 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]amino]-N-(oxolan-3-il)piridin-3-carboxamida pura (17 mg) como un racemato. La HPLC quiral resolverá los enantiómeros en las formas individuales (R) y (S).

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 10,3 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 5,2 (s, 1H), 4,46 (s a, 1H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,0 (s, 3H), 1,9 (m, 1H).

Ejemplo 47. Preparación de los compuestos n.º 47, 47a y 47b

Síntesis de 4-({2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il}amino)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: Síntesis de 4-cloro-2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-5-isopropenil-piridina

Una botella de tapón de rosca de 100 ml se cargó con 2,4-dicloro-5-isopropenil-piridina (800 mg, 4,26 mmol), ácido [4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]borónico (606 mg, 3,1 mmol) y carbonato sódico (1,3 g, 12,8 mmol) en una mezcla de DME (5 ml) y agua (2,5 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (147 mg, 0,21 mmol) y se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante otros 10 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 3 h. La reacción se controló por CLEM. Después, la mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto, el cual se purificó por cromatografía para obtener 4-cloro-2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-5-isopropenil-piridina (250 mg) en forma de un aceite.

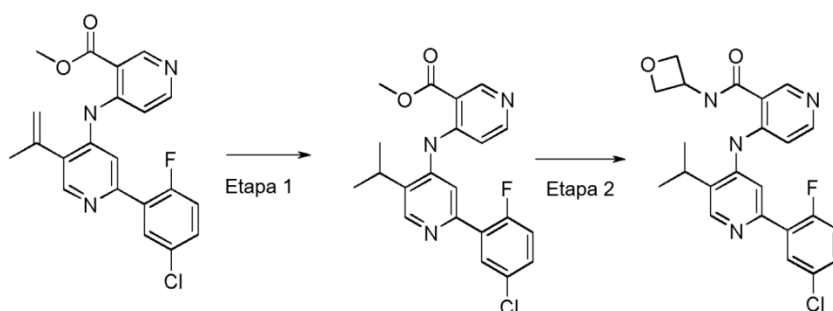
Etapa 2: Síntesis de 4-({2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il}amino)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida

Una botella de tapón de rosca de 25 ml se cargó con 4-cloro-2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-5-isopropenilpiridina (250 mg, 0,84 mmol), 4-amino-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida (180 mg, 0,92 mmol), K₃PO₄ (356 mg, 1,7 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después, se añadieron Xantphos (73 mg, 0,13 mmol) y Pd₂(dba)₃ (77 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante una noche. La formación del producto se confirmó por CLEM. La mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite y se extrajo con EtOAc (2x50 ml) y se concentró a presión reducida para obtener el producto que se purificó con HPLC de fase inversa para obtener 4-({2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il}amino)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida como una base libre (15 mg). El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-2-aminobutan-1-ol en esta etapa.

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 10,42 (s a, 1H), 8,86 (m, 2H), 8,5 (s, 1H), 8,4 (d, 2H), 8,0 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,78 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,07 (d, 3H).

Ejemplo 48. Preparación del compuesto n.º 48

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(propan-2-il)piridin-4-il]amino]-N-(oxetan-3-il)piridin-3-carboxamida



Etapa 1: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo

A una solución de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (398 mg, 1,0 mmol) en EtOAc (10 ml) y etanol (5 ml) se le añadió óxido de platino (60 mg, 0,2 mmol) y se burbujeó con gas hidrógeno durante 3 h a TA. La reacción se controló por RMN ^1H y TLC. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para obtener el producto, el cual se purificó por cromatografía (MeOH al 5 % en DCM) para obtener 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (180 mg).

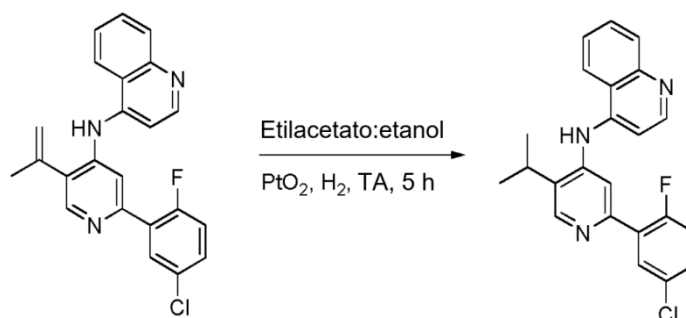
Etapa 2: Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(propan-2-il)piridin-4-il]amino]-N-(oxetan-3-il)piridin-3-carboxamida

Una mezcla heterogénea de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (180 mg, 0,45 mmol) y 3-oxitana amina (1 ml) se irradió por microondas a 120 °C durante 1 h. La masa de reacción se convirtió a una solución homogénea. La reacción se controló por CLEM y TLC. La masa de reacción se purificó por cromatografía (eluyente: MeOH al 5 % en DCM) para obtener el producto, el cual se trituró con EtOAc para obtener 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(propan-2-il)piridin-4-il] amino]-N-(oxetan-3-il)piridin-3-carboxamida (10 mg).

RMN ^1H : (400 MHz, DMSO- D_6): δ (ppm): 10,5 (s, 1H), 9,47 (d, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,8 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 3,10 (m, 1H), 1,24 (d, 6H).

Ejemplo 49. Preparación del compuesto n.º 49

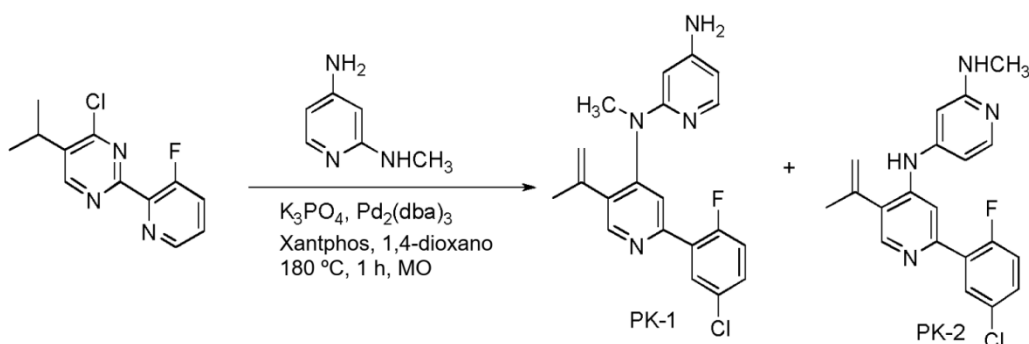
Síntesis de N-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(propan-2-il)piridin-4-il]quinolin-4-amina



Se disolvió N-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]quinolin-4-amina (100 mg, 0,257 mmol) en EtOAc:EtOH (10 ml) y se purgó con gas N_2 durante 10 min. Se añadió PtO_2 (20 mg) y la mezcla se purgó ahora con gas H_2 durante 10 min. La reacción se agitó a TA durante 5 h. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, el PtO_2 se retiró por filtración y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando MeOH:DCM para obtener 70 mg de base libre de N-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropil-4-piridil]quinolin-4-amina.

RMN ^1H : (base libre, CD_3OD): δ (ppm): 8,65 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,45 (m, 1H), 1,19 (m, 6H). **Ejemplo 50. Preparación del compuesto n.º 50**

Síntesis de 2-N-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]-2-N-metilpiridin-2,4-diamina

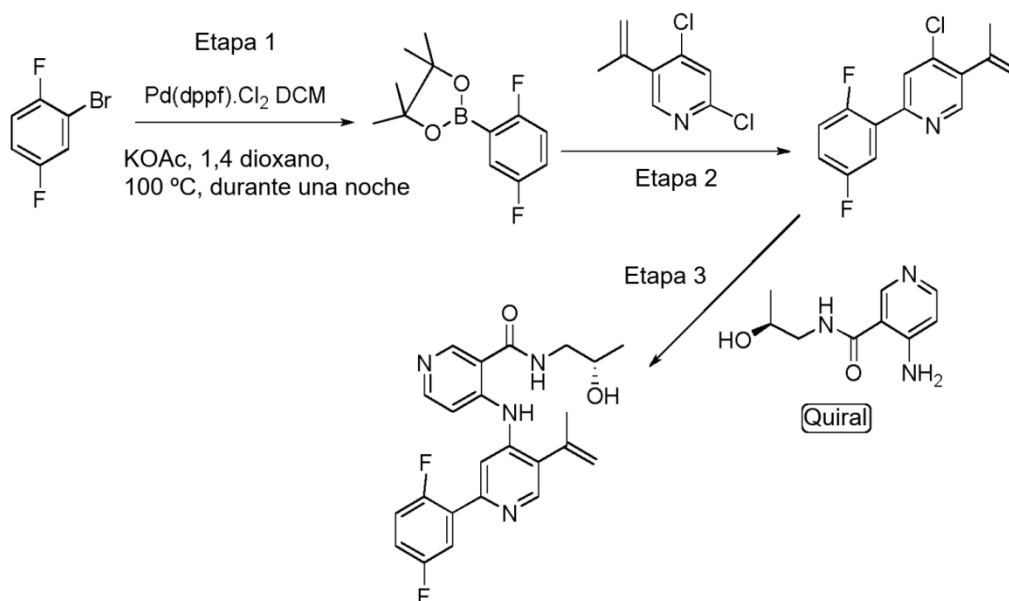


Se purgó con gas nitrógeno en una mezcla de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-piridina (300 mg, 1,06 mmol), N-2-metilpiridin-2,4-diamina (157 mg, 1,27 mmol) y fosfato potásico (tribásico) (449 mg, 2,12 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) durante 15 min. Después, se añadieron tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (97 mg, 0,12 mmol) y Xantphos (92 mg, 0,16 mmol) a la mezcla de reacción. Se purgó con gas nitrógeno a través de la misma durante otros 5 min. La mezcla de reacción se irradió por microondas a 180 °C durante 1 h. La reacción se controló por TLC y CLEM. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con agua (25 ml), y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por purificación de fase inversa para conseguir N-2-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]-N-2-metil-piridin-2,4-diamina (Pico 1) en forma de un semisólido (26 mg) y N-4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-isopropenil-4-piridil]-N-2-metil-piridin-2,4-diamina (Pico 2) (44 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 8,59 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,70 (m, 3H), 5,15 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

Ejemplo 51. Preparación de los compuestos n.º 51, 51a y 51b

Síntesis de 4-[[2-(2,5-difluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]amino]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: Síntesis de 2-(2,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Una botella de tapón de rosca de 250 ml se cargó con 2-bromo-1,4-difluoro-benceno (1,0 g, 5,18 mmol), bis(pinacolato)diboroncarbonato y acetato potásico (1,52 g, 15,54 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Después, se añadió Pd(dppf)Cl₂.DCM (634 mg, 0,77 mmol), y la mezcla se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante otros 10 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante una noche. La reacción se controló por TLC y CLEM. La mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml) y se lavó con agua (2x50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto, el cual se purificó por cromatografía para obtener 2-(2,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (500 mg) en forma de un semisólido.

Etapa 2: Síntesis de 4-chloro-2-(2,5-difluorofenil)-5-isopropenil-piridina

Una botella de tapón de rosca de 100 ml se cargó con 2,4-dicloro-5-isopropenil-piridina (1,5 g, 7,97 mmol) y a esto se

le añadieron 2-(2,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,29 mg, 9,57 mmol) y carbonato sódico (2,53 g, 23,91 mmol) en una mezcla de DME (15 ml) y agua (7 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Después, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (279 mg, 0,398 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante otros 10 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 3 h. La reacción se controló por TLC y CLEM. Después, la mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (4x150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2x150 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto, el cual se purificó con cromatografía combiflash para obtener 4-cloro-2-(2,5-difluoro fenil)-5-isopropenil-piridina (1,0 g) en forma de un semisólido.

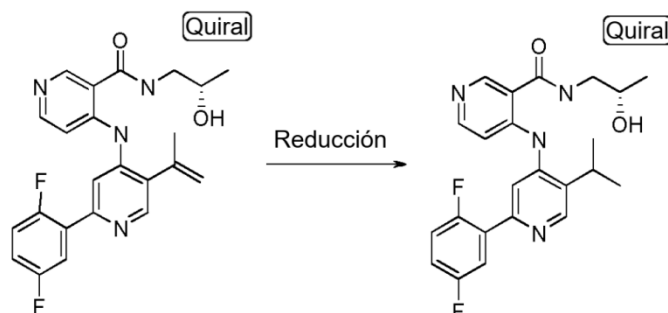
Etapa 3: Síntesis de 4-[[2-(2,5-difluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida

Un vial de microondas de 30 ml se cargó con 4-cloro-2-(2,5-difluorofenil)-5-isopropenil-piridina (500 mg, 1,886 mmol), 4-amino-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida (400 mg, 2,07 mmol), K_3PO_4 (797 mg, 3,76 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Después, se añadieron Xantphos (163 mg, 0,28 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (172 mg, 0,188 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante un adicional de 10 min. La mezcla resultante se calentó a 140 °C en un microondas. La formación del producto se confirmó por TLC y CLEM. La mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite, se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (2x100 ml) y se lavó con agua (2x50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener el producto que se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 4-[[2-(2,5-difluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida como la base libre (70 mg). El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando el reactivo enantiomérico (R) en esta etapa.

RMN ^1H : (400 MHz, DMSO- D_6): δ (ppm): 10,45 (s a, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,78 (d, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,12 (d, 3H).

Ejemplo 52. Preparación de los compuestos n.º 52, 52a y 52b

Síntesis de 4-[[2-(2,5-difluorofenil)-5-(propan-2-il)piridin-4-il]amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida

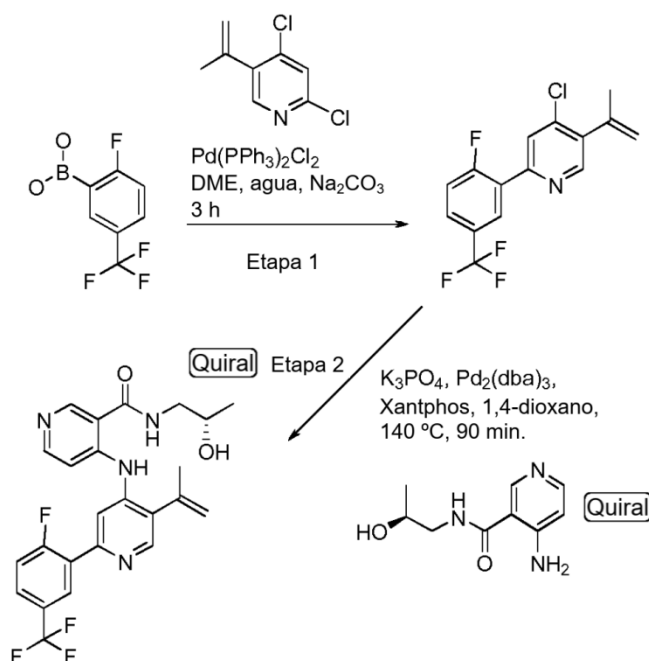


A una solución de 4-[[2-(2,5-difluorofenil)-5-isopropenil-4-piridil]amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida (50 mg, 0,117 mmol) en EtOAc (5 ml) y etanol (5 ml) se le añadió óxido de platino (20 mg, 0,2 mmol) y se burbujeó con gas hidrógeno durante 4 h a TA. La reacción se controló por RMN ^1H y TLC. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para obtener el producto, el cual se purificó por cromatografía (MeOH al 5 % en DCM) para obtener 4-[[2-(2,5-difluorofenil)-5-isopropil-4-piridil]amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida (20 mg). El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-2-aminobutan-1-ol en esta etapa.

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 10,39 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,98 (s a, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 1,40 (d, 6H), 1,21 (d, 3H).

Ejemplo 53. Preparación de los compuestos n.º 53, 53a y 53b

Síntesis de 4-[[2-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: Síntesis de 4-cloro-2-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-isopropenil-piridina

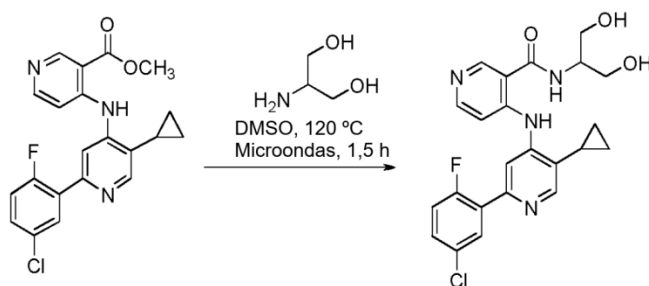
Una botella de tapón de rosca de 100 ml se cargó con 2,4-dicloro-5-isopropenil-piridina (1,0 g, 5,31 mmol), ácido [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]borónico (1,65 g, 7,97 mmol) y carbonato sódico (1,68 g, 15,93 mmol) en una mezcla de DME (10 ml) y agua (5 ml), y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Después, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (186 mg, 0,265 mmol) y se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante otros 10 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 3 h. La reacción se controló por TLC y CLEM. Después, la mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2x150 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto que se purificó por cromatografía para obtener 4-cloro-2-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-isopropenil-piridina (500 mg) en forma de un semisólido. Etapa 2: Síntesis de 4-((2-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)amino)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida

Un vial de microondas de 30 ml se cargó con 4-cloro-2-[2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil]-5-isopropenil-piridina (500 mg, 1,58 mmol) y 4-amino-N-[(2S)-2-hidroxi propil]piridin-3-carboxamida (340 mg, 1,74 mmol) y K_3PO_4 (669 mg, 3,16 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Después, se añadieron Xantphos (137 mg, 0,237 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (144 mg, 0,158 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante un adicional de 10 min. La mezcla resultante se calentó a 140 °C por microondas. La formación del producto se confirmó por TLC y CLEM. Después, la mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite y se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (2x100 ml) y se lavó con agua (2x50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto que se purificó por HPLC para obtener 4-((2-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)amino)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-3-carboxamida en forma de la base libre (30 mg). El enantiómero (R) puede sintetizarse utilizando (R)-2-aminobutan-1-ol en esta etapa.

RMN ^1H : (400 MHz, DMSO- D_6): δ (ppm): 10,45 (s a, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,82 (s a, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,78 (d, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,12 (d, 3H).

Ejemplo 54. Preparación del compuesto n.º 54

Síntesis de 4-[[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclopropilpiridin-4-il]amino]-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)piridin-3-carboxamida



Se disolvieron 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-ciclopropil-4-piridil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,251 mmol) y 2-aminopropano-1,3-diol (92 mg, 1,00 mmol) en 1 ml de DMSO y se calentó a 120 °C en un microondas durante 1,5 h. La formación del producto se confirmó por CLEM. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y el precipitado resultante se filtró y se secó. Este producto en bruto se purificó por cromatografía para obtener 20 mg de 4-[[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-ciclopropil-4-piridil]amino]-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]piridin-3-carboxamida.

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 10,78 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55-7,42 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 4,70 (t, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,05 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).

10 Ejemplo P1. Preparación de los compuestos n.º 2.1 a 2.35

Los compuestos n.º 2.1 a 2.35 pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos presentados en el presente documento usando materiales de partida y reactivos apropiadamente funcionalizados.

Ejemplo B1: Inhibición p-SMAD2

15 Los compuestos se seleccionaron para determinar la inhibición de p-SMAD2, usando análisis Western Blot, usando el siguiente protocolo. El día 1, se sembraron células MDA-MB-231 a 150.000 células/pocillo en una placa de 12 pocillos usando DMEM más antibióticos (Pen/Strepto) más FBS al 10 %. El día 2, el medio se cambió a una versión sin suero (DMEM más Ab) y se dejó durante una noche. El día 3, las células se trataron con los compuestos durante 30 min (tratamiento previo) a dos concentraciones de 0,1 µM y 0,5 µM (preparadas con medio sin suero). Después, se añadió TGFβ hasta una concentración final de 2 ng/ml durante 1,5 h.

20 Análisis Western Blot: Se añadieron tampón de lisis más proteasas e inhibidores de fosfatación a las células (100 µl), luego se recogieron las células con un raspador de células y se colocaron en un tubo Eppendorf. La muestra se soncó durante 3 min, después se centrifugó durante 15 min a 13.000 rpm a 4 °C. Las proteínas se cuantificaron con el BCA Protein Assay Kit (Pierce, n.º 23225), y se usó electroforesis SDS-PAGE con gel de acrilamida al 10% para separar las muestras (20 µg de proteína cargada). Las proteínas se transfirieron a una membrana de PDVF durante la noche a 50 mA y 4 °C, después se bloqueó la membrana con una solución de leche al 5 % durante 1 h. Se añadió el anticuerpo primario (p-SMAD2, señalización celular n.º 3108; SMAD2, señalización celular n.º 3103; o β-actina, Sigma n.º A5441) a 4 °C durante la noche, o durante 2 h a TA. La membrana se lavó con TBS-TWEEN® (0,1 %) tres veces durante 10 min. El segundo anticuerpo se añadió durante 1 h a temperatura ambiente y después la membrana se lavó de nuevo con TBS-TWEEN® (0,1 %) durante 10 min. El desarrollo de la señal se realizó usando un sustrato de transferencia Western ECL (Pierce n.º 32106), y la imagen se adquirió usando Gel Logic 6000 Pro. La cuantificación se realizó utilizando el software ImageJ, y el % de inhibición promedio se obtuvo y se presentó en la Tabla B1.

Tabla B1. Inhibición de p-SMAD (las muestras se procesan por triplicado)

Número de compuesto	Inhibición promedio de p-SMAD2 a 0,1 µM (% Inh)	Inhibición promedio de p-SMAD2 a 0,5 µM (% Inh)
CE-1	15,67	17,00
1a	31,33	64,33
2a	26,33	77,67
3a	45,67	78,00
4a	72,67	99,67
5a	14,33	41,33
6a	53,67	98,33
7a	74,33	99,33
7b	36,33	78,67
8	58,67	94,33
9	6,00	12,67
10a	0	64,33
11a	44,67	96,00
12a	64,33	93,00
13a	59,00	93,67
14	45,00	92,33
15	80,33	97,33
16a	58,33	88,00
17a	25,33	81,67

(continuación)

Número de compuesto	Inhibición promedio de p-SMAD2 a 0,1 μ M (% Inh)	Inhibición promedio de p-SMAD2 a 0,5 μ M (% Inh)
18	31,33	82,67
19	74,67	93,00
20a	0	3,67
21a	4,67	7,67
22	50,00	93,67
23a	46,33	93,67
24a	17,00	68,33
25a	15,33	18,67
25b	14,33	12,67
26	64,00	89,00
27	29,33	81,33
28	2,33	51,33
29	58,00	67,67
30	59,67	70,33

Ejemplo B2: Ensayo de quinasa *in vitro* - Inhibición de ALK1/2/3/4/5/6 quinasas

Los compuestos fueron seleccionados en un ensayo de quinasa *in vitro* contra varios miembros de la familia TGF β de Ser/Thr quinasas. Las quinasas probadas fueron ALK1 (ACVRL1), ALK2 (ACVR1), ALK3 (BMPR1A), ALK4 (ACVR1B), ALK5 (TGFB1) y ALK6 (BMPR1B). Se emplearon las condiciones y técnicas de prueba de quinasa convencionales. Para cada caso, se prepararon pares específicos de quinasa/sustrato junto con cofactores requeridos en tampón de reacción. Los compuestos se llevaron a la reacción, seguido 15-20 minutos después de la adición de una mezcla de ATP y 33 P ATP a una concentración final de 10 μ M. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 120 minutos, seguido de la detección de las reacciones en papel de filtro de intercambio iónico P81. El fosfato no unido se retiró mediante lavado exhaustivo de filtros en ácido fosfórico al 0,75 %. Los datos de la actividad quinasa se expresaron como el porcentaje de la actividad quinasa restante en las muestras de prueba en comparación con el vehículo. Los valores de IC_{50} se generaron a partir de los valores de actividad realizados a múltiples concentraciones y los resultados se presentan en la Tabla B2.

Tabla B2. Ensayo de quinasa *in vitro*

Numero de compuesto	Inhibición de ALK1 (IC_{50} μ M)	Inhibición de ALK2 (IC_{50} μ M)	Inhibición de ALK3 (IC_{50} μ M)	Inhibición de ALK4 (IC_{50} μ M)	Inhibición de ALK5 (IC_{50} μ M)	Inhibición de ALK6 (IC_{50} μ M)
CE-1	>100	>100	>100	>100	>100	>100
1a	>100	>100	>100	93,2	0,25	>100
2a	10	>100	>100	0,0325	0,0204	>100
3a	8,41	>100	>100	0,0315	0,0452	>100
4a	3,44	10,6	>100	0,0424	0,0281	-
6a	5,01	10,4	>100	0,0086	0,0157	-
7a	6,57	10,9	>100	0,0130	0,0162	-
7b	16,50	>100	>100	0,1710	0,0539	>100
8	>100	>100	>100	0,5020	0,0992	-
11a	6,75	>100	>100	0,0868	0,0335	-
12a	1,53	9,97	>100	0,0304	0,0175	-
13a	9,12	>100	>100	0,0235	0,0715	-
14	5,85	>100	>100	0,0451	0,0239	-
15	4,59	11,4	15,4	0,0117	0,0155	-
16a	7,3	>1000	>1000	0,1140	0,0422	>1000
17a	4,67	>1000	>1000	0,0401	0,0508	>1000
18	6,92	>1000	>1000	0,1050	0,0345	>1000
19	2,13	>1000	>1000	0,0110	0,0068	>1000
20a	>100	>1000	>1000	>1000	>100	>1000

(continuación)

Numero de compuesto	Inhibición de ALK1 (IC ₅₀ µM)	Inhibición de ALK2 (IC ₅₀ µM)	Inhibición de ALK3 (IC ₅₀ µM)	Inhibición de ALK4 (IC ₅₀ µM)	Inhibición de ALK5 (IC ₅₀ µM)	Inhibición de ALK6 (IC ₅₀ µM)
21a	>100	>1000	>1000	>1000	>100	>1000
22	7,29	>1000	>1000	0,0567	0,0247	>1000
23a	5,67	>100	>100	0,0331	0,0169	>100
24a	>100	>100	>100	0,2300	0,0653	>100
25a	>100	>100	>100	>100	2,8000	>100
25b	>100	>100	>100	5,02	0,9880	>100
26	5,20	>100	>100	0,0115	0,0103	>100
27	13,10	>100	>100	0,0402	0,0281	>100
28	>100	>1000	>1000	1,1000	0,5510	>1000
29	8,20	60,60	>10	0,0105	0,0164	15,30
30	5,90	73,00	>10	0,0237	0,0264	13,50
31	>10	>10	>10	0,0048	0,0105	>10
32	2,54	5,84	3,33	0,0027	0,0061	>10
33	>10	>10	>10	0,0896	0,0788	>10
34	>10	>10	>10	0,1490	0,0773	>10
35	1,94	5,45	8,71	0,0037	0,0082	9,62
36	3,7	8,93	>10	0,0037	0,0177	>10

Ejemplo B3: Farmacocinética y biodisponibilidad de compuestos

La farmacocinética y biodisponibilidad de los compuestos en ratones macho se determinaron después de una dosis única, administrada por vía intravenosa (2 mg/kg) o bien oral (10 mg/kg). Los compuestos se formularon a 1 mg/ml en PEG-400 al 50 % o HPβCD al 20 %. Los parámetros se generaron usando el análisis no compartimental WinNonlin sin ponderación, y se presentan en las Tablas B3a y B3b.

5

Tabla B3a. Administración intravenosa, 2 mg/kg, n=3 ratones/punto de tiempo.

N.º de Compuesto	C _{máx} (µM)	AUC _{último} (µM*h)	Terminal t _{1/2} (h)	CL (l/h/kg)	V (l/kg)
2a	0,544	1,19	1,80	1,60	4,14
3a	0,602	2,56	3,86	0,77	1,29
8	1,24	0,709	1,68	6,15	14,9
11a	3,61	3,15	1,02	1,48	2,17
12a	2,15	3,69	1,63	1,19	2,80
13a	1,42	1,56	2,09	1,24	3,72
14	3,01	1,57	0,987	2,71	3,86
16a	3,40	4,41	0,655	1,02	0,967
19	0,52	1,19	6,12	2,39	21,1
22	2,46	3,77	1,53	1,10	2,43
23a	2,56	1,11	0,607	3,96	3,47
26	3,00	1,76	1,62	2,66	6,21

Tabla B3b. Administración oral, 10 mg/kg

N.º de Compuesto	C _{máx} (µM)	T _{máx} (h)	AUC _{último} (µM*h)	Terminal t _{1/2} (h)	Biodisponibilidad
2a	1,57	0,5	5,25	2,57	88 %
3a	1,65	0,25	10,5	3,85	82 %
8	1,06	0,25	1,31	1,26	36,9 %
11a	3,48	0,25	9,79	1,65	62,2 %
12a	4,28	0,5	14,5	1,72	78,3 %
13a	1,60	0,25	5,64	2,85	72,3 %

(continuación)

N.º de Compuesto	C _{máx} (µM)	T _{máx} (h)	AUC _{último} (µM*h)	Terminal t _{1/2} (h)	Biodisponibilidad
14	1,88	0,5	2,54	1,60	32,5 %
16a	3,42	0,5	7,50	2,36	34,1 %
19	0,198	1	0,927	4,19	15,5 %
22	7,07	0,5	16,2	2,09	86,6 %
23a	0,612	0,25	0,907	0,822	16,4 %
26	1,29	0,5	2,36	1,66	26,9 %

Las concentraciones plasmáticas y cerebrales de los compuestos a 0,5 y 1 h también se analizaron y se presentan en las Tablas B3c y B3d.

Tabla B3c. Concentraciones plasmáticas y cerebrales (ng/ml)

N.º de Compuesto	Tiempo (h)	IV (2 mg/kg)			PO (10 mg/kg)		
		Plasma	Cerebro	% de Cerebro	Plasma	Cerebro	% de Cerebro
2a	0,5	310	73,2	24	1570	202	13
	1	366	82,4	23	905	114	13
3a	0,5	432	173	40	1280	305	24
	1	365	168	46	1250	406	32

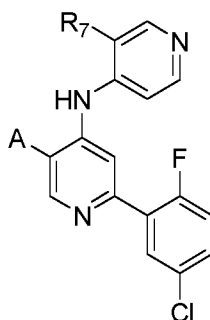
Tabla B3d. Concentraciones plasmáticas y cerebrales (µM).

N.º de Compuesto	Vía	Tiempo (h)	Concentración en cerebro (µM)	Concentración en plasma (µM)	% de plasma
16a	IV	0,5	0,048	3,04	1,58 %
		1	0,019	1,23	1,52 %
	PO	0,5	0,048	3,42	1,40 %
		1	0,025	1,69	1,50 %
19	IV	0,5	0,004	0,280	1,49 %
		1	0,003	0,183	1,80 %
	PO	0,5	BLQ	0,164	nd
		1	BLQ	0,198	nd
22	IV	0,5	0,007	1,69	0,41 %
		1	0,005	0,967	0,48 %
	PO	0,5	0,020	7,07	0,29 %
		1	0,015	3,53	0,43 %

- 5 Se entiende que los ejemplos y realizaciones anteriores descritos anteriormente son solo para fines ilustrativos y que se recomendarán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos a los expertos en la materia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Aa-1):

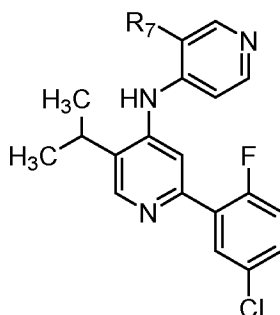


(Aa-1)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 A representa H, halógeno, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo, en la que el amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos; y
R₇ es alquilo opcionalmente sustituido.

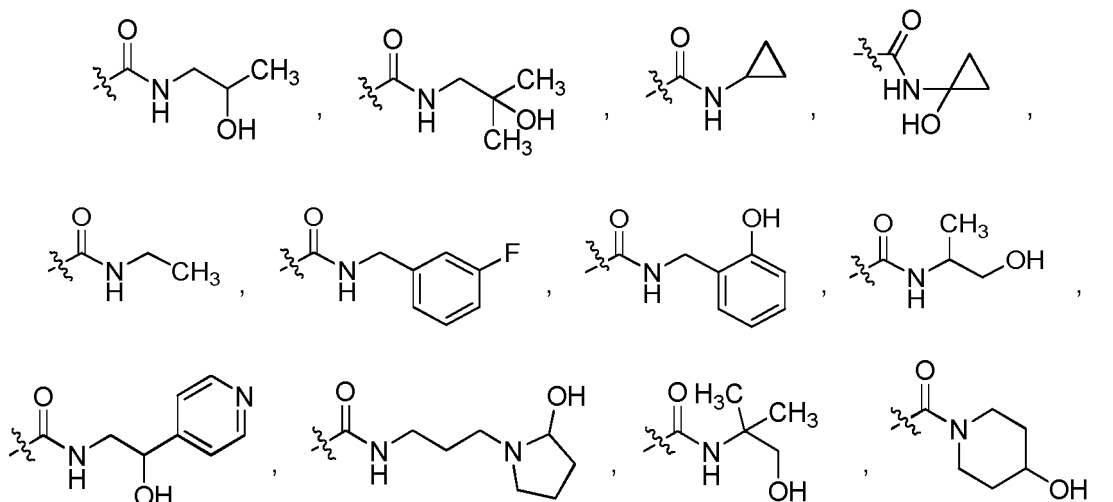
2. El compuesto de la reivindicación 1 el cual es un compuesto de fórmula (Aa-1b):

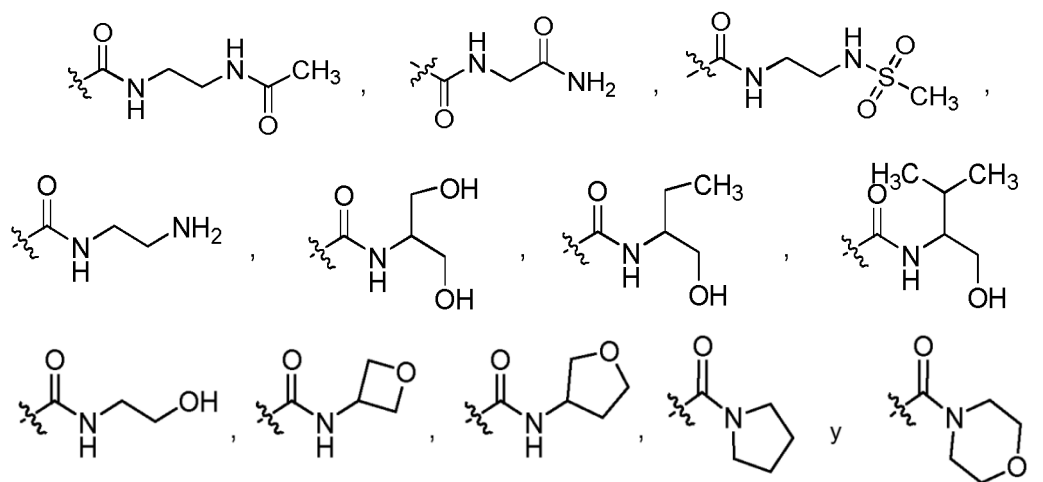


(Aa-1b)

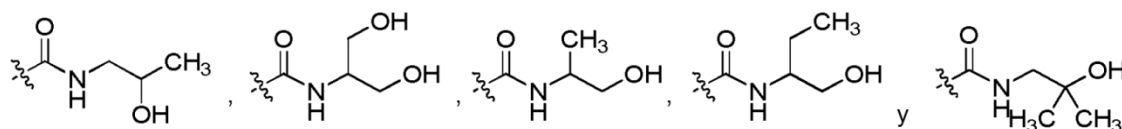
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en

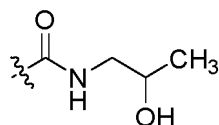




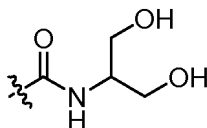
4. El compuesto o sal de la reivindicación 3, en el que **R₇** se selecciona entre el grupo que consiste en



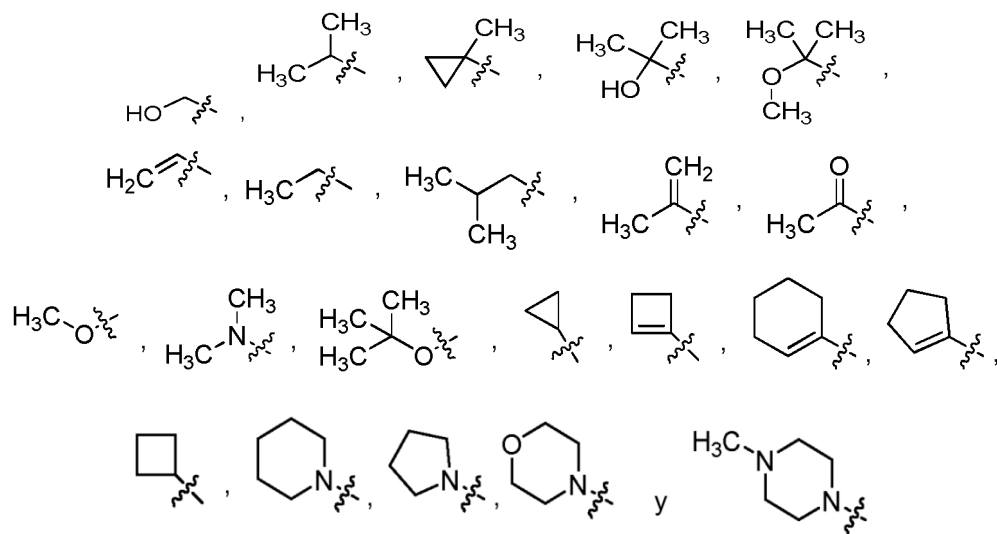
5. El compuesto o sal de la reivindicación 3, en el que **R₇** se selecciona entre el grupo que consiste en



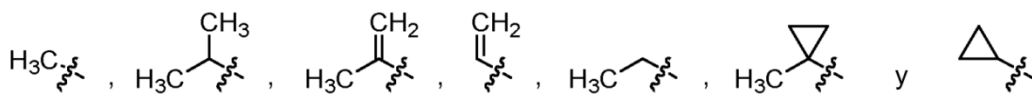
y



6. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que **A** se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, -CH₃, -NH₂, -CF₃,



7. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que **A** se selecciona entre el grupo que consiste en



8. El compuesto de la reivindicación 1, el cual se selecciona entre el grupo que consiste en:

4-(5-bromo-2-(5-cloro-2-fluorofenil)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 1-((4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)piridin-3-il)metilamino)propan-2-ol;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)piridin-3-il(4-hidroxiopiperidin-1-il)metanona;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-vinilpiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-etilpiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxipiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 N-(2-acetamidoetil)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)nicotinamida;
 N-(2-amino-2-oxoetil)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(dimetilamino)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(2-metoxipropan-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)nicotinamida;
 N-(2-aminoetil)-4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(1-hidroxiбутан-2-il)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-ciclopropilnicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclopropilpiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-4-ilamino)-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)piridin-3-il(pirrolidin-1-il)metanona;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)-N-(1-hidroxiбутан-2-il)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-([2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]amino)-N-(oxetan-3-il)piridin-3-carboxamida;
 4-([2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]amino)-N-(oxolan-3-il)piridin-3-carboxamida;
 4-([2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(propan-2-il)piridin-4-il]amino)-N-(oxetan-3-il)piridin-3-carboxamida;
 N4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)-N2-metilpiridin-2,4-diamina; y
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclopropilpiridin-4-ilamino)-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)nicotinamida,

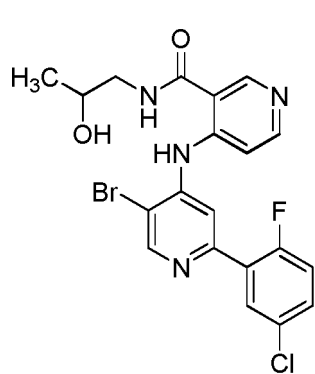
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de la reivindicación 1, el cual se selecciona entre el grupo que consiste en:

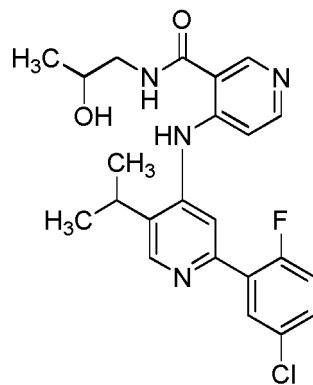
4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metilpiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metilpiridin-4-ilamino)-N-(3-hidroxiбутан-2-il)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoropiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-(5-terc-butoxi-2-(5-cloro-2-fluorofenil)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxipiridin-4-ilamino)-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclobutilpiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-morfolinopiridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(piperazin-1-il)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)piridin-3-il(morfolino)metanona;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)piridin-3-il(pirrolidin-1-il)metanona;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)piridin-3-il(morfolino)metanona;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)-N-(oxetan-3-il)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(trifluorometoxi)piridin-4-ilamino)-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(1-metilciclopropil)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(metilamino)piridin-4-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)nicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(metilamino)piridin-4-ilamino)-N-ciclopropilnicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclopropilpiridin-4-ilamino)-N-ciclopropilnicotinamida;
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(metilamino)piridin-4-ilamino)-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)nicotinamida;
 4-(5-amino-2-(5-cloro-2-fluorofenil)piridin-4-ilamino)-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)nicotinamida; y
 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metilpiridin-4-ilamino)-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)nicotinamida,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

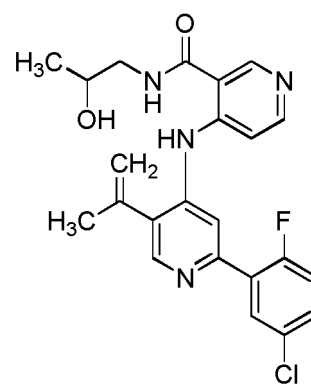
10. El compuesto de la reivindicación 1, el cual se selecciona entre el grupo que consiste en:



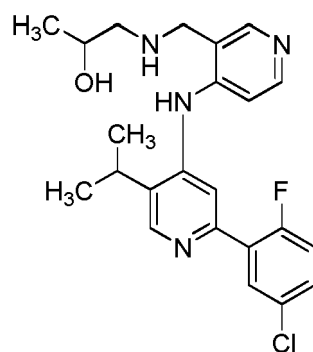
1
1a, 1b



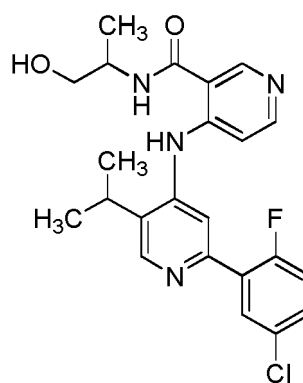
2
2a, 2b



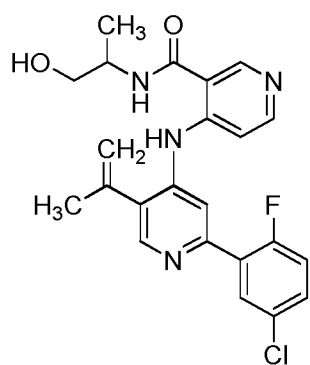
3
3a, 3b



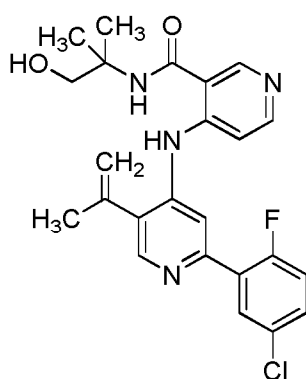
5
5a, 5b



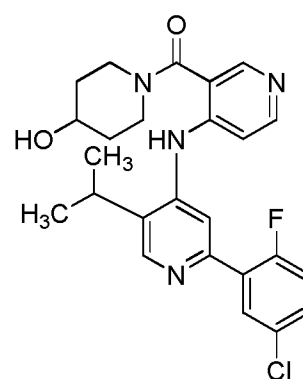
6
6a, 6b



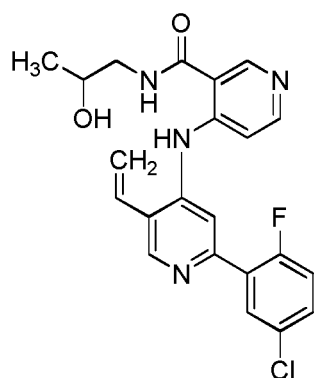
7
7a, 7b



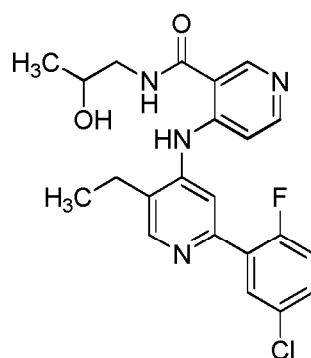
8



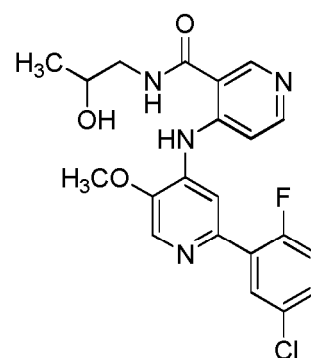
9



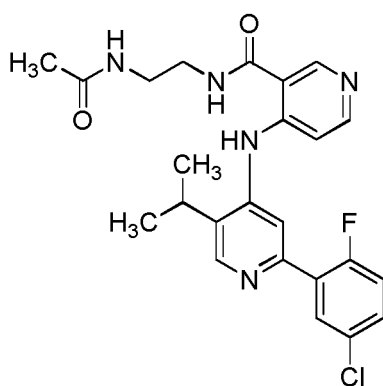
10
10a, 10b



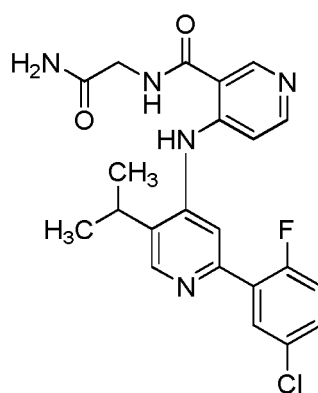
11
11a, 11b



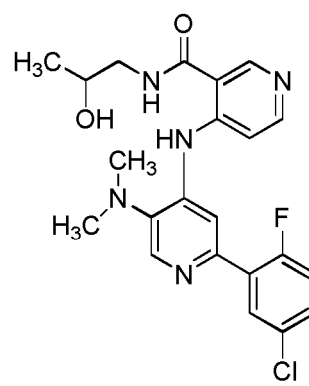
13
13a, 13b



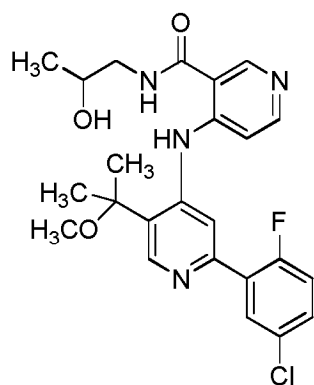
14



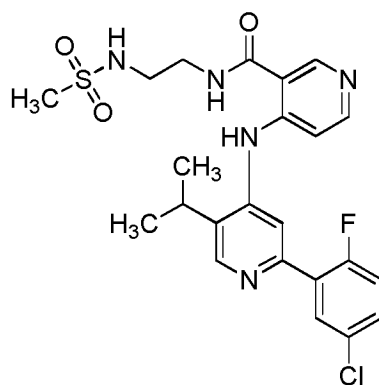
15



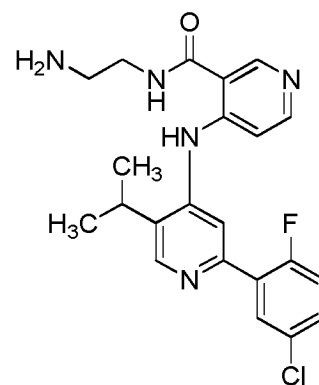
16
16a, 16b



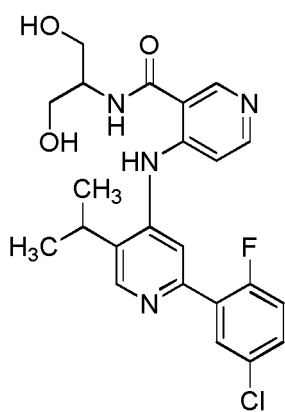
17
17a, 17b



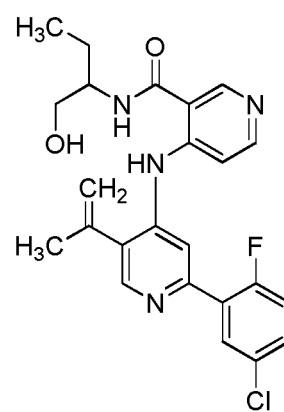
18



19

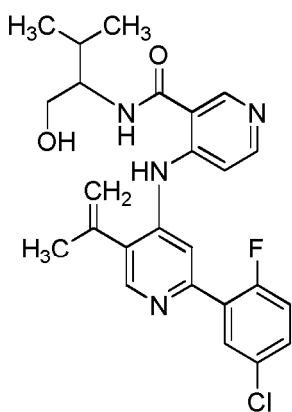


22



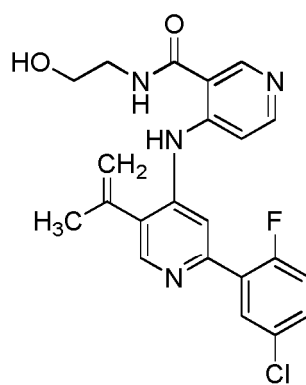
24

24a, 24b

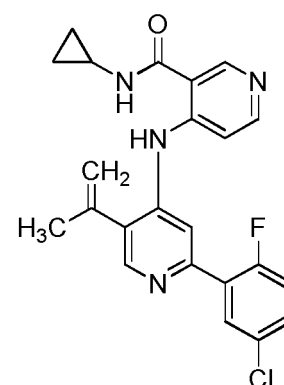


25

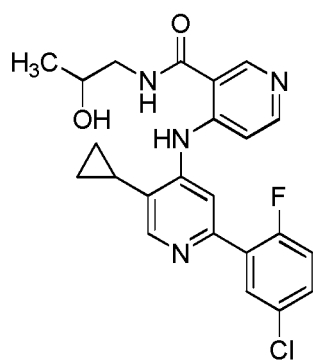
25a, 25b



26

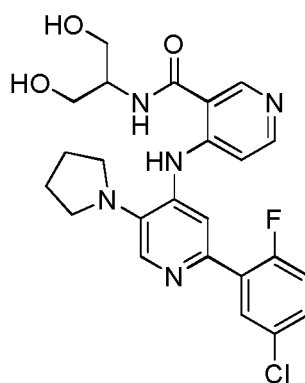


27

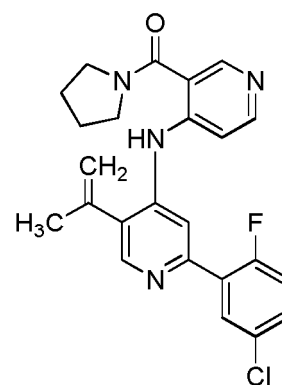


31

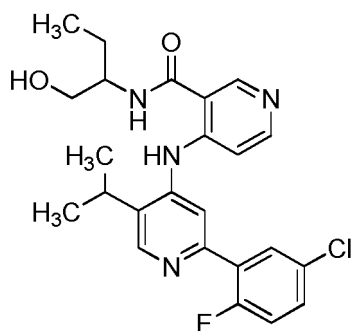
31a, 31b



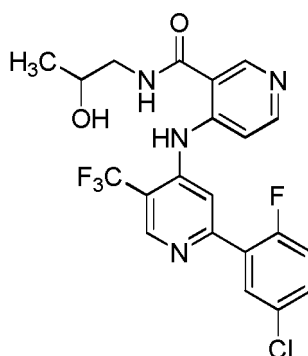
33



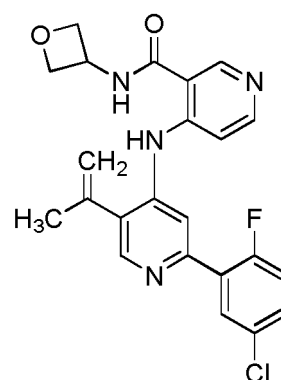
34



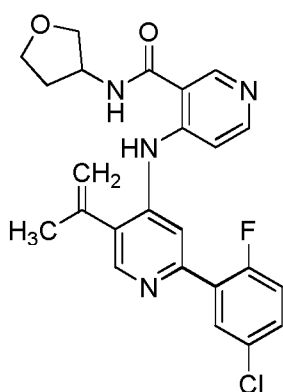
43
43a, 43b



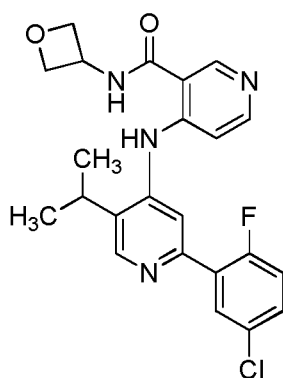
44
44a, 44b



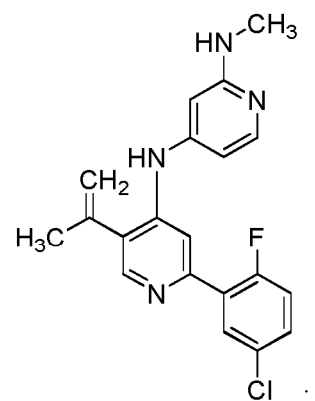
45



46
46a, 46b

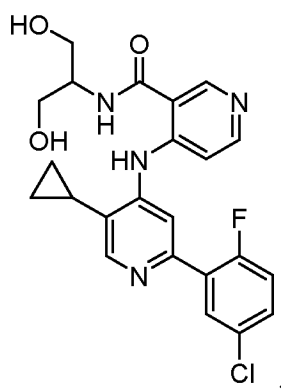


48



50 ;

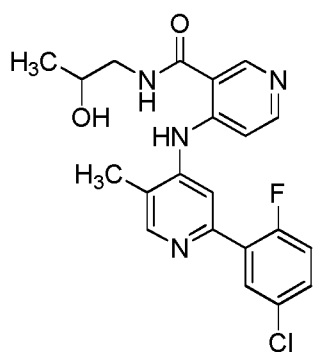
y



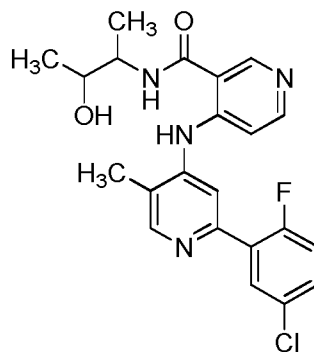
54 ,

en las que "a" y "b" representan estereoisómeros, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

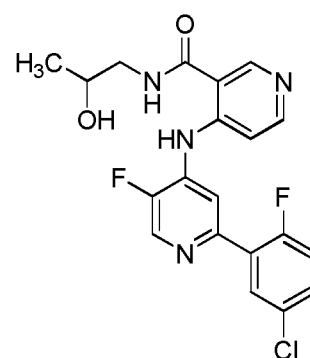
5 11. El compuesto de la reivindicación 1, el cual se selecciona entre el grupo que consiste en:



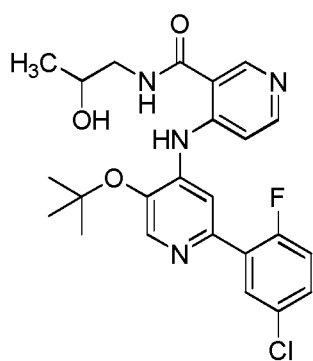
2.1
2.1a, 2.1b



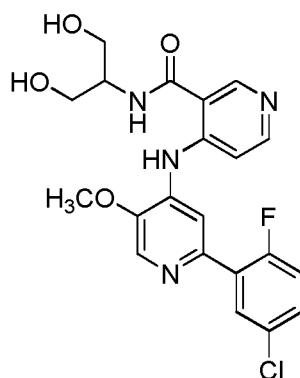
2.2
2.2a, 2.2b



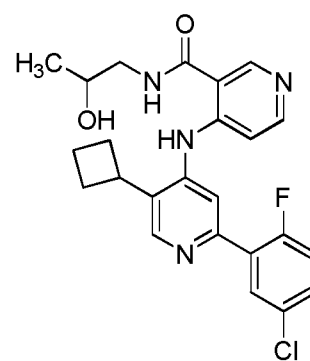
2.3
2.3a, 2.3b



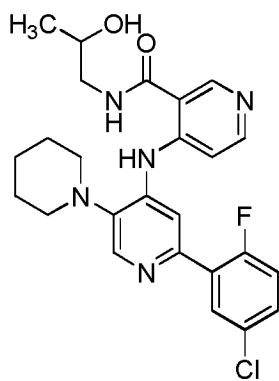
2.4
2.4a, 2.4b



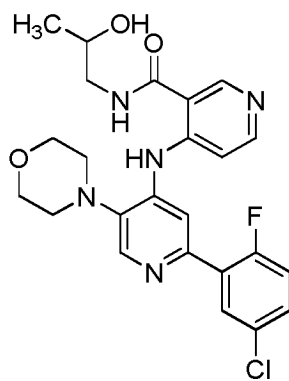
2.5



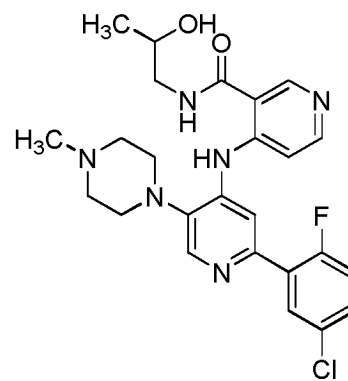
2.6
2.6a, 2.6b



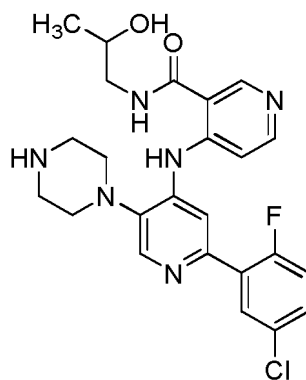
2.7
2.7a, 2.7b



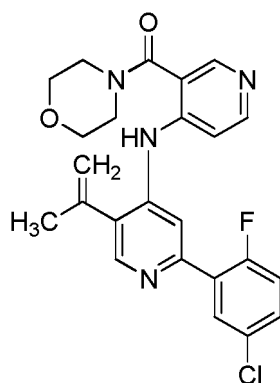
2.8
2.8a, 2.8b



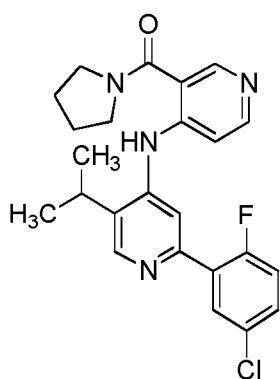
2.9
2.9a, 2.9b



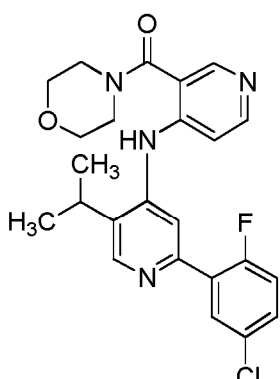
2.10
2.10a, 2.10b



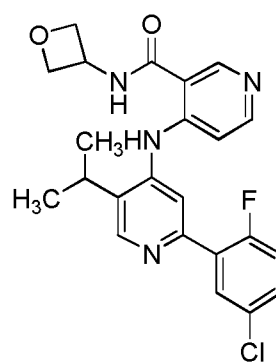
2.28



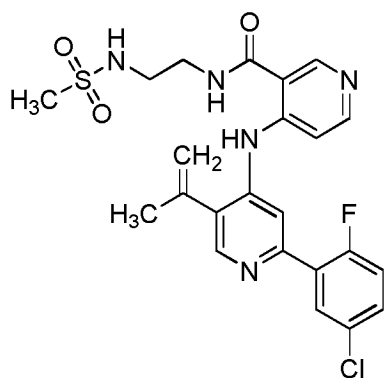
2.33



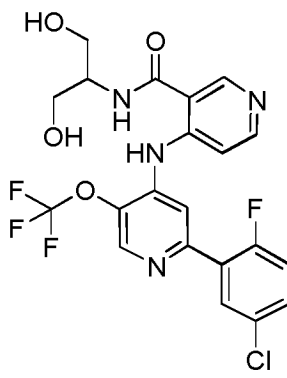
2.34



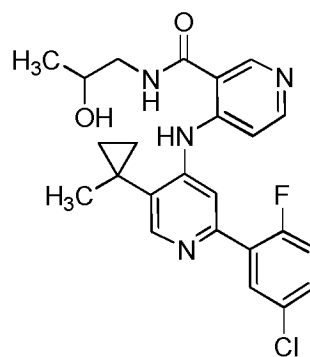
2.35



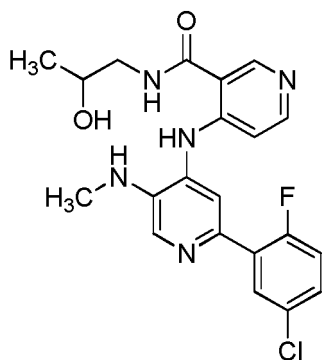
2.36



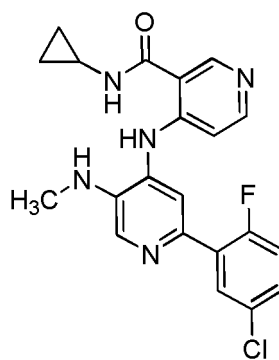
2.37



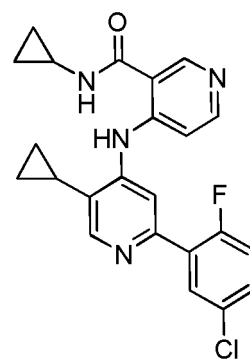
2.38
2.38a, 2.38b



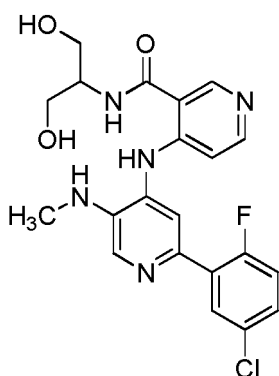
2.42
2.42a, 2.42b



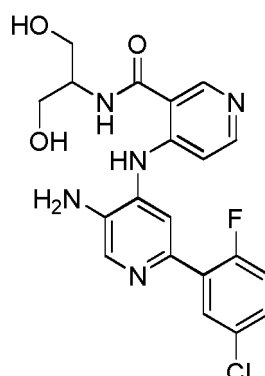
2.43



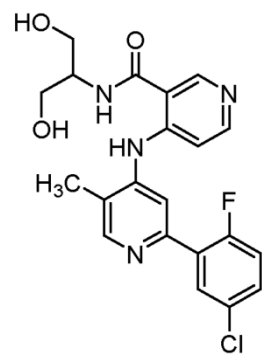
2.44



2.45



2.47

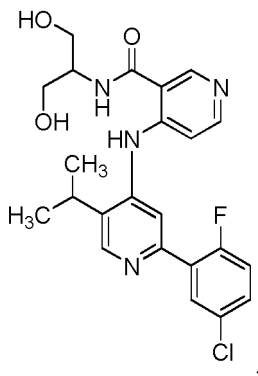


2.48

y

en las que "a" y "b" representan estereoisómeros, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 12. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)-N-(1,3-dihidroxi-propan-2-il) nicotinamida:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. La sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es sal clorhidrato.
- 10 14. La sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la reivindicación 12, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es sal clorhidrato.
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociados a una actividad excesiva del factor de crecimiento transformante beta (TGFβ), en el que la enfermedad o el trastorno es un cáncer.
17. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón y un cáncer de colon.
- 20 18. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el cáncer es un cáncer de mama, en el que el cáncer de mama se selecciona del grupo que consiste en un carcinoma de mama ER positivo, un carcinoma de mama ER negativo, un carcinoma ductal de mama primario, un adenocarcinoma mamario, un carcinoma ductal mamario ER positivo, un carcinoma ductal mamario ER negativo, un carcinoma ductal mamario HER2 positivo, un cáncer de mama HER2 positivo, un cáncer de mama luminal, un cáncer de mama triple negativo (TNBC) y un cáncer de mama no clasificado.
- 25 19. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el cáncer es un cáncer de mama triple negativo (TNBC), en el que el TNBC se selecciona del grupo que consiste en un TNBC de tipo basal, un TNBC mesenquimatoso, un TNBC inmunomodulador y un TNBC de receptor de andrógeno luminal.
20. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16-19, junto con

cirugía, radiación y/o quimioterapia.

21. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16-19, en combinación con una inmunoterapia contra el cáncer.

5 22. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la inmunoterapia contra el cáncer comprende una terapia seleccionada del grupo que consiste en terapia basada en células, una terapia de anticuerpos, una terapia de citocinas y una terapia con indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO).

10 23. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la inmunoterapia contra el cáncer comprende una terapia basada en células, en el que la terapia basada en células comprende una célula seleccionada del grupo que consiste en un linfocito citolítico natural, un linfocito citolítico activado por linfocina, un linfocito T citotóxico, un linfocito T regulador y un linfocito T dendrítico.

24. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la inmunoterapia contra el cáncer comprende una terapia basada en células, en el que la terapia basada en células comprende sipuleucel-T.

15 25. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la inmunoterapia contra el cáncer comprende una terapia de anticuerpos, en el que la terapia de anticuerpos comprende un anticuerpo para un receptor de superficie celular o una molécula de punto de control inmunitario.

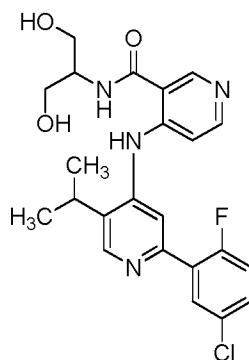
26. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que la terapia de anticuerpos comprende un anticuerpo para un receptor de superficie celular, en la que el receptor de la superficie celular se selecciona del grupo que consiste en el factor de crecimiento epidérmico y HER2.

20 27. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que la terapia de anticuerpos comprende un anticuerpo para un receptor de superficie celular, en la que el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en alemtuzumab, bevacizumab, brentuximab vedotina, cetuximab, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab tiuxetán, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab y trastuzumab.

25 28. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que la terapia de anticuerpos comprende un anticuerpo contra una molécula de punto de control inmunitario, en la que la molécula de punto de control inmunitario se selecciona del grupo que consiste en PD-1, PD-L1 y CTLA-4.

29. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la inmunoterapia contra el cáncer comprende una terapia de anticuerpos, y en la que el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en pidilizumab e ipilimumab.

30 30. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16-29, en la que el compuesto es 4-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-isopropilpiridin-4-ilamino)-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)nicotinamida:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 30, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es sal clorhidrato.