

COMPUESTOS DE NICOTINAMIDA SUSTITUIDA CON HETEROARILLO**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere, en general, a
5 compuestos de nicotinamida sustituida con heteroarilo que son
útiles como inhibidores de cinasa (también llamada cinasa),
que incluyen la modulación de IRAK-4. En la presente se
proporcionan compuestos de nicotinamida sustituida con
heteroarilo, composiciones que comprenden tales compuestos y
10 métodos de uso. La invención también se refiere a
composiciones farmacéuticas que contienen al menos un
compuesto de acuerdo con la invención, que es útil para el
tratamiento de condiciones relacionadas con la modulación de
cinasa y métodos para inhibir la actividad de cinasas, que
15 incluyen IRAK-4, en un mamífero.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los miembros de la familia de receptores Toll/IL-1
son reguladores importantes de la inflamación y la
resistencia del hospedero. La familia de receptores tipo
20 Toll (TLR, por sus siglas en inglés) reconoce patrones
moleculares que derivan de organismos infecciosos, que
incluyen bacterias, hongos, parásitos y virus (reseña en
Kawai, T. et al., *Nature Immunol.*, 11:373-384 (2010)). La
fijación del ligando al receptor induce la dimerización y el
25 reclutamiento de moléculas adaptadoras a una porción

citoplasmática conservada en el receptor denominado dominio del receptor de Toll/IL-1 (TIR). Excepto por TLR3, todos los TLR reclutan la molécula adaptadora MyD88. La familia del receptor IL-1 también contiene una porción TIR citoplasmática y recluta MyD88 luego de la fijación del ligando (reseña en
5 Sims, J.E. et al., *Nature Rev. Immunol.*, 10:89-102 (2010)).

Los miembros de la familia IRAK de serina/treonina cinasas son reclutados por el receptor mediante las interacciones con MyD88. La familia consiste en cuatro
10 miembros. Varias líneas de investigación indican que IRAK4 tiene una función crucial y no redundante en la iniciación de la señalización mediante TLR dependientes de MyD88 y miembros de la familia IL-1R. Los datos estructurales confirman que IRAK4 interactúa directamente con MyD88 y luego recluta IRAK1
15 o IRAK2 para el complejo de receptores, a fin de facilitar la señalización con dirección 3' (Lin, S. et al., *Nature*, 465:885-890 (2010)). IRAK4 fosforila directamente IRAK1 para facilitar la señalización con dirección 3' en la ubiquitina ligasa E3 TRAF6, lo cual da como resultado la activación de
20 la serina/treonina cinasa TAK1 con la posterior activación de la vía de NFκB y la cascada de MAPK (Flannery, S. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 80:1981-1991 (2010)). Se identificó un subconjunto de pacientes humanos que carecen de la expresión de IRAK4 (Picard, C. et al., *Science*, 299:2076-2079 (2003)).
25 Las células de estos pacientes no respondieron a ninguno de

los agonistas de TLR, excepto por TLR3, así como los miembros de la familia IL-1, que incluyen IL-1 β e IL-18 (Ku, C. et al., *J. Exp. Med.*, 204:2407-2422 (2007)). La supresión de IRAK4 en los ratones genera un grave bloqueo de IL-1, IL-18 y todas las respuestas dependientes de TLR, excepto por TLR3 (Suzuki, N. et al., *Nature*, 416:750-754 (2002)). Por el contrario, la supresión de IRAK1 (Thomas, J.A. et al., *J. Immunol.*, 163:978-984 (1999); Swantek, J.L. et al., *J. Immunol.*, 164:4301-4306 (2000) o IRAK2 (Wan, Y. et al., *J. Biol. Chem.*, 284:10367-10375 (2009)) da como resultado la pérdida parcial de la señalización. Además, IRAK4 es el único miembro de la familia IRAK, cuya actividad de cinasa ha demostrado ser necesaria para la iniciación de la señalización. El reemplazo de IRAK4 de tipo silvestre en el genoma del ratón con un mutante inactivo de cinasa (KDKI) perjudica la señalización mediante todos los receptores dependientes de MyD88, que incluyen IL-1, IL-18 y todos los TLR, excepto por TLR3 (Koziczak-Holbro, M. et al., *J. Biol. Chem.*, 282:13552-13560 (2007); Kawagoe, T. et al., *J. Exp. Med.*, 204:1013-1024 (2007); y Fraczek, J. et al., *J. Biol. Chem.*, 283:31697-31705 (2008)).

En comparación con los animales de tipo silvestre, los ratones IRAK4 KDKI mostraron una disminución mucho mayor de la severidad de la enfermedad en modelos de ratón con esclerosis múltiple (Staschke, K.A. et al., *J. Immunol.*,

183:568-577 (2009)), artritis reumatoide (Koziczak-Holbro, M. et al., *Arthritis Rheum.*, 60:1661-1671 (2009)), ateroescclerosis (Kim, T.W. et al., *J. Immunol.*, 186:2871-2880 (2011) y Rekhter, M. et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 367:642-648 (2008)) e infarto de miocardio (Maekawa, Y. et al., *Circulation*, 120:1401-1414 (2009)). Como se describe, los inhibidores de IRAK4 bloquearán toda señalización dependiente de MyD88. Se ha demostrado que los TLR dependientes de MyD88 contribuyen a la patogénesis de

esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, sepsis, lupus eritematoso sistémico, enfermedades intestinales inflamatorias, que incluyen enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, uveítis autoinmunitaria, asma, alergia, diabetes

tipo I y rechazo al aloinjerto (Keogh, B. et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 32:435-442 (2011); Mann, D.L., *Circ. Res.*, 108:1133-1145 (2011); Horton, C.G. et al., *Mediators Inflamm.*, Article ID 498980 (2010), doi:10.1155/2010/498980; Goldstein, D.R. et al., *J. Heart Lung Transplant.*, 24:1721-1729 (2005); y Cario, E., *Inflamm. Bowel Dis.*, 16:1583-1597 (2010)). Se identificaron mutaciones MyD88 oncogénicamente activas en los linfomas difusos de linfocitos B grandes que son sensibles a la inhibición de IRAK4 (Ngo, V.N. et al., *Nature*, 470:115-121 (2011)). La secuenciación del genoma completo también identificó mutaciones en MyD88 asociadas a

la leucemia linfática crónica, lo cual sugiere que los inhibidores IRAK4 también pueden ser útiles para el tratamiento de leucemias (Puente, X.S. et al., *Nature*, 475:101-105 (2011)).

5 Además de bloquear la señalización de TLR, los inhibidores de IRAK4 también bloquearán la señalización de los miembros de la familia IL-1. Se ha demostrado que la neutralización de IL-1 es eficaz en múltiples enfermedades, que incluyen gota; artritis gotosa; diabetes tipo 2;
10 enfermedades autoinflamatorias, que incluyen Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (CAPS por sus siglas en inglés), Síndrome Periódico Asociado al Receptor de TNF (TRAPS por sus siglas en inglés), Fiebre Mediterránea Familiar (FMF), enfermedad de Still del adulto, artritis
15 idiopática juvenil de inicio sistémico; apoplejía; enfermedad del Injerto contra el Hospedero (GVHD por sus siglas en inglés); mieloma múltiple latente; pericarditis recurrente; osteoartritis; enfisema (Dinarello, C.A., *Eur. J. Immunol.*, 41:1203-1217 (2011) y Couillin, I. et al., *J. Immunol.*,
20 183:8195-8202 (2009)). En un modelo de ratón con enfermedad de Alzheimer, el bloqueo del receptor IL-1 mejoró los defectos cognitivos, atenuó la patología tau y redujo las formas oligoméricas del amiloide- β (Kitazawa, M. et al., *J. Immunol.*, 187:6539-6549 (2011)). IL-1 también ha demostrado
25 ser un ligador crucial para la inmunidad adaptativa,

dirigiendo la diferenciación del subconjunto de linfocitos T del efector TH17 (Chung, Y. et al., *Immunity*, 30:576-587 (2009)). Por lo tanto, se prevé que los inhibidores de IRAK4 son eficaces en enfermedades asociadas a TH17, que incluyen
5 esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedades intestinales inflamatorias, uveitis autoinmunitaria y artritis reumatoide (Wilke, C.M. et al., *Trends Immunol.*, 32:603-661 (2011)).

Los documentos WO 2013/106612, WO 2013/106614 y WO 2013/106641 describen compuestos de piridilo sustituido,
10 útiles como inhibidores de cinasa, que incluyen la modulación de IRAK4.

En vista de las enfermedades que podrían beneficiarse por el tratamiento que involucra la modulación de proteínas cinasas, es evidente que los compuestos
15 novedosos capaces de modular proteínas cinasas, tales como IRAK-4, y los métodos para usar estos compuestos, podrían proporcionar beneficios terapéuticos considerables a una amplia variedad de pacientes.

La presente invención se refiere a una nueva clase
20 de compuestos de nicotinamida sustituida con heteroarilo que, según se descubrió, son inhibidores eficaces de proteínas cinasas, que incluyen IRAK-4. Estos compuestos se proporcionan por ser de utilidad como compuestos farmacéuticos con valores deseables de estabilidad,
25 biodisponibilidad, índice terapéutico y toxicidad, que son

importantes para su accesibilidad a fármacos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (I) que son útiles como inhibidores de IRAK-4 y para
5 el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias, o los estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de los mismos.

10 La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico y al menos uno de los compuestos de la presente invención o los estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico,
15 solvatos o profármacos de los mismos.

La presente invención también proporciona un método para la inhibición de IRAK-4, que comprende administrar a un hospedero que necesita ese tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de
20 la presente invención o los estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de los mismos.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas,
25 metabólicas, alérgicas, autoinmunitarias e inflamatorias, que

comprende administrar a un hospedero que necesita ese tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o los estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto
5 de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de los mismos.

Una modalidad proporciona un método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, en donde se prefiere aún más el tratamiento de enfermedades inflamatorias. En particular, las enfermedades inflamatorias
10 y autoinmunitarias incluyen, entre otras, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad del injerto contra el hospedero, rechazo al aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica,
15 lupus cutáneo, psoriasis, síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS), fiebre mediterránea familiar (FMF), enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y
20 artritis gotosa.

Una modalidad proporciona un método para tratar la gota y la artritis gotosa.

Una modalidad preferida alternativa es un método para el tratamiento de enfermedades metabólicas, que incluye
25 diabetes tipo 2 y aterosclerosis.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, los tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de los mismos, para
5 usarse en terapia.

La presente invención también provee el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, los tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de los mismos, para la
10 obtención de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

La presente invención también proporciona procesos e intermediarios para obtener los compuestos de la presente invención, o los estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o
15 profármacos de los mismos.

Estas y otras características de la invención se explicarán a continuación en forma extendida en la descripción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

20 La invención se ilustra con referencia a las figuras adjuntas que se describen a continuación.

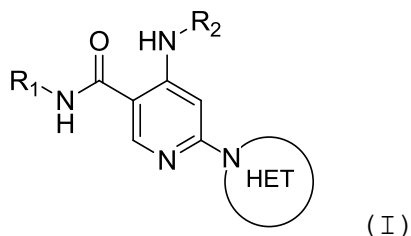
La Figura 1 muestra los patrones experimentales de PXRD (aproximadamente a 25 °C) y simulados (a 296 K) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418\text{\AA}$) de la Forma N-1 del compuesto del Ejemplo 133.

25 La Figura 2 muestra los patrones experimentales de

PXRD (aproximadamente a 25 °C) y simulados (a 296 K) (CuK α λ =1.5418Å) de la Forma N-2 del compuesto del Ejemplo 133.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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



10 o una sal del mismo, en donde:

HET es un heteroarilo seleccionado de pirazolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, y purinilo, en donde el
15 heteroarilo está sustituido con R_a y R_b;

R_a es H, F, Cl, Br, -CN, -OH, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH(C₁₋₄ alquilo), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NH(hidroxialquilo C₁₋₄), -NH(fluoroalquilo C₁₋₄), -NH(hidroxifluoroalquilo C₁₋₆), -C(O)NH₂, -CH₂NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -CH₂NHC(O)(hidroxialquilo C₁₋₆), -CH₂NHC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -CH₂NHC(O)NHCH₂(fenilo), -CH₂NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂NHC(O)O(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHC(O)(cicloalquilo

20

25

C_{3-6}), $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$ (tetrahidrofuranilo), $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ (cicloalquilo

C_{3-6}), $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ (tetrahidropiranilo), $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ (fenilo),
 $-\text{NHC}(\text{O})$ (alquilo C_{1-4}), pirrolidinilo,

5 hidroxipirrolidinilo o piridazinilo;

R_b es H o $-\text{NH}_2$;

R_1 es:

(i) alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} ,
 hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxi-fluoroalquilo
 10 C_{1-8} , $-(\text{alquilenil } C_{1-6})\text{O}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-(\text{alquilenil } C_{1-6})\text{O}(\text{fluoroalquilo } C_{1-4})$,
 $-(\text{fluoroalquilenil } C_{1-6})\text{O}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-(\text{fluoroalquilenil } C_{1-6})\text{O}(\text{deuteroalquilo } C_{1-4})$,
 $-(\text{fluoroalquilenil } C_{1-6})\text{O}(\text{fluoroalquilo } C_{1-4})$, $-(\text{fluoroalquilenil } C_{1-4})\text{C}(\text{cicloalquil } C_{3-6})_2(\text{OH})$,
 15 $-(\text{alquilenil } C_{1-4})\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilenil } C_{1-4})\text{OC}(\text{O})(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-(\text{alquilenil } C_{1-6})\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } C_{1-4})$,
 $-(\text{alquilenil } C_{1-6})\text{P}(\text{O})(\text{alcoxi } C_{1-4})_2$, $-(\text{fluoroalquilenil } C_{1-6})\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$,
 $-(\text{alquilenil } C_{1-6})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-(\text{fluoroalquilenil } C_{1-6})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$,
 20 $-(\text{fluoroalquilenil } C_{1-6})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{hidroxialquilo } C_{1-4})$
 o $-(\text{fluoroalquilenil } C_{1-6})\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$;

(ii) $-(\text{alquilenil } C_{1-3})R_x$, $-(\text{fluoroalquilenil } C_{1-3})R_x$, $-(\text{alquilenil } C_{1-3})\text{C}(\text{O})R_x$,
 25 $-(\text{alquilenil } C_{1-3})\text{C}(\text{O})R_x$,

$C_{1-3})C(O)NHR_x$, $-(\text{fluoroalquilenil } C_{1-3})C(O)R_x$
 o $-CH_2CF=(\text{tetrahidropiraniilo})$, en donde R_x es un grupo
 cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6} , tetrazolilo,
 1,1-dioxidotetrahidrotiofenilo, 1,1-
 5 dioxidotiomorfolinilo, oxadiazolilo, piperidinilo,
 piperazinilo, pirrolidinilo, oxetanilo,
 tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo, piridinilo,
 imidazolilo, morfolinilo, fenilo y triazinilo, en donde
 cada grupo cíclico está sustituido con 0 a 3
 10 sustituyentes seleccionados independientemente de
 F , $-OH$, $-CH_3$, $-C(CH_2)_2OH$, $-OCH_3$, $-C(O)CH_2CN$, $-S(O)_2CH_3$, $-$
 $S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-N(S(O)_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2(\text{acetamidofen}$
 $\text{ilo})$, $-CH_2CH_2(\text{metoxifenilo})$, $-CH_2CH_2(\text{sulfamoilfenilo})$,
 oxetanilo, bencilo y morfolinilo;
 15 (iii) cicloalquilo C_{3-6} o cicloalqueniilo
 C_{4-6} , cada uno sustituido con 0 a 3 sustituyentes
 seleccionados independientemente de F , $-OH$, $-CN$,
 alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , $-S(\text{alquilo } C_{1-3})$,
 $-NO_2$, $-S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-3})$, hidroxialquilo
 20 C_{1-4} , $-C(C_{1-3} \text{ alquil})(OH)(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$,
 $-CH_2C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-3})$,
 $-NHC(O)(\text{hidroxialquilo } C_{1-4})$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-3})$,
 $-C(O)NH(\text{deuteroalquilo } C_{1-3})$, $-C(O)NH(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$,
 $-NHC(O)O(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-NHS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-3})$,
 25 piridinilo, imidazolilo, pirazolilo, metilimidazolilo,

metilpirazolilo y tiazolilo;

(iv) tetrahidropiraniilo, piperidinilo, pirazolilo, fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con 0 a 1 sustituyente seleccionado de -OH, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₄, C₁ alcoxi -₃, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -O(alquilenil C₁₋₃)N(alquilo C₁₋₃)₂, -CH₂(morfolinilo), azetidiniilo, oxetaniilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, metilpiperazinilo, metoxipiperidinilo, piridinilo, pirimidinilo, metilsulfonilo azetidiniilo y -C(O)(metilsulfonil-azetidiniilo); o

(v) pirrolo[2,3-c]piridinilo, biciclo[2.2.1]heptan-1-ol, tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina o 1,3-diazaespiro[4.5]decan-2,4-diona; y

R₂ es:

(i) alquilo C₁₋₇ o alqueniilo C₂₋₆, cada uno sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OH y -CN; -(C₁₋₄ alquilenil)O(alquilo C₁₋₄), -(alquilenil C₁₋₄)O(fluoroalquilo C₁₋₄), -(alquilenil C₁₋₆)NH₂, -(C₁₋₆ alquilenil)S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -(fluoroalquilenil C₁₋₆)NH(alquilo C₁₋₃) o -(alquilenil C₁₋₆)NHC(O)(fluoroalquilo C₁₋₄);

(ii) $-(\text{alquilenil } C_{1-4})R_y$, en donde R_y es C_{3-6} cicloalquilo, azetidinilo, oxetanilo, oxazolilo, piridinilo, tetrahidropiranilo o morfolinilo, cada uno sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OH y alquilo C_{1-3} ;

(iii) cicloalquilo C_{3-6} , azetidinilo, oxetanilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo, cada uno sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OH, C_{1-3} alquilo, hidroxialquilo C_{1-3} , $-C(O)$ (alquilo C_{1-3}), $-C(O)$ (fluoroalquilo C_{1-3}), $-C(O)$ (cianoalquilo C_{1-3}), $-C(O)O$ (alquilo C_{1-3}), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-3}), $-C(O)$ (difluorofenilo), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-3}), $-NH$ (fluoroalquilo C_{1-3}), $-NH$ (oxetanilo), $-NHC(O)$ (alquilo C_{1-3}), $-NHC(O)$ (fluoroalquilo C_{1-3}), $-NHC(O)$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-NHC(O)$ (fluorofenilo), $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-3}), imidazolilo, fenilo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo, cloropirimidinilo y metoxipirimidinilo;

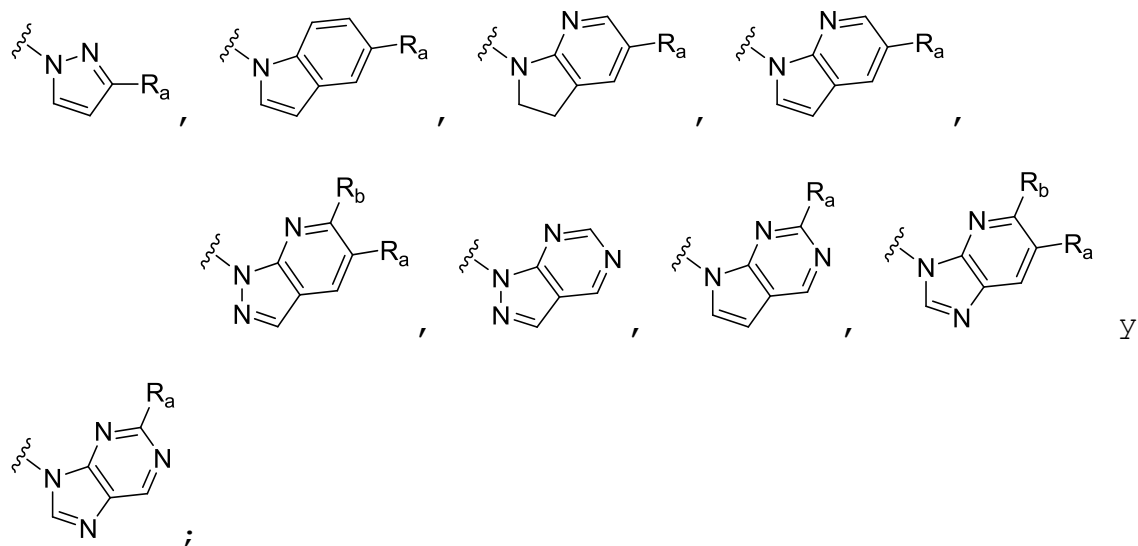
(iv) adamantanilo, hidroxioadamantanilo, benzo[d]imidazolilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]triazolilo, benzotiazolilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o hidroxi-biciclo[2.2.1]heptanilo; o

(v) fenilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o indazolilo, cada uno sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, -OH, -CN, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄,
 5 fluoroalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxí C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, -(alquilenil C₁₋₃)O(alquilo C₁₋₃), -(alquilenil C₁₋₃)O(fluoroalquilo C₁₋₃), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)S(O)₂(alquilo C₁₋₃),
 10 -S(O)₂NH₂, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), pirazolilo, metilpirazolilo, imidazolilo, triazolilo, metiltetrazolilo, etiltetrazolilo, fenilo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y tetrahidropirranilo.

En las estructuras químicas representadas por la
 15 Fórmula (I), el grupo HET es un grupo heteroarilo que tiene al menos un heteroátomo de nitrógeno, en donde un heteroátomo de nitrógeno del grupo HET forma un enlace con un átomo de carbono que se encuentra adyacente al heteroátomo de nitrógeno en el anillo de piridina.

20 Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde:

HET es un heteroarilo seleccionado de:



10

R_a es H, F, Cl,

Br, -CN, -OH, -CH₃, -CHF₂, -OCH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂C(CH₃)₂OH, -NHCH₂CHFC(CH₃)₂OH, -C(O)NH₂, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH₃, -CH₂NHC(O)CH(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)CH₂C(CH₃)₃, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂NHC(O)NHCH₂CH₂CH₃, -CH₂NHC(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂NHC(O)NHC₆H₅, -CH₂NHC(O)N(CH₂CH₃)₂, -CH₂NHC(O)OCH₂CH₃, -CH₂NHC(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)(ciclopentilo), -CH₂NHC(O)(tetrahidrofuranilo), -CH₂NHC(O)CH₂(ciclopentilo), -CH₂NHC(O)CH₂(ciclohexilo), -CH₂NHC(O)CH₂(tetrahidropirranilo), -CH₂NHC(O)CH₂(fenilo), -NHC(O)CH₃, hidroxipirrolidinilo o piridazinilo;

20

$$R_b \text{ es } H_o - NH_2;$$

R₁ es:

(i)

25

$$\begin{array}{l} -\text{CH}_3, \quad -\text{CH}_2\text{CH}_3, \quad -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, \quad -\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \quad -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, \quad -\text{C} \\ \text{H}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \quad -\text{C}(\text{CH}_3)_3, \quad -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \quad -\text{CH}_2\text{CHFCH}_3, \quad -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \end{array}$$

- F_2CH_3 , $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{ciclopropilo})_2(\text{OH})$, $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCD}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$,
 o $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$;
 (ii) $-(\text{alquilenil } \text{C}_{1-3})\text{R}_x$, $-(\text{fluoroalquilenil } \text{C}_{1-2})\text{R}_x$, $-(\text{alquilenil } \text{C}_{1-2})\text{C}(\text{O})\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}_x$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{R}_x$,
 o $-\text{CH}_2\text{CF}=(\text{tetrahidropiraniilo})$, en donde R_x es un grupo cíclico seleccionado de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrazolilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiofenilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo, piridinilo, imidazolilo, morfolinilo, fenilo, y triazinilo, en donde cada grupo cíclico está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de

F, -OH, -CH₃, -C(CH₂)₂OH, -OCH₃, -C(O)CH₂CN, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)CH₃, -N(S(O)₂CH₃)₂, -CH₂CH₂(acetamidofenilo), -CH₂CH₂(metoxifenilo), -CH₂CH₂(sulfamoilfenilo), oxetanilo, bencilo y morfolinilo;

5 (iii) ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo o ciclohexilo, cada uno sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OH, -CN, -CH₃, -OCH₃, -SCH₃, -NO₂, -S(O)₂CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)(OH)(ciclopropilo), -CH₂C(O)NHCH₃, -NHC(O)CH(OH)CH₃, -C(O)NHCD₃, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NH(ciclopropilo), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHS(O)₂CH₃, piridinilo, metilimidazolilo, metilpirazolilo y tiazolilo;

15 (iv) tetrahidropiranilo, piperidinilo, pirazolilo, fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con 0 a 1 sustituyente seleccionado de -OH, -OCH₃, -CH₂CHF₂, -C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)CH(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₂CH₃, -S(O)₂CH(CH₃)₂, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂(morfolinilo), oxetanilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, metoxipiperidinilo, pirimidinilo, metilsulfonil-azetidinilo y -C(O)(metilsulfonil-azetidinilo); o

25 (v) pirrolo[2,3-c]piridinilo, biciclo[2.2.1]heptan-1-ol, tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-

amina o 1,3-diazaespiro[4.5]decan-2,4-diona; y

R₂ es:

(i)

5 -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₃)₃,
 -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂, -CH(
 CH₃)CH₂OH, -CH₂CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂
 OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(OH)C
 H(CH₃)₂, -CH(CH₂OH)CH₂CH₃, -CH(CH₂OH)CH(CH₃)₂, -CH=CHC(CH₃
)₂OH, -CH₂CH₂CN, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHFCH₃, -CH(CH₃)CF
 10 ₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH(CH₃)CH₂F, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CHFCH₂CH₃, -C
 H₂CH₂CHFCH₃, -CH(CH₃)CHFCH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₂F, -CH₂CH₂C(CH₃
)₂F, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)FCH₂OH,
 -CH(CH₂F)CH₂OH, -CH₂CH₂OCHF₂, -CH₂C(CH₃)OCHF₂, -CH₂C(CH₃)
 15 ₂OCHF₂, -CH₂C(CH₃)₂OCH₃, -CH₂C(CH₃)₂CH₂NH₂, -CH₂CHFC(O)NHCH
 (CH₃)₂, -CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃, o -CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₂CF₃;

(ii)

-CH₂(azetidino), -CH₂(ciclopropilo), -CH₂(fluorociclobutilo),
 -CH₂(hidroxiciclobutilo), -CH₂(oxetanilo),
 -CH₂(metiloxetanilo), -CH₂(oxazolilo), -CH₂(metilpiridin
 20 ilo), -CH₂(tetrahidropiranilo), -CH₂CH₂(metilmorfolinilo)
) -CH(CH₃)(ciclopropilo), -CH₂CH₂(morfolinilo), -CH₂CH(C
 H₃)(morfolinilo) o -CH₂C(CH₃)₂(morfolinilo);

(iii) cicloalquilo C₃₋₆ que está sustituido

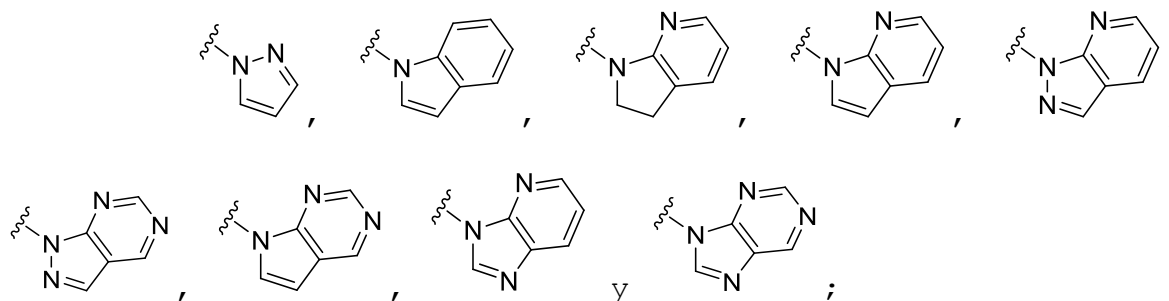
con 0 a 3 sustituyentes seleccionados

25 independientemente de

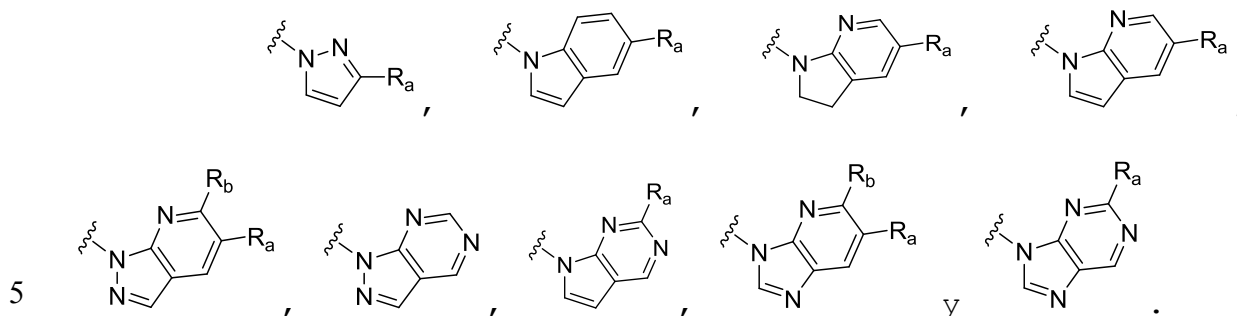
F, -OH, -CH₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₂CF₃, -NH(oxetanilo), -NHC(O)CHF₂, -NHC(O)(ciclopropilo), -NHC(O)(fluorofenilo) e imidazolilo; azetidini-
 5 con -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -S(O)₂CH₃, fluoropirimidinilo o cloropirimidinilo; tetrahidrofuranilo sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F y -OH; pirrolidinilo sustituido con 0 a 1 sustituyente
 10 seleccionado de -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CF₃, -C(O)CH₂CN, -C(O)OCH₃, -S(O)₂CH₃, -C(O)(difluorofenilo), pirimidinilo, fluoropirimidinilo y metoxipirimidinilo; piperidinilo sustituido con -S(O)₂CH₃, fenilo o fluoropirimidinilo; tetrahidropiranilo, fluorotetrahidropiranilo u
 15 oxetanilo;
 (iv) adamantanilo, hidroxiadamantanilo, benzo[d]imidazolilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]triazolilo, benzotiazolilo,
 20 biciclo[1.1.1]pentanilo o hidroxibiciclo[2.2.1]heptanilo; o
 (v) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de
 25 F, -OH, -CN, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, pirazolilo,

5 de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$,
 $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHFCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH_2CF_2CH_3$,
 $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH(CH_3)OCHF_2$, $-CH_2CH_2CN$,
 $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, ciclopropilo, oxetanilo,
fenilo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y
10 tetrahidropiraniilo; metiltiadiazolilo,
hidroxipropiltiazolilo o indazolilo.

15

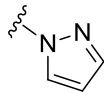


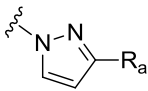
20 en donde cada uno del heteroarilo está sustituido con R_a y R_b ; y R_1 , R_2 , R_a , y R_b se definen en el primer aspecto. En esta modalidad, se incluyen los compuestos en donde Q se selecciona de:



Una modalidad proporciona un compuesto de la
Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde Q es pirazolilo
sustituido con R_a y R_b ; y R_1 , R_2 , R_a y R_b se definen en el
primer aspecto. En esta modalidad se incluyen compuestos en

10

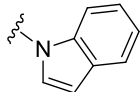
los que Q es  sustituido con R_a y R_b ; y compuestos en

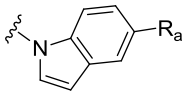
los que Q es . En esta modalidad también se incluyen
compuestos en los que R_a es piridazinilo; R_b es H; R_1
es $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$; y R_2 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

15

Una modalidad proporciona un compuesto de la
Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde Q es indolilo
sustituido con R_a y R_b ; y R_1 , R_2 , R_a y R_b se definen en el
primer aspecto. En esta modalidad se incluyen compuestos en

20

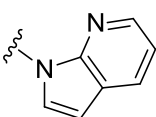
los que Q es  sustituido con R_a y R_b ; y compuestos en

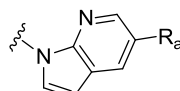
los que Q es . En esta modalidad también se
incluyen compuestos en los que R_a es Cl o $-\text{CN}$; R_b es H; R_1

25

es $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ o ciclohexilo sustituido con $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde Q es pirrolo[2,3-
5 b]piridinilo sustituido con R_a y R_b ; y R_1 , R_2 , R_a y R_b se definen en el primer aspecto. En esta modalidad se incluyen

compuestos en los que Q es  sustituido con R_a y R_b ; y

10 compuestos en los que Q es . En esta modalidad, también se incluyen los compuestos en donde R_a es H, F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2$
15 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{fenilo})$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{ciclopentilo})$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{tetrahidropirranilo})$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2(\text{tetrahidropirranilo})$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2(\text{ciclopentilo})$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2(\text{ciclohexilo})$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2(\text{fenilo})$ o $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{fenilo})$; R_b
20 es H;

R_1 es:

(i)

$-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}$

CH_2OCH_3 , $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCD}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$
 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)\text{NH}$
 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}_3$;

(ii) $-(\text{fluoroalquilenil } \text{C}_{1-2})\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_x$
 5 o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}_x$, en donde R_x es un grupo cíclico
 seleccionado de ciclopropilo, piperazinilo, oxetanilo y
 fenilo, en donde cada grupo cíclico está sustituido con
 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente
 de $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$;

10 (iii) ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno
 sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados
 independientemente de
 F , $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)$
 $(\text{OH})(\text{ciclopropilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCD}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}$
 15 $_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{ciclopropilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, piridinilo,
 metilimidazolilo, metilpirazolilo y tiazolilo;

(iv) piperidinilo sustituido
 con $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; o

(v) biciclo[2.2.1]heptan-1-ol,
 20 tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina o 1,3-
 diazaespiro[4.5]decan-2,4-diona; y

R_2 es:

(i)
 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}$
 25 $_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}$

$_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHFCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$;

5 (ii)

$-\text{CH}_2(\text{azetidino})$, $-\text{CH}_2(\text{fluorociclobutilo})$, $-\text{CH}_2(\text{hidroxociclobutilo})$, $-\text{CH}_2(\text{oxetanilo})$, $-\text{CH}_2(\text{metiloxetanilo})$, $-\text{CH}_2(\text{metilpiridinilo})$, $-\text{CH}_2(\text{tetrahidropiranilo})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{metilmorfolinilo})$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{ciclopropilo})$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{morfolinilo})$;

10

(iii) C_{3-6} cicloalquilo que está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de

15

F , $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_2\text{C}$ o F_3 e imidazolilo; azetidino sustituido con $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, o fluoropirimidinilo; tetrahidrofuranilo sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F y $-\text{OH}$; pirrolidinilo sustituido con 0 a 1 sustituyente seleccionado

20

de $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, y fluoropirimidinilo; piperidinilo sustituido con $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ o fenilo; tetrahidropiranilo, fluorotetrahidropiranilo u oxetanilo;

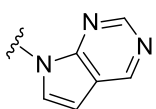
25

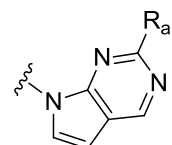
(iv) adamantanilo, benzo[d]imidazolilo,

benzo[d]oxazolilo, benzo[d]triazolilo, benzotiazolilo o
hidroxi-biciclo[2.2.1]heptanilo; o

(v) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes
seleccionados independientemente de
5 F, -OH, -CN, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N
HCH₃, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, pirazolilo,
imidazolilo, triazolilo, metiltetrazolilo y
etiltetrazolilo; pirazolilo sustituido con 1 a 2
sustituyentes seleccionados independientemente
10 de -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CHF₂ y
tetrahidropiranilo; o indazolilo.

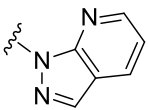
Una modalidad proporciona un compuesto de la
Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde Q es pirrolo[2,3-
d]pirimidinilo sustituido con R_a y R_b; y R₁, R₂, R_a y R_b se
15 definen en el primer aspecto. En esta modalidad se incluyen

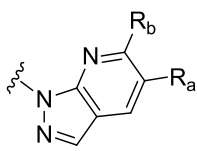
compuestos en los que Q es  sustituido con R_a y R_b; y

20 compuestos en los que Q es . En esta modalidad
también se incluyen compuestos en los que R_a es H, -NH₂,
N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂C(CH₃)₂OH o hidroxipirrolidinilo; R_b
es H; R₁ es -CH₂CHFC(CH₃)₂OH o ciclohexilo sustituido
con -C(O)NHCH₃; y R₂ es -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂F, -CH₂C(CH₃)₂OH,
25 ciclopropilo, tetrahidropiranilo o -CH₂CH(CH₃) (morfolinilo).

Una modalidad proporciona un compuesto de la
Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde Q es pirazolo[3,4-
b]piridinilo sustituido con R_a y R_b ; y R_1 , R_2 , R_a y R_b se
definen en el primer aspecto. En esta modalidad se incluyen

5

compuestos en los que Q es  sustituido con R_a y R_b ; y

compuestos en los que Q es . En esta modalidad

10

también se incluyen compuestos en los que R_a es F, Cl,
Br, -CN, -OH, -CH₃, -CHF₂, -OCH₃, -C(O)NH₂
o -CH₂NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂; R_b es H o -NH₂;

R_1 es:

(i)

15

-CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CHFCH₃, -CH₂CH₂CF₂CH₃, -CH₂CHFCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂CHFC(CH₃)₂F, -CH₂CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(ciclopropilo)₂(OH), -CH₂CHFCH(OH)CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CHFC

20

H₂OCH₃, -CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₃, -CH₂CHFC(CH₃)₂OCD₃, -CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)NHS(O)₂CH₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂NHS(O)₂CH₃, -CH₂CH₂P(O)(OCH₂CH₃)₂, -CH₂CHFC(O)NHCCH₃, -CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₃, -CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)₂, -CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)CH₂OH o -CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂;

25

(ii) -(alquilenil C₁₋₃)R_x, -(fluoroalquilenil

$C_{1-2})R_x$, $-(\text{alquilenil } C_{1-2})C(O)R_x$, $-CH_2CHFC(O)R_x$
 o $-CH_2CF=(\text{tetrahidropiraniilo})$, en donde R_x es un grupo cíclico
 seleccionado de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
 tetrazolilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiofenilo, 1,1-
 5 dioxidotiomorfolinilo, oxadiazolilo, piperidinilo,
 piperazinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo,
 tetrahidropiraniilo, piridinilo, imidazolilo, morfolinilo,
 fenilo y triazinilo, en donde cada grupo cíclico está
 sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados
 10 independientemente de
 F , $-OH$, $-CH_3$, $-C(CH_2)_2OH$, $-OCH_3$, $-C(O)CH_2CN$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH$
 $_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-N(S(O)_2CH_3)_2$, oxetanilo y bencilo;
 (iii) ciclopropilo, ciclopentilo,
 ciclopentenilo o ciclohexilo, cada uno sustituido con 0 a 1
 15 sustituyente seleccionado independientemente
 de $-CN$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)NHCH_3$, $-NHC(O)CH(OH)CH_3$,
 $-C(O)NHCD_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-NHC(O)CH_3$ y $-NHS(O)_2CH_3$;
 (iv) tetrahidropiraniilo, piperidinilo, pirazolilo,
 fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con un
 20 sustituyente seleccionado
 de $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_2CHF_2$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-C(O)CH(CH_3)_2$,
 $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2CH(CH_3)_2$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-S(O)_2NH$
 $CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2(\text{morfolinilo})$,
 oxetanilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo, piperazinilo,
 25 metilpiperazinilo, metoxipiperidinilo, pirimidinilo,

metilsulfonil-azetidínilo y $-C(O)(\text{metilsulfonil-azetidínilo})$;
o

(v) pirrolo[2,3-c]piridinilo o
tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina; y

5 R_2 es:

(i)

$-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2OH)CH_2CH_3$, $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHF_2$, $-C$
10 H_2CF_3 , $-CH_2CHFCH_3$, $-CH(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CHFCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CHFCH_3$, $-CH(CH_3)CHFCH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)FCH_2OH$, $-CH_2CH_2OCHF_2$, $-CH_2C(CH_3)OCHF_2$, $-CH_2C(CH_3)_2OCHF_2$, $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$ o $-CH_2CH_2NHC(O)OC(CH_3)_2CF_3$;

15 (ii)

$-CH_2(\text{ciclopropilo})$, $-CH_2(\text{fluorociclobutilo})$, $-CH_2(\text{oxazolidino})$ o $-CH_2C(CH_3)_2(\text{morfolinilo})$;

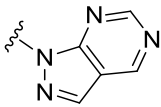
(iii) C_{3-6} cicloalquilo que está sustituido con
0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de
20 F, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NH(\text{oxetanilo})$,
 $-NHC(O)CHF_2$, $-NHC(O)(\text{ciclopropilo})$
y $-NHC(O)(\text{fluorofenilo})$; azetidínilo sustituido
con $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, fluoropirimidinilo o
cloropirimidinilo; tetrahidrofuranilo sustituido con 0 a 2
25 sustituyentes seleccionados de F; pirrolidinilo sustituido

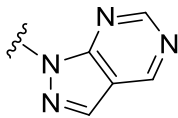
con -C(O)(difluorofenilo), pirimidinilo, fluoropirimidinilo o metoxipirimidinilo; piperidinilo sustituido con fenilo o fluoropirimidinilo; tetrahidropiranilo u oxetanilo;

(iv) hidroxiadamantanilo, benzo[d]oxazolilo, benzotiazolilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o hidroxibiciclo[2.2.1]heptanilo; o

(v) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -CN, triazolilo y metiltetrazolilo; pirazolilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH(CH₃)OCHF₂, -CH₂CH₂CN, -C(O)NHCH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, ciclopropilo, oxetanilo, fenilo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y tetrahidropiranilo; metiltiadiazolilo o hidroxipropiltiazolilo.

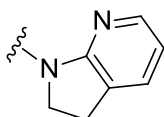
Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde Q es pirazolo[3,4-d]pirimidinilo sustituido con R_a y R_b; y R₁, R₂, R_a y R_b se definen en el primer aspecto. En esta modalidad se incluyen

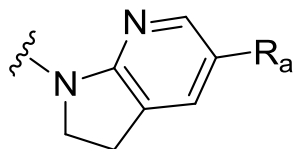
compuestos en los que Q es  sustituido con R_a y R_b; y

compuestos en los que Q es  . En esta modalidad

también se incluyen compuestos en los que R_a es H o $-NH_2$; R_b es H; R_1 es $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$ o $-CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$; y R_2 es $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ o ciclopropilo.

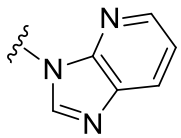
Una modalidad proporciona un compuesto de la
 5 Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde Q es 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo sustituido con R_a y R_b ; y R_1 , R_2 , R_a y R_b se definen en el primer aspecto. En esta modalidad se

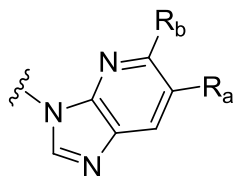
10 incluyen compuestos en los que Q es  sustituido con

R_a y R_b ; y compuestos en los que Q es . En

esta modalidad también se incluyen compuestos en los que R_a es $-CN$; R_b es H; R_1 es $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$; y R_2 es $-CH(CH_3)_2$,
 15 ciclopropilo u oxetanilo.

Una modalidad proporciona un compuesto de la
 Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde Q es imidazo[4,5-b]piridinilo sustituido con R_a y R_b ; y R_1 , R_2 , R_a y R_b se
 20 definen en el primer aspecto. En esta modalidad se incluyen

compuestos en los que Q es  sustituido con R_a y R_b ;



y compuestos en los que Q es . En esta modalidad

también se incluyen compuestos en los que R_a es Cl o -CN; R_b

5 es H o $-NH_2$; R_1 es $-CH_2CHFC(CH_3)_2F$ o $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$; y R_2

es $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CN$, ciclopropilo,

metilciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo

o pirazolilo sustituido con $-CH_3$,

CHF_2 , $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CH_3$,

10 CH_2CHFCH_3 , $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH(CH_3)OCHF_2$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la

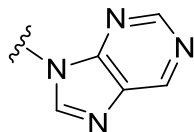
Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde Q es purinilo

sustituido con R_a y R_b ; y R_1 , R_2 , R_a y R_b se definen en el

primer aspecto. En esta modalidad se incluyen compuestos en

15

los que Q es sustituido con R_a y R_b ; y compuestos



20

en los que Q es . En esta modalidad también se

incluyen compuestos en los que R_a es H, $-NH_2$, $-NHCH_2CH_2OH$

o $-NHCH_2CHFC(CH_3)_2OH$; R_b es H; R_1 es $-CH_2CHFC(CH_3)_2F$

o $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$; y R_2 es $-CH(CH_3)_2$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la

25

Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde Q es pirrolo[2,3-b]piridinilo o pirazolo[3,4-b]piridinilo; R_a es H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CHF₂, -OCH₃, -C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃, -CH₂NHC(O)CH(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)CH₂C(CH₃)₃, -CH₂NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH₃, -CH₂NHC(O)N(CH₂CH₃)₂, -CH₂NHC(O)CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂NHC(O)NHCH₂CH₂CH₃, -CH₂NHC(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)OCH₂CH₃, -CH₂NHC(O)(ciclopropilo), -CH₂NHC(O)CH₂(ciclopentilo), -CH₂NHC(O)CH₂(ciclohexilo), -CH₂NHC(O)(tetrahidrofuranilo), -CH₂NHC(O)CH₂(fenilo), -C
 5 H₂NHC(O)CH₂(tetrahidropiraniilo) o -CH₂NHC(O)NHCH₂(fenilo); R_b es H o -NH₂;

R_1 es:

(i)

-CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CHFCH₃, -CH₂CH₂CF₂CH₃, -CH₂CH
 15 HFCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂CHFC(CH₃)₂F, -CH₂CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHFCH(CH₃)OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(ciclopropilo)₂(OH), -CH₂CHFCH(OH)CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -(CH₂)₃OCH(CH₃)₂, -(CH₂)₃OC(CH₃)₃, -CH₂CHFCH₂OCH₃, -CH₂
 20 CHFC(CH₃)₂OCH₃, -CH₂CHFC(CH₃)₂OCD₃, -CH₂CHFC(CH₃)₂OCHF₂, -CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -CH₂CH₂NHC(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃, -CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)NHS(O)₂CH₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂NHS(O)₂CH₃, -CH₂CH₂P(O)(OCH₂CH₃)₂, -CH₂CHFCH(CH₃)NHCH(CH₃)₂, -CH₂CHFC(O)NHCH₃, -CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₃, -CH₂CHFC(O)NHCH(CH₃)₂, -CH₂CHFC(O)NHCH
 25 (CH₃)CH₂OH o -CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂;

- (ii) $-(\text{alquilenil } C_{1-3})R_x$, $-(\text{fluoroalquilenil } C_{1-2})R_x$, $-(\text{alquilenil } C_{1-2})C(O)R_x$, $-\text{CH}_2C(O)NHR_x$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(O)R_x$, o $-\text{CH}_2\text{CF}=(\text{tetrahidropiraniilo})$, en donde R_x es un grupo cíclico seleccionado de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrazolilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiofenilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo, piridinilo, imidazolilo, morfolinilo, fenilo y triazinilo, en donde cada grupo cíclico está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OH, -CH₃, -C(CH₂)₂OH, -OCH₃, -C(O)CH₂CN, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)CH₃, -N(S(O)₂CH₃)₂ y oxetanilo, bencilo;
- (iii) ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo o ciclohexilo, cada uno sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OH, -CN, -CH₃, -OCH₃, -SCH₃, -NO₂, -S(O)₂CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)(OH)(ciclopropilo), -CH₂C(O)NHCH₃, -NHC(O)CH(OH)CH₃, -C(O)NHCD₃, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NH(ciclopropilo), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHS(O)₂CH₃, piridinilo, metilimidazolilo, metilpirazolilo y tiazolilo;
- (iv) tetrahidropiraniilo, piperidinilo, pirazolilo, fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con 0 a 1 sustituyente seleccionado de -OH, -OCH₃, -CH₂CHF₂, -C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)CH(CH₃)

2, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2CH(CH_3)_2$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-S(O)_2NH$
 $CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2$ (morfolinilo),
 oxetanilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperazinilo,
 metilpiperazinilo, metoxipiperidinilo, pirimidinilo
 5 y $-C(O)$ (metilsulfonil-azetidínilo); o

(v) pirrolo[2,3-c]piridinilo,
 biciclo[2.2.1]heptan-1-ol, tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina o
 1,3-diazaespiro[4.5]decan-2,4-diona; y

R_2 es:

10 (i)

$-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH(C$
 $H_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-$
 $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$,
 $-CH(CH_3)CH(OH)CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)$
 15 $_2$, $-CH=CHC(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHFCH_3$, $-CH(CH_3)CF_3$, $-$
 $CH_2CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CHFCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CHFCH_3$
 $, -CH(CH_3)CHFCH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH_2CHFC(CH_3)$
 $_2OH$, $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)FCH_2OH$, $-CH(CH_2F)CH_2OH$, $-CH_2CH_2O$
 CHF_2 , $-CH_2C(CH_3)_2OCHF_2$, $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH$
 20 $FC(O)NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$ o $-CH_2CH_2NHC(O)OC(CH_3)_2CF_3$;

(ii)

$-CH_2$ (azetidínilo), $-CH_2$ (ciclopropilo), $-CH_2$ (fluorociclobu
 tilo), $-CH_2$ (hidroxíciclobutilo), $-CH_2$ (oxetanilo), $-CH_2$ (metilox
 etanilo), $-CH_2$ (oxazolilo), $-CH_2$ (metilpiridinilo), $-CH_2$ (tetrahi
 25 dropiranilo), $-CH_2CH_2$ (metilmorfolinilo) $-CH(CH_3)$ (ciclopropilo)

), $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (morfolinilo) o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (morfolinilo);

(iii) cicloalquilo C_{3-6} que está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}$
 5 H_2 , $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NH}$ (oxetanilo), $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHF}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})$ (ciclopropilo), $-\text{NHC}(\text{O})$ (fluorofenilo) e imidazolilo; azetidínilo sustituido

con $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, fluoropirimidinilo o cloropirimidinilo; tetrahidrofuranilo
 10 sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F y $-\text{OH}$; pirrolidinilo sustituido con 0 a 1 sustituyente seleccionado de $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})$ (difluorofenilo), pirimidinilo, fluoropirimidinilo y
 15 metoxipirimidinilo; piperidinilo sustituido con $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, fenilo o fluoropirimidinilo; tetrahidropiranilo, fluorotetrahidropiranilo u oxetanilo;

(iv) adamantanilo, hidroxiadamantanilo, benzo[d]imidazolilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]triazolilo, benzo[tiazolilo,
 20 biciclo[1.1.1]pentanilo o hidroxi-biciclo[2.2.1]heptanilo; o

(v) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$; pirazolilo sustituido
 25

con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, ciclopropilo, oxetanilo, fenilo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y tetrahidropirani-
 5 lo; metiltiadiazolilo, hidroxipropiltiazolilo o indazolilo.

El segundo aspecto de la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, dentro del
 10 alcance del primer aspecto, en donde: HET es un heteroarilo seleccionado de pirazol, indol, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-d]pirimidina, pirazolo[3,4-b]piridina, pirazolo[3,4-d]pirimidina o purina, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 o 1 sustituyente seleccionado de F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, hidroxipirrolidina y piridazina;

R_1 es:

(i) alquilo C_{1-7} sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de
 20 F, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{tetrahidrotiofen-1,1-dióxido})$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, morfolina y fenilo sustituido con $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$;

(ii) biciclo[2.2.1]heptan-1-ol,
 25 tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina, o 1,3-

diazaespiro[4.5]decan-2,4-diona; o

(iii) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1 a 3
sustituyentes seleccionados independientemente de
F, -OH, -NO₂, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(O)NH(CH₃), -C(O)NH(CD₃), -C(
5 O)NH(CH₂CH₃), -C(O)NH(ciclopropilo), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃,
-NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -SCH₃, piridina, metilimidazol,
metilpirazol y tiazol; y

R₂ es:

(i) alquilo C₂₋₆ sustituido con 0 a 3 sustituyentes
10 seleccionados independientemente de F y -OH;

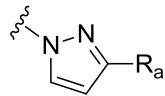
(ii) -(CH₂)₀₋₃-R_x en donde R_x es C₃₋₆ cicloalquilo,
oxetano, tetrahidrofurano o tetrahidropirano, cada uno
sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados de F, -OH,
y -CH₃;

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

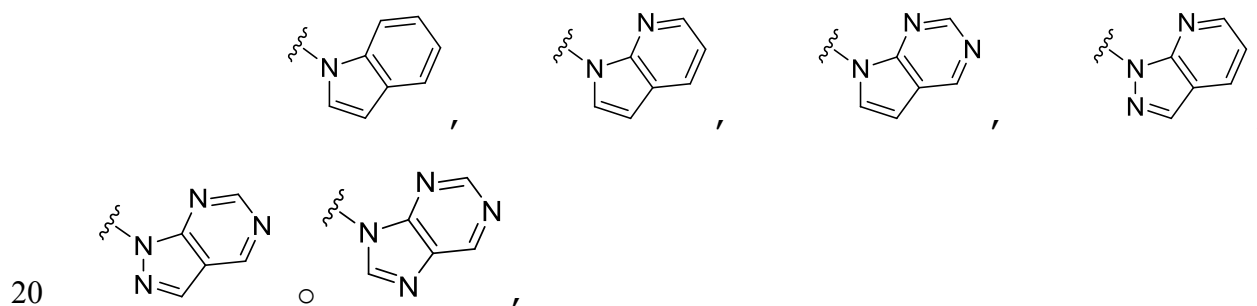
(iv) fenilo sustituido
con -OH, -CN, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃)
, -NHC(O)CH₃, -NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, pirazol, triazol o
20 metiltetrazol.

Una modalidad proporciona un compuesto de la
Fórmula (I) o una sal del mismo en donde HET es un pirazol
sustituido con 0 o 1 sustituyente seleccionado de F, Cl,
Br, -OH, -CN, -CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂C(CH₃)₂OH, -NHC(O)CH₃,
25 -NHCH₂CH₂OH, -C(O)NH₂, hidroxipirrolidina y piridazina. En

esta modalidad se incluyen compuestos en los que HET es pirazol sustituido con piridazina. En esta modalidad también

se incluyen compuestos en los que HET es , en donde
5 R_a se define en el segundo aspecto.

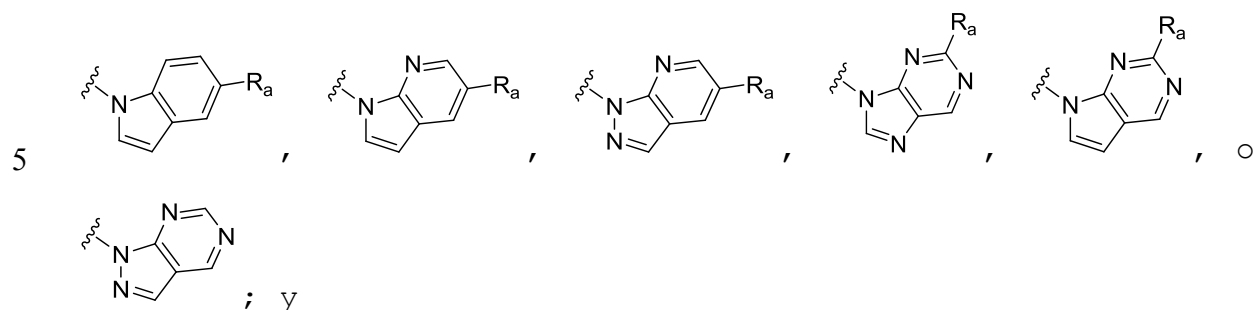
Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es un heteroarilo bicíclico seleccionado de indol, pirrolo[2,3-b]piridina,
10 pirrolo[2,3-d]pirimidina, pirazolo[3,4-b]piridina, pirazolo[3,4-d]pirimidina o purina, en donde cada uno del heteroarilo bicíclico está sustituido con 0 o 1 sustituyente seleccionado de F, Cl, Br, -OH, -CN, -CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂C(CH₃)₂OH, -NHC(O)CH₃, -NHCH₂CH₂OH, -C(O)NH₂, hidroxipirrolidina y piridazina. En
15 esta modalidad, se incluyen los compuestos en donde HET es:



en donde cada uno del heteroarilo está sustituido con 0 o 1 sustituyente seleccionado de F, Cl, Br, -OH, -CN, -CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂C(CH₃)₂OH, -NHC(O)CH₃, -NHCH₂CH₂OH, -C(O)NH₂ e hidroxipirrolidina.

25 Una modalidad proporciona un compuesto de la

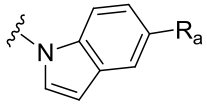
Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es un heteroarilo bicíclico seleccionado:



R_a es H, F, Cl, Br, -OH, -CN, -CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂C(CH₃)₂OH, -NHC(O)C
10 H₃, -NHCH₂CH₂OH, -C(O)NH₂ o hidroxipirrolidina.

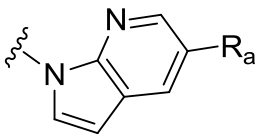
Una modalidad proporciona un compuesto de la

Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es:

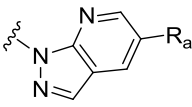


; y en donde R_a es Cl o -CN.

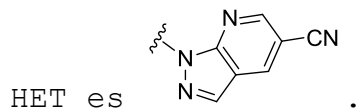
15 Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es:

; y en donde R_a es H, F, Cl, -CN, -C(O)NH₂
20 o -NHC(O)CH₃.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es:

; y en donde R_a es F, Cl, Br, -OH, -CN o -CH₃. En
25 esta modalidad, se incluyen compuestos en donde R_a es Cl

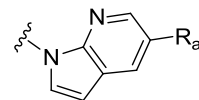
o -CN. Esta modalidad también incluye compuestos en donde

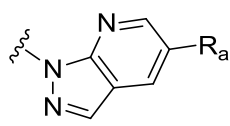


Una modalidad proporciona un compuesto de la

5

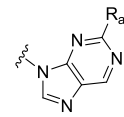
Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es:



o  ; y en donde R_a es H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -C(O)NH₂ o -NHC(O)CH₃. En esta modalidad, se incluyen compuestos en donde R_a es Cl o -CN.

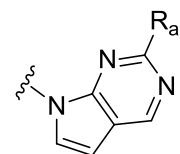
10

Una modalidad proporciona un compuesto de la

Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es:  ; y

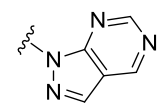
15 en donde R_a es H, -NH₂ o -NHCH₂CH₂OH.

Una modalidad proporciona un compuesto de la

Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es:  ;

20 y en donde R_a es H, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂C(CH₃)₂OH o hidroxipirrolidina.

Una modalidad proporciona un compuesto de la

Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es:  .

25 Una modalidad proporciona un compuesto de la

Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_a es H, F, Cl o -CN. En esta modalidad, se incluyen compuestos en donde R_a es -CN. En esta modalidad, también se incluyen compuestos en donde R_a es -Cl.

5 Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_1 es:

(i)

-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHFCH(CH₃)OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH,
 -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)
 10 (OH)₂, -CH₂CHFC(O)NHCH₃, -CH₂CHFCH(CH₃)NH(CH(CH₃)₂), -CH₂
 CHFCH₂OCH₃, -(CH₂)₃-O-CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃-O-
 C(CH₃)₃, -CH₂CH₂-morfolina, -CH₂CH₂(fenil-S(O)₂NH₂), -CH₂C
 H₂NHC(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃, -CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃
 o -CH₂C(O)NH(tetrahidrotiofeno-1,1-dióxido);

15 (ii) biciclo[2.2.1]heptan-1-ol,
 tetrahydrobenzo[d]tiazol-2-amina, o 1,3-
 diazaespiro[4.5]decan-2,4-diona; o

(iii) ciclohexilo sustituido con 1 a 2
 sustituyentes seleccionados independientemente de
 20 F, -OH, -NO₂, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(O)NH(CH₃), -C(O)NH(CD₃)
), -C(O)NH(CH₂CH₃), -C(O)NH(ciclopropilo), -NHC(O)CH₃, -
 NHC(O)OCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -SCH₃, piridina,
 metilimidazol, metilpirazol y tiazol.

Una modalidad proporciona un compuesto de la
 25 Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_1 es alquilo C₁₋₇

que está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados
independientemente de
F, -OH, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -C(O)NHCH₃, -NH(CH(CH₃)₂),
-NHS(O)₂CH₃, -NHC(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃, -C(O)NH(tetrahidrotiofen-
5 1,1-dióxido), -OP(O)(OH)₂, morfolina y fenilo sustituido
con -S(O)₂NH₂. En esta modalidad se incluyen compuestos en
los que R₁
es -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHFCH(CH₃)OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CF₂C
(CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(O)NHCH₃, -CH₂CHFCH(CH₃)N
10 H(CH(CH₃)₂), -CH₂CHFCH₂OCH₃, -(CH₂)₃-O-CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃-O-
C(CH₃)₃, -CH₂CH₂-morfolina, -CH₂CH₂(fenil-S(O)₂NH₂), -CH₂CH₂NHC
(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃, -CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃,
o -CH₂C(O)NH(tetrahidrotiofen-1,1-dióxido).

Una modalidad proporciona un compuesto de la
15 Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₁ es
biciclo[2.2.1]heptan-1-ol, tetrahidrobenczo[d]tiazol-2-amina o
1,3-diazaespiro[4.5]decan-2,4-diona.

Una modalidad proporciona un compuesto de la
Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₁ es C₃₋₆
20 cicloalquilo que está sustituido con 1 a 3 sustituyentes
seleccionados independientemente de
F, -OH, -NO₂, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(O)NH(CH₃), -C(O)NH(CD₃), -C
(O)NH(CH₂CH₃), -C(O)NH(ciclopropilo), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃,
-NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -SCH₃, piridina, metilimidazol,
25 metilpirazol y tiazol. En esta modalidad se incluyen

compuestos en los que R_1 es ciclohexilo sustituido con 1 a 2
sustituyentes seleccionados independientemente de
F, -OH, -NO₂, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(O)NH(CH₃), -C(O)NH(CD₃), -C(O)NH(CH₂CH₃), -C(O)NH(ciclopropilo), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃,
5 -NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -SCH₃, piridina, metilimidazol,
metilpirazol y tiazol.

Una modalidad proporciona un compuesto de la
Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_2 es C₂₋₆ alquilo
que está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados
10 independientemente de F y -OH. En esta modalidad se incluyen
los compuestos en los que R_2
es -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)CH₂F,
-CH(CH₃)CHF(CH₃), -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH(CH₂F)CH₂OH,
-CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH o -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH.

15 Una modalidad proporciona un compuesto de la
Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_2 es -(CH₂)₀₋₃-R_x en
donde R_x es C₃₋₆ cicloalquilo, oxetano o tetrahidropirano,
cada uno sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados de
F, -OH y -CH₃. En esta modalidad se incluyen compuestos de
20 la Fórmula (I) en los que R_2 es tetrahidropirano,
fluorotetrahidropirano, -CH₂(fluorociclobutilo), -CH₂(hidroxiciclobutilo),
-CH₂(oxetano), -CH₂(metiloxetano) o C₃₋₆
cicloalquilo sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados
independientemente de F, -OH y -CH₃.

25 Una modalidad proporciona un compuesto de la

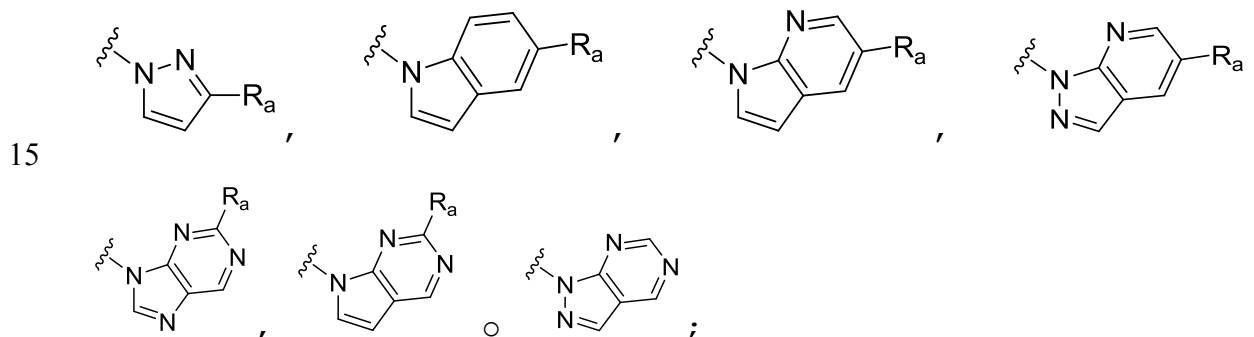
Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_2 es adamantano, benzotiazol o biciclo[2.2.1]heptan-1-ol.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_2 es fenilo sustituido

con $-OH$, $-CN$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, pirazol, triazol o metiltetrazol.

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

HET es un heteroarilo seleccionado de:



R_a es H, F, Cl,

20 Br , $-OH$, $-CN$, $-CH_3$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_2OH$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, hidroxipirrolidina o piridazina;

R_1 es:

(i)

25 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHFCH(CH_3)OH$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$, $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$, $-CH_2C$

HFC(O)NHCH₃, -CH₂CHFCH(CH₃)NH(CH(CH₃)₂), -CH₂CHFCH₂OCH₃, -(CH₂)₃
 -O-CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃-O-
 C(CH₃)₃, -CH₂CH₂-morfolina, -CH₂CH₂(fenil-S(O)₂NH₂), -CH₂CH₂NHC(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃,
 -CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃

5 o -CH₂C(O)NH(tetrahidrotiofeno 1,1-dióxido);

(ii) biciclo[2.2.1]heptan-1-ol,

tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina o 1,3-diazaespiro[4.5]decan-
 2,4-diona; o

(iii) ciclohexilo sustituido con 1 a 2
 10 sustituyentes seleccionados independientemente de
 F, -OH, -NO₂, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(O)NH(CH₃), -C(O)NH(CD₃), -C(O)NH(CH₂CH₃), -C(O)NH(ciclopropilo), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃,
 -NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -SCH₃, piridina, metilimidazol,
 metilpirazol y tiazol; y

15 R₂ es

(i)

-CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -C
 H(CH₃)CH₂F, -CH(CH₃)CHF(CH₃), -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -
 CH(CH₂F)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH;

20 (ii) tetrahidropirano,

fluorotetrahidropirano, -CH₂(fluorociclobutilo), -CH₂(hidroxic
 iclobutilo), -CH₂(oxetano), -CH₂(metiloxetano) o cicloalquilo
 C₃₋₆ sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados
 independientemente de F, -OH y -CH₃;

25 (iii) adamantano, benzotiazol o

biciclo[2.2.1]heptan-1-ol; o

(iv) fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado

de -OH, -CN, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃),
 5 -NHC(O)CH₃, -NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, pirazol, triazol y metiltetrazol.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal de éste, en donde:



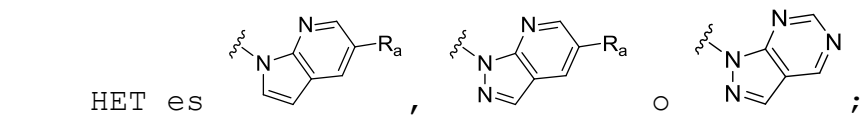
R_a es F, Cl, Br, -OH, -CN o -CH₃;

R₁

es -CH₂CHFCH(CH₃)OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHF
 C(CH₂CH₃)₂OH o -CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂; y

15 R₂ es -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ o -CH₂CH₂CH(CH₃)₂.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal de éste, en donde:



R_a es H, F, Cl, -CN, -CH₃ o -C(O)NH₂;

R₁

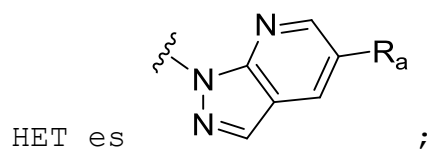
es -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂, -CH₂CHFC(O)NHCH₃
 o ciclohexilo sustituido con -C(O)NHCH₃, -NHC(O)CH₃
 o -S(O)₂CH₃; y

25

R_2 es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OH y -CH₃.

Una modalidad proporciona un compuesto de la
5 Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde:

HET es un heteroarilo seleccionado de:



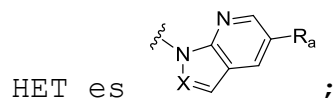
10 R_a es F, Cl, Br, -OH, -CN o -CH₃;

R_1

es -CH₂CHFCH(CH₃)OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHF
C(CH₂CH₃)₂OH o -CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂; y

R_2 es -CH(CH₃)₂.

15 Una modalidad proporciona un compuesto de la
Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde:



X es CH o N;

20 R_a es Cl o -CN;

R_1 es -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH,
o -CH₂CHFC(CH₃)₂OP(O)(OH)₂; y R_2 es -CH(CH₃)₂.

Una modalidad proporciona un compuesto de la
Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde:

25 el compuesto se selecciona de: (R)-6-(5-ciano-1H-

indol-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-
(isopropilamino)nicotinamida (1); (R)-6-(5-ciano-1H-
pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-
3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (2); (R)-6-(5-ciano-1H-
5 pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-
metilbutil)-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida
(3); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-
(etilamino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida
(4); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-
10 fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((2,2,2-
trifluoroetil)amino)nicotinamida (5); (R)-6-(5-ciano-1H-
pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-
3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (6); 6-(5-ciano-1H-
pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-
15 metilbutil)-4-((tetraidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida
(7); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-
fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((tetraidro-2H-piran-3-
il)amino)nicotinamida (8); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-
b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-
20 (((S)-1-idroxiopropan-2-il)amino)nicotinamida (9); (R)-6-(5-
ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopentilamino)-N-
(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (10); 6-(5-
ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(3-idroxi-3-
metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (11); 6-(5-ciano-
25 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(3-idroxi-3-metilbutil)-4-

((tetrahydro-2H-piran-4-il) amino) nicotinamida (12); 4-
 ((1s,3S)-adamantan-1-il amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-
 b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-
 metilbutil) nicotinamida (13); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-
 5 b]piridin-1-il)-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)-4-
 (isopropil amino) nicotinamida (14); N-(3-(*terc*-butoxi)propil)-
 6-(5-ciano-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-1-il)-4-
 (isopropil amino) nicotinamida (15); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo
 [2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-
 10 ((4-hidroxibiciclo[2.2.1] heptan-1-il) amino) nicotinamida
 (16); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-
 fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-
 metilciclopropil) amino) nicotinamida (17); (R)-6-(5-ciano-1H-
 pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-
 15 metilbutil)-4-((1-metilciclopropil) amino) nicotinamida (18);
 (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-
 hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopentil amino) nicotinamida (19);
 (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-
 hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-metiloxetan-3-
 20 il)metil) amino) nicotinamida (20); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-
 b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-
 ((4-hidroxibutan-2-il) amino) nicotinamida (21); 6-(5-ciano-1H-
 pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-fluoro-3-hidroxi-3-
 metilbutil)-4-((4-hidroxibutan-2-il) amino) nicotinamida (22);
 25 (S)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-

- hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (23); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxiciclopentil)amino)nicotinamida (24); diastereómero 1;
- 5 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxiciclopentil)amino)nicotinamida (25); diastereómero 2;
- 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxiciclopentil)amino)nicotinamida (26); diastereómero 3;
- 10 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxiciclopentil)amino)nicotinamida (27); diastereómero 4;
- (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-hidroxiciclobutil)metil)amino)nicotinamida (28); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((oxetan-3-ilmetil)amino)nicotinamida (29); 6-
- 15 (5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)nicotinamida (30); (R)-6-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (31); (R)-6-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida
- 20
- 25

(32); (R)-6-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida

(33); (R)-6-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-

5 metilbutil)nicotinamida (34); (R)-6-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)nicotinamida (35); 6-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (36); (R)-6-(5-

10 cloro-1H-indol-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (37); (R)-6-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (38); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(7H-

15 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (39); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (40); (R)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (41); (R)-N-

20 (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (42); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (43); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-

25 (isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-

il)nicotinamida (44); (R)-6-(5-acetamido-1H-pirrolo[2,3-
 b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-
 (isopropilamino)nicotinamida (45); (R)-6-(5-ciano-1H-
 pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-
 5 metilbutil)-4-((3-idroxiifenil)amino)nicotinamida (46); 6-(5-
 ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(3-isopropoxipropil)-
 4-(isopropilamino)nicotinamida (47); 6-(5-ciano-1H-
 pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((2R)-2-fluoro-3-idroxi-
 4-(isopropilamino)nicotinamida (48); 6-(5-ciano-1H-
 10 pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((2S)-2-fluoro-3-idroxi-
 4-(isopropilamino)nicotinamida (49); (R)-6-(5-ciano-1H-
 pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-
 metilbutil)-4-((3-sulfamoilfenil)amino)nicotinamida (50);
 (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-
 15 idroxi-3-metilbutil)-4-((3-metoxifenil)amino)nicotinamida
 (51); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-
 fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-
 metilbutil)amino)nicotinamida (52); (R)-6-(5-ciano-1H-
 pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((3,3-
 20 difluorociclobutil)amino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-
 metilbutil)nicotinamida (53); (R)-4-((3-
 acetamidofenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-
 il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (54);
 (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-
 25 idroxi-3-metilbutil)-4-((3-

(metilcarbamoil) fenil) amino) nicotinamida (55); (R)-4-((3-carbamoilfenil) amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil) nicotinamida (56); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-(metilsulfonamido) fenil) amino) nicotinamida (57); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(4-sulfamoilfenetil) nicotinamida (58); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-(2-hidroxipropan-2-il) fenil) amino) nicotinamida (59); (R)-4-((4-carbamoilfenil) amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil) nicotinamida (60); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1s,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil) amino) nicotinamida (61); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil) amino) nicotinamida (62); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-(metilsulfonamido)etil) nicotinamida (63); (R)-4-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil) nicotinamida (64); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1-

fluorociclobutil)metil)amino)nicotinamida (65); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((3-cianofenil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (66); (R)-4-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il) fenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (67); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) fenil)amino)nicotinamida (68); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) fenil)amino)nicotinamida (69); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)-2-oxoetil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (70); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-(hidroximetil) fenil)amino)nicotinamida (71); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2S)-3-fluorobutan-2-il)amino)nicotinamida (72); N-(2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-il)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (73); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)nicotinamida (74); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (75); (R)-6-(5-cloro-1H-

pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-
 metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (76); (R)-6-(5-
 ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-
 metilbutil)-4-((2-idroxi-2-metilpropil)amino)nicotinamida
 5 (77); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-
 fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoropropan-2-
 il)amino)nicotinamida (78); 6-(5-ciano-1H-indol-1-il)-4-
 (isopropilamino)-N-((trans)-4-
 (metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (79); 6-(5-ciano-1H-
 10 pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((trans)-4-
 (metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (80); 4-
 (isopropilamino)-N-((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-6-
 (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (81); N-
 ((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-6-(7H-pirrolo[2,3-
 15 d]pirimidin-7-il)-4-((tetraidro-2H-piran-4-
 il)amino)nicotinamida (82); N-((trans)-4-
 acetamidociclohexil)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-
 ((tetraidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (83); N-
 ((trans)-4-acetamidociclohexil)-4-(isopropilamino)-6-(7H-
 20 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (84); 6-(5-ciano-
 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-
 ((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (85); 6-
 (5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-
 (metilcarbamoil)ciclohexil)-4-((tetraidro-2H-piran-4-
 25 il)amino)nicotinamida (86); N-((trans)-4-

acetamidociclohexil)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)nicotinamida (87); N-((*trans*)-4-acetamidociclohexil)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (88); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((*S*)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-N-((1*R*,4*S*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (89); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(isopropilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (90); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(ciclopropilcarbamoil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (91); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(etilcarbamoil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (92); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (93); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-N-((*trans*)-4-(²H₃)metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (94); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-nitrociclohexil)nicotinamida (95); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (96); ((*trans*)-4-(6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexil)carbamato de metilo

(97); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (98); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (99); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(etilamino)-N-((*trans*)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)nicotinamida (100); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metiltio)ciclohexil)nicotinamida (101); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)nicotinamida (102); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (103); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)nicotinamida (104); 4-((3-carbamoilfenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)nicotinamida (105); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*R*)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (106); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*R*)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (107); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*S*)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-

((3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il) amino) nicotinamida (108);
 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-
 hidrox-3-metilbutil)-4-((3-
 fluorociclopentil) amino) nicotinamida (109); 6-(5-ciano-1H-
 5 pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-fluoro-3-hidrox-3-
 metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil) amino) nicotinamida (110);
 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((3,3-difluoro-2-
 hidrox-3-metilbutil) amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidrox-3-
 metilbutil) nicotinamida (111); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-
 10 b]piridin-1-il)-4-((3,3-difluoro-2-hidrox-3-metilbutil) amino)-
 N-((R)-2-fluoro-3-hidrox-3-metilbutil) nicotinamida (112); N-
 ((R)-2-fluoro-3-hidrox-3-metilbutil)-4-((1-fluoropropan-2-
 il) amino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il) nicotinamida
 (113); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-
 15 fluoro-3-hidrox-3-metilbutil)-4-((R)-1-fluoropropan-2-
 il) amino) nicotinamida (114); N-((R)-2-fluoro-3-hidrox-3-
 metilbutil)-4-((R)-1-fluoropropan-2-il) amino)-6-(7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il) nicotinamida (115); N-((R)-2-
 fluoro-3-hidrox-3-metilbutil)-4-((S)-1-fluoropropan-2-
 20 il) amino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il) nicotinamida
 (116); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-
 fluoro-3-hidrox-3-metilbutil)-4-((S)-1-fluoropropan-2-il)
 amino) nicotinamida (117); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-
 b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidrox-3-metilbutil)-4-
 25 ((R)-1-fluoropropan-2-il) amino) nicotinamida (118); (S)-6-(5-

ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (119); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (120);
 5 (5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (121); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)-N-((1R,4S)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (122);
 10 (R)-1-(4-(etilamino)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (123); (R)-1-(4-(ciclobutilamino)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (124); acetato de 1-((2-(6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)etil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (125); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (126); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-metoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (127); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-metoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (128); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((2R)-2-fluoro-3-(isopropilamino)butil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (129);
 25

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((2R)-2-fluoro-3-(isopropilamino)butil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (130);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinamida (131); (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-(metilamino)-3-oxopropil)nicotinamida (132); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (133); (R)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)nicotinamida (134); (R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (135); (R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (136); (R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (137); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (138); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (139); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (140); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-

hidroxí-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)
 amino)nicotinamida (141); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-
 b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxí-3-metilbutil)-4-
 ((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida, diastereómero
 5 1 (142); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-
 fluoro-3-hidroxí-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-3-
 il)amino)nicotinamida, diastereómero 2 (143); (R)-N-(2-
 fluoro-3-hidroxí-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-
 pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)nicotinamida (144); (R)-6-(5-
 10 ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(ciclobutilamino)-N-
 (2-fluoro-3-hidroxí-3-metilbutil)nicotinamida (145); 6-(5-
 ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxí-3-
 metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (146); (R)-6-(5-
 ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxí-
 15 3-metilbutil)-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinamida
 (147); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((trans)-
 4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-4-
 (isopropilamino)nicotinamida (148); (R)-N-(3-etil-2-fluoro-3-
 hidroxipentil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazolo[3,4-
 20 d]pirimidin-1-il)nicotinamida (149); 6-(5-cloro-1H-
 pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-(2-hidroxipropan-2-
 il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (150); 6-(5-
 ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxí-3-
 metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida
 25 (151); 6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-

(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (152); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(5-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (153);

5 6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-morfolinoetil)nicotinamida (154); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)nicotinamida (155); (R)-4-(ciclopropilamino)-6-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (156);

10 (R)-6-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (157); (R)-6-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (158);

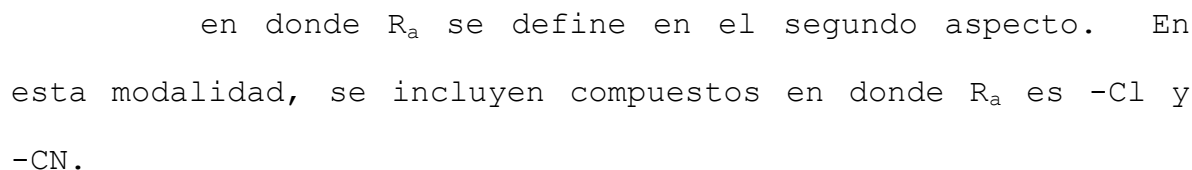
15 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)amino)nicotinamida (159); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (160); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)nicotinamida (161); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-((²H₃)metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (162); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-fluorociclohexil)amino)nicotinamida

25

(163); N-((*trans*)-4-acetamidociclohexil)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida
 (164); N-(2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-il)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
 5 (isopropilamino)nicotinamida (165); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonamido)ciclohexil)nicotinamida (166); 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (167); (R)-N-(2-
 10 fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(3-(piridazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (168); (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil) amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (169); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(9H-purin-9-il)nicotinamida
 15 (170); (R)-6-(2-amino-9H-purin-9-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (171); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((2-hidroxietil) amino)-9H-purin-9-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (172); 6-(5-
 20 ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (173); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida
 25 (174); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-

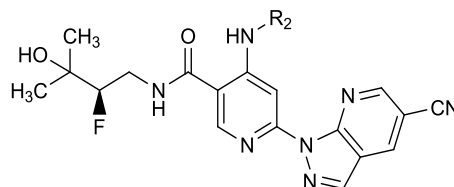
4-hidroxi-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (175); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-hidroxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (176); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-hidroxi-4-(piridin-3-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (177); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-hidroxi-4-(piridin-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (178); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-hidroxi-4-(piridin-4-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (179); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-fluoro-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (180); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (181); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (182); 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (183); (S)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(4-(piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)nicotinamida (184); (R)-6-(2-(dimetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-

Una modalidad proporciona un compuesto de la
Fórmula (I) o una sal de éste, en donde el compuesto es:



Una modalidad proporciona un compuesto de la
Fórmula (I) o una sal de éste, en donde el compuesto es:

5

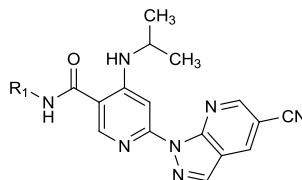


10

en donde R_2 se define en el segundo aspecto. Se
incluyen en esta modalidad compuestos en donde R_2 es alquilo
 C_{2-6} sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados
independientemente de F y -OH. En esta modalidad también se
incluyen compuestos en donde R_2 es un alquilo C_{2-5} no
sustituido.

Una modalidad proporciona un compuesto de la
Fórmula (I) o una sal de éste, en donde el compuesto es:

15

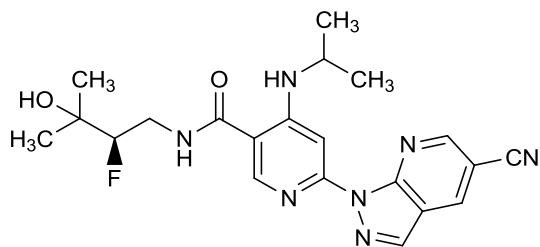


20

en donde R_1 se define en el segundo aspecto. En
esta modalidad se incluyen compuestos en donde R_1 es alquilo
 C_{1-7} sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
independientemente de F y -OH. En esta modalidad también se
incluyen compuestos en donde R_1 es alquilo C_{2-6} sustituido con
un grupo hidroxilo y 0 a 2 sustituyentes de flúor.

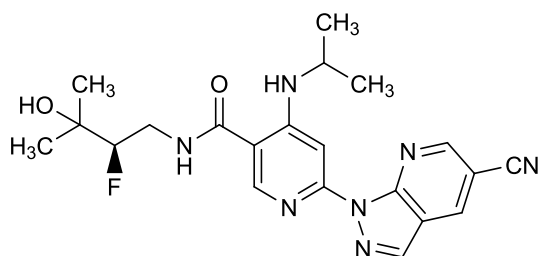
25

Una modalidad proporciona un compuesto de la
Fórmula (I) o una sal de éste, en donde el compuesto es:



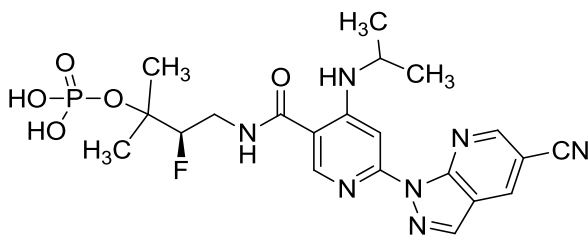
5

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en donde el compuesto es:



10

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde el compuesto es:

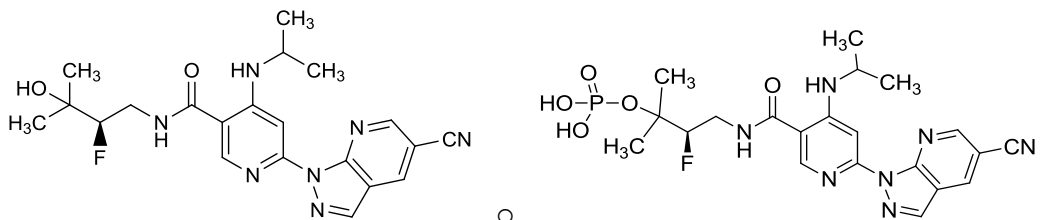


15

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

20

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I), en donde el compuesto es:



25

o sales del mismo.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores IC_{50} de IRAK4 de $\leq 0.05 \mu M$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores IC_{50} de IRAK4 de $\leq 0.025 \mu M$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores IC_{50} de IRAK4 de $\leq 0.015 \mu M$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores IC_{50} de IRAK4 de $\leq 0.01 \mu M$.

Formas cristalinas

Tabla 1

Ejemplo	Forma
133	N-1
133	N-2

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

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

Dimensiones de la celda:

$$a = 14.86 \text{ \AA}$$

$$b = 5.41 \text{ \AA}$$

$$c = 14.93 \text{ \AA}$$

$$5 \quad \alpha = 90.0^\circ$$

$$\beta = 115.7^\circ$$

$$\gamma = 90.0^\circ$$

Grupo espacial: $P2_1$

Moléculas del Ejemplo 133/unidad asimétrica: 2

10 Volumen/cantidad de moléculas en la celda unitaria
= $540 \text{ \AA}^3$

Densidad (calculada) = 1.308 g/cm^3 ,

en donde los parámetros de celda unitaria de la
Forma N-1 se miden a una temperatura de alrededor de 296°K .

15 En otra modalidad, la Forma N-1 del Ejemplo 133 se
caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo
(PXRD) simulado, sustancialmente similar al patrón de la
Figura 1.

Aun en otra modalidad, la Forma N-1 del Ejemplo 133
20 se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias
considerablemente como se enumera en la Tabla 2.

Tabla 2: Coordenadas atómicas fraccionales del
Ejemplo 133, Forma N-1, calculadas a 296°K ; coordenadas
atómicas ($\times 10^4$)

5	Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
	N(3)	6597	7363	4376	C(4)	6728	10155	3329
	N(6)	6232	-333	7366	C(5)	5892	8650	2862
	N(2)	5802	7040	3471	C(3)	7161	12160	3061
	C(11)	6956	2759	6693	C(7)	8420	12042	4753
10	C(13)	7028	975	7491	C(14)	6305	-2293	8061
	N(5)	6021	4153	5003	C(20)	10014	5800	7486
	O(1)	7820	784	8258	C(21)	9902	6780	9070
	C(10)	7679	4544	6849	N(1)	8941	16780	3491
	N(4)	8011	10167	5020	F(1)	5226	-970	8689
15	C(8)	6729	5878	5195	C(1)	8501	15170	3595
	C(12)	6156	2629	5767	C(15)	6201	-1500	8950
	C(9)	7546	6178	6076	O(2)	7673	-3690	10174
	C(6)	7187	9285	4316	C(16)	6696	-2680	9880
	N(7)	8529	4793	7744	C(18)	5988	-4970	9417
20	C(2)	8019	13081	3808	C(17)	6401	-1500	10677
	C(19)	9330	6603	7943	-	-	-	-

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

En una modalidad, la Forma N-2 del compuesto del

Ejemplo 133 se caracteriza por parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:

$$a = 36.08 \text{ \AA}$$

$$5 \quad b = 6.72 \text{ \AA}$$

$$c = 22.77 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90.0^\circ$$

$$\beta = 125.3^\circ$$

$$\gamma = 90.0^\circ$$

10 Grupo espacial: C2

Moléculas del Ejemplo 133/unidad asimétrica: 1

Volumen/cantidad de moléculas en la celda unitaria
= $564 \text{ \AA}^3$

Densidad (calculada) = 1.253 g/cm^3 ,

15 en donde los parámetros de celda unitaria de la
Forma N-2 se miden a una temperatura de 296°K .

En otra modalidad, la Forma N-2 del Ejemplo 133 se
caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo
(PXRD) simulado, sustancialmente similar al patrón de la

20 Figura 2.

Aun en otra modalidad, la Forma N-2 del Ejemplo 133
se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias
considerablemente como se enumeran en la Tabla 3.

25 Tabla 3: Coordenadas atómicas fraccionarias del
Ejemplo 133, Forma N-2 calculada a una temperatura de

alrededor de 296 °K; coordenadas atómicas ($\times 10^4$)

5	Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
	O(4)	1351	14181	10840	C(11)	2510	15084	3450
	O(2)	1361	1591	5869	C(12)	1893	19220	2200
	O(3)	1001	10687	8462	C(7)	2430	16959	3074
	O(1)	992	5294	3359	C(3)	1311	9100	3294
10	F(1)	756	5049	4426	C(18)	1143	4030	4966
	N(2)	2255	12355	3682	C(33)	1868	-3360	7144
	N(9)	2247	3548	8676	C(8)	1980	17450	2563
	N(10)	2708	3621	9093	C(29)	1978	-1416	7536
	N(1)	2283	9430	4238	C(24)	1335	6873	8311
15	N(3)	2726	12386	4140	C(32)	2454	902	8377
	N(14)	1623	11062	9555	C(28)	2416	-800	8050
	N(8)	2267	6482	9220	C(38)	1429	12742	9725
	N(7)	1597	4993	4532	C(17)	1423	3320	4676
	N(4)	1692	14440	2734	C(6)	2855	14024	3953
20	N(11)	1661	1392	7750	C(40)	947	13730	10136
	N(6)	862	8714	2813	C(30)	1613	-320	7396
	N(5)	1824	20680	1906	C(13)	571	10240	2252
	N(12)	1788	-4902	6863	C(27)	2844	2060	8946
	C(5)	2021	10760	3742	C(9)	1623	16123	2405
25	C(26)	2003	5158	8719	C(20)	744	500	4695
	C(2)	1619	7670	3846	C(41)	587	13000	10248

5	C(23)	1572	8313	8831	C(14)	111	10170	2215
	C(10)	2127	14036	3267	C(15)	406	8980	1582
	C(37)	1380	10080	8937	C(35)	150	5160	7282
	C(22)	2046	8038	9257	C(42)	801	15490	9711
	C(4)	1549	10770	3270	C(34)	520	5000	7392
10	C(31)	2073	1935	8208	C(21)	675	3310	5418
	C(25)	1542	5270	8276	C(36)	559	5670	6860
	C(16)	1367	5835	3877	C(39)	1052	12159	9792
	C(1)	2059	7938	4272	F(2)	1227	10440	10251
	C(19)	972	2360	5230	N(13)	880	6907	7894

DEFINICIONES

Los expertos en la técnica podrán tener una mejor comprensión de las características y ventajas de la invención con la lectura de la siguiente descripción detallada. Cabe destacar que ciertas características de la invención que se describen, para mayor claridad, anteriormente y más adelante en el contexto de modalidades individuales, podrán también combinarse para formar una sola modalidad. Por el contrario, las diversas características de la invención que, para fines de brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, también se pueden combinar para formar subcombinaciones de éstas. Las modalidades identificadas en la presente como ejemplares o preferidas pretenden ilustrar y

no limitar.

A menos que se especifique lo contrario en la presente, las referencias realizadas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "uno/a" se
5 pueden referir a uno/a o más.

Como se usa en la presente, el término "compuestos" se refiere al menos a un compuesto. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) incluye un compuesto de la Fórmula (I) y dos o más compuestos de la Fórmula (I).

10 A menos que se indique lo contrario, se asume que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene los suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Las definiciones que se establecen en la presente
15 prevalecerán sobre las definiciones en cualquier otra patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente incorporada en la presente por referencia.

A continuación se enumeran las definiciones de los diversos términos que se usan para describir la presente
20 descripción. Estas definiciones se aplican a los términos como se usan en toda la descripción (a menos que se limiten en casos específicos), ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

A todo lo largo de la descripción, el experto en la
25 técnica puede elegir los grupos y sus sustituyentes, para

proveer compuestos y porciones estables.

De acuerdo con una convención usada en el estado de

la técnica,  se usa en fórmulas estructurales en la presente para representar el enlace que es el punto de unión de la porción o el sustituyente con el núcleo o la estructura principal.

Como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e i-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo. Cuando los números aparecen en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define, con mayor especificidad, la cantidad de átomos de carbono que un grupo particular puede contener. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" indica grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo derivado de una molécula de hidrocarburo policíclico o monocíclico no aromático

mediante la supresión de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo saturado. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando los números aparecen en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define, con mayor especificidad, la cantidad de átomos de carbono que un grupo cicloalquilo particular puede contener. Por ejemplo, "cicloalquilo C₃-C₆ " indica grupos cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono.

La frase "aceptable desde el punto de vista farmacéutico o farmacéuticamente aceptable " se emplea en la presente para referirse a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuados para usarse en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica u otros problemas o complicaciones conmensurados con una relación riesgo/beneficio razonable.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden proporcionar como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. La liofilización se puede utilizar para proporcionar los compuestos de la Fórmula (I) como sólidos amorfos.

Además, cabe destacar que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de la Fórmula (I) también se encuentran dentro del alcance de la presente

invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la Fórmula (I) con una o más moléculas solventes, orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la fijación al hidrógeno. En
 5 ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas solventes se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos ejemplares incluyen hidratos,
 10 etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación son conocidos en el estado de la técnica.

En el estado de la técnica, se conocen varias formas de profármacos, y estas se describen en:

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

25 Además, los compuestos de la Fórmula (I), después

de la preparación, se pueden aislar y purificar para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior a 99 % de un compuesto de la Fórmula (I) ("considerablemente puro"), que luego se usa o se formula
5 como se describe en la presente. Los compuestos "sustancialmente puros" de la Fórmula (I) también se contemplan en la presente como parte de la presente invención.

"Compuesto estable" y "estructura estable" indican
10 un compuesto que es suficientemente potente para sobrevivir al aislamiento en una mezcla de reacción en grado útil de pureza, y la formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende ejemplificar compuestos estables.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz"
15 pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o en una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados, o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos eficaces para actuar como inhibidor de IRAK4, o
20 eficaces para el tratamiento o la prevención de condiciones patológicas autoinmunitarias y/o inflamatorias, tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

Como se usan en la presente, "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una condición
25 patológica en un mamífero, en particular, un ser humano, e

incluyen: (a) evitar que ocurra el estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando el mamífero tiene predisposición a la enfermedad, pero aún no se le ha diagnosticado; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo y/o (c) aliviar la enfermedad, es decir, 5 provocar la regresión de la enfermedad.

Los compuestos de la presente invención incluyen todos los isótopos de átomos que aparecen en estos compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el 10 mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Por lo general, los compuestos de la invención marcados de manera isotópica se pueden 15 preparar mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los que se describen en la presente, usando un reactivo adecuado marcado de manera isotópica en lugar de un reactivo no marcado. Por ejemplo, metilo ($-\text{CH}_3$) también incluye 20 grupos metilo deuterados, tales como $-\text{CD}_3$.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección que se desea tratar, que puede depender de la necesidad de un tratamiento específico del sitio o de la 25 cantidad del compuesto de la Fórmula (I) que debe

administrarse.

Esta invención también abarca una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la Fórmula (I) y uno o más portadores y/o diluyentes y/o
5 adyuvantes no tóxicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico (denominados, en forma conjunta, materiales "portadores") y, si se desea, otros ingredientes activos. Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada, preferentemente, en forma de
10 una composición farmacéutica adaptada a la vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento que se desea realizar. Los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, mucosal o parenteral, que incluye intravascular, intravenosa,
15 intraperitoneal, subcutánea, intramuscular e intrasternal, en formulaciones de dosis unitaria que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, el portador farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa,
20 y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales, tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, y un agente de desintegración, tal como crospovidona. La mezcla del portador puede ser llenada dentro de una cápsula de gelatina
25 o puede ser comprimida en forma de tableta. La composición

farmacéutica se puede administrar como una forma de dosis oral o una venoclisis, por ejemplo.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en la forma, por ejemplo, de una
5 tableta, una cápsula, una cápsula líquida, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se elabora, preferentemente, en forma de una dosis unitaria que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede proporcionarse como una
10 tableta o una cápsula que comprende una cantidad del ingrediente activo en el intervalo de alrededor de 0.1 a 1000 mg, preferentemente, de alrededor de 0.25 a 250 mg y, con mayor preferencia, de alrededor de 0.5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede
15 variar ampliamente, en función de la afección del paciente y de otros factores, pero puede determinarse usando métodos de rutina.

Cualquier composición farmacéutica contemplada en la presente se puede administrar, por ejemplo, por vía oral
20 mediante cualquier preparación oral adecuada y aceptable. Las preparaciones orales ejemplares incluyen, entre otras, tabletas, pastillas, pastillas para chupar, suspensiones acuosas y aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas,
25 jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas

previstas para la administración oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en el estado de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas previstas para la administración oral. Con el fin de
5 proporcionar preparaciones farmacéuticas de sabor agradable, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener al menos un agente seleccionado de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, demulcentes, antioxidantes y agentes conservadores.

10 Por ejemplo, una tableta puede prepararse mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) con al menos un excipiente no tóxico aceptable desde el punto de vista farmacéutico, adecuado para la fabricación de comprimidos. Los excipientes ejemplares incluyen, entre otros, por
15 ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio y fosfato de sodio; agentes de granulación y de desintegración, tal como celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz y ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como
20 almidón, gelatina, polivinil-pirrolidona y acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Además, una tableta puede no estar recubierta o puede ser recubierta mediante técnicas conocidas, a fin de disimular el sabor desagradable de un
25 fármaco o retrasar la desintegración y la absorción del

ingrediente activo en el tracto gastrointestinal y, de esa manera, prolongar los efectos del ingrediente activo durante más tiempo. Los ejemplos de materiales hidrosolubles para disimular el sabor incluyen, entre otros, hidroxipropil-
5 metilcelulosa e hidroxipropil-celulosa. Los materiales retardadores de tiempo incluyen, entre otros, etilcelulosa y butirato de acetato de celulosa.

Las cápsulas de gelatina dura pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula
10 (I) con al menos un diluyente sólido inerte, tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) con al menos un portador hidrosoluble, tal como
15 polietilenglicol, y al menos un medio oleoso, tal como aceite de maní, parafina líquida y aceite de oliva.

Una suspensión acuosa puede prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) con al menos un ejemplo adecuado para la fabricación de una
20 solución acuosa. Los ejemplos de excipientes adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa incluyen, entre otros, agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinil-pirrolidona,
25 goma de tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o

humectantes, tales como una fosfatida natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileo con ácidos grasos, tales como estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como heptadecaetilen-oxietanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como monooleato de polioxietilen-sorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de polioxietilen-sorbitán. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservador, tal como p-hidroxibenzoato de n-propilo y etilo; al menos un agente colorante; al menos un agente saborizante; y/o al menos un agente endulzante, que incluye, entre otros, sacarosa, sacarina y aspartame.

Las suspensiones oleosas pueden prepararse, por ejemplo, suspendiendo, al menos un compuesto de la Fórmula (I) en un aceite vegetal, tal como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de ajonjolí y aceite de coco; o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener, al menos, un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina sólida y alcohol cetílico. A fin de obtener una suspensión oleosa de sabor agradable, puede agregarse, al menos, uno de los agentes endulzantes

descritos anteriormente y/o, al menos, un agente saborizante a la suspensión oleosa. Una suspensión oleosa también puede contener al menos un conservador, que incluye, entre otros, un antioxidante, tal como hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) con al menos un agente dispersante y/o humectante, al menos un agente de suspensión y/o al menos un conservador. Los agentes dispersantes adecuados, los agentes humectantes y los agentes de suspensión son como ya se los describió anteriormente. Los conservadores ejemplares incluyen, entre otros, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, que incluye, entre otros, agentes endulzantes; agentes saborizantes; y agentes colorantes.

Una emulsión de al menos un compuesto de la Fórmula (I) puede prepararse, por ejemplo, como una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa de las emulsiones que comprenden compuestos de la Fórmula (I) puede formarse con ingredientes conocidos en una forma conocida. La fase oleosa se puede proporcionar mediante, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como aceite de oliva y aceite de maní; un aceite mineral, tal como parafina líquida; y mezclas de éstos. Si

bien la fase puede comprender solo un emulsificante, puede comprender una mezcla de, al menos, un emulsificante con una grasa o con un aceite, o con ambos. Los agentes emulsificantes adecuados incluyen, entre otros, fosfatadas naturales, por ejemplo, lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilen-sorbitán. Preferentemente, se incluye un emulsificante hidrofílico junto con un emulsificante lipofílico que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsificante con o sin el estabilizador constituye la denominada cera emulsificante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de ungüento emulsificante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones cremosas. Una emulsión también puede contener un agente endulzante, un agente saborizante, un conservador y/o un antioxidante. Los emulsificantes y los estabilizantes de emulsión, adecuados para usarse en la formulación de la presente invención, incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales conocidos en el estado de la técnica.

Los compuestos de la Fórmula (I) también se pueden administrar, por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea y/o intramuscular mediante cualquier forma inyectable adecuada y aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Las formas
5 inyectables ejemplares incluyen, entre otros, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y solventes aceptables, tales como agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio; microemulsiones estériles de aceite en agua; y suspensiones acuosas u oleaginosas.

10 Las formulaciones para la administración parenteral pueden presentarse en la forma de soluciones o suspensiones inyectables isotónicas, estériles, acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los
15 portadores o diluyentes mencionados para usarse en formulaciones para la administración oral, o usando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz,
20 aceite de algodón, aceite de maní, aceite de ajonjolí, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o diversos amortiguadores. En las técnicas farmacéuticas, se conocen ampliamente otros adyuvantes y modos de administración. El ingrediente activo también puede
25 administrarse mediante inyección como una composición con

portadores adecuados, que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, CAPTISOL®), solubilización con cosolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

5 La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente aceptable para la administración parenteral no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden
10 usar, se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean de manera convencional como un solvente o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluidos los monoglicéridos o
15 diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como el ácido oleico, pueden usarse en la preparación de inyectables.

Una microemulsión inyectable aceite en agua, estéril, se puede preparar, por ejemplo, mediante 1) la
20 disolución de al menos un compuesto de la Fórmula (I) en una fase oleosa, tal como una mezcla de aceite de soja y lecitina; 2) la combinación de la Fórmula (I) que contiene la fase oleosa con una mezcla de glicerol y agua; y 3) el procesamiento de la combinación para formar una
25 microemulsión.

Una suspensión acuosa u oleaginosa estéril se puede preparar de acuerdo con los métodos ya conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, una solución o suspensión acuosa estéril puede prepararse con un diluyente o solvente no tóxico aceptable para la administración parenteral, tal como 1,3-butanodiol; y una suspensión oleaginosa estéril puede prepararse con un solvente o medio de suspensión aceptable, no tóxico, estéril, tales como aceites fijos estériles, por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, tales como ácido oleico.

Los portadores, adyuvantes y vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas autoemulsificantes de administración de fármacos (SEDDS), tales como succinato de d-alfa-tocoferol-polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéutica, tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado, tal como el tensioactivo CREMOPHOR® (BASF), u otras matrices poliméricas de administración, similares, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humana, sustancias amortiguadoras, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de

protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Las ciclodextrinas, tales como alfa-, beta- y gamma-ciclodextrina, o los derivados químicamente modificados, tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluidas 2- y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, también pueden usarse de manera beneficiosa para mejorar la administración de compuestos de las fórmulas descritas en la presente.

Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención pueden procesarse de acuerdo con métodos farmacéuticos convencionales, a fin de producir agentes medicinales para la administración a pacientes, incluidos los seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificantes, amortiguadores, etc. Las tabletas y las píldoras se pueden preparar adicionalmente con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales

como agentes humectantes, endulzantes, saborizantes y perfumantes.

Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o las composiciones de la presente invención dependen de varios factores, que incluyen la edad, el peso, el sexo, la afección médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de administración y el compuesto particular que se emplea. Por ello, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de forma rutinaria mediante métodos estándares. Puede ser adecuada una dosis diaria de alrededor de 0.001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente, de alrededor de 0.0025 a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal y, con máxima preferencia, de alrededor de 0.005 a 10 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria se puede administrar en una a cuatro dosis por día. Otros cronogramas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de la presente invención se combinan de manera ordinaria con uno o más adyuvantes adecuados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos de pueden mezclar con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, alquilésteres de

celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y luego
5 se comprimen o encapsulan para una administración conveniente. Tales cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de liberación controlada como se puede proporcionar en una dispersión de un componente activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) y, opcionalmente, un agente adicional seleccionado de cualquier portador, adyuvante y vehículo aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las composiciones alternativas
15 de la presente invención comprenden un compuesto de la Fórmula (I) que se describe en la presente, o un profármaco de éste, y un portador, adyuvante o vehículo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Los compuestos de la invención modulan la actividad
20 de cinasa, incluida la modulación de IRAK-4. Otros tipos de actividad de cinasa que pueden ser modulados por los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, la familia Pelle/IRAK y sus mutantes.

En consecuencia, los compuestos de la Fórmula (I)
25 son útiles para tratar afecciones asociadas a la modulación

de la actividad de cinasa y, en particular, la inhibición selectiva de la actividad de IRAK-4 o la inhibición de IRAK y otras cinasas de la familia Pelle. Tales afecciones incluyen las enfermedades asociadas al receptor de la familia TLR/IL-1
5 en donde los niveles de citocina son modulados como consecuencia de la señalización intracelular. Asimismo, los compuestos de la Fórmula (I) tienen selectividad ventajosa con respecto a la actividad de IRAK-4, preferentemente, desde al menos 20 veces hasta más de 1000 veces mayor selectividad.

10 Como se usan en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una condición patológica en un mamífero, en particular, un ser humano, e incluyen: (a) prevenir o demorar la aparición de la enfermedad en un mamífero, en particular, cuando este
15 mamífero tiene una predisposición a la enfermedad, pero aún no se le ha diagnosticado; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) lograr una reducción total o parcial de los síntomas o del estado de enfermedad, y/o aliviar, mejorar, disminuir o curar la
20 enfermedad o el trastorno y/o sus síntomas.

 En vista de su actividad como inhibidores de IRAK-4, los compuestos de la Fórmula (I) son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas al receptor de la familia TLR/IL-1 que incluyen, entre otras, enfermedades
25 inflamatorias, tales como enfermedad de Crohn, colitis

ulcerosa, asma, enfermedad del injerto contra el hospedero, rechazo del aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunitarias, tales como enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; enfermedades autoinflamatorias, que incluyen CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, gota, artritis gotosa; enfermedades metabólicas, que incluyen diabetes tipo 2, aterosclerosis, infarto de miocardio; trastornos óseos destructivos, tales como enfermedad de resorción ósea, osteoartritis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple; trastornos proliferativos, tales como leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica; trastornos angiogénicos, tales como tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas, tales como sepsis, choque séptico y Shigellosis; enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral o enfermedades neurodegenerativas causadas por lesiones traumáticas, enfermedades oncológicas y enfermedades virales, tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple e infección por VIH, y retinitis por CMV y SIDA, respectivamente.

Más en particular, las afecciones o enfermedades específicas que se pueden tratar con los compuestos de la

invención incluyen, entre otras, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de insuficiencia respiratoria adulta, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad del injerto contra el hospedero, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de células β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por la infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazo al aloinjerto, fiebre y mialgias debido a infecciones, caquexia secundaria a las infecciones, formación de queloides, formación de cicatrices tisulares, colitis ulcerosa, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, melanoma

metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico y Shigellosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral o enfermedad neurodegenerativa causada por lesiones traumáticas;

5 trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades virales, que incluyen infección por hepatitis aguda (que incluye hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o neoplasia

10 maligna y herpes; apoplejía, isquemia de miocardio, isquemia en apoplejía y ataques cardíacos, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome

15 del choque tóxico, afecciones asociadas a la prostaglandina endoperoxidasa sintasa 2 y pénfigo vulgar. Los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en donde la afección se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, rechazo al aloinjerto, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis

20 anquilosante, artritis psoriásica y pénfigo vulgar. De manera alternativa, los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la afección se selecciona de lesión por isquemia-reperfusión, que incluye lesión por isquemia-reperfusión cerebral derivada de apoplejía, y lesión por

25 isquemia-reperfusión cardíaca derivada de infarto de

miocardio. Otro método de tratamiento preferido es aquel en donde la afección es mieloma múltiple.

Además, los inhibidores de cinasa de la presente invención inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias
5 inducibles, tales como prostaglandina-endoperóxido sintasa 2 (PGHS-2), también denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2), IL-1, IL-6, IL-18, quimiocinas. En consecuencia, las afecciones asociadas a IRAK-4 incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor como
10 consecuencia del cáncer, odontalgia y dolor artrítico. Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, que incluyen, entre otros, el virus de la anemia infecciosa equina; o infecciones por retrovirus, que incluyen
15 el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia bovina y el virus de la inmunodeficiencia canina.

Como resultado de su actividad como inhibidores selectivos de IRAK-4, los compuestos de la Fórmula (I) son
20 útiles en el tratamiento contra los tipos de cáncer asociados a la mutación en MyD88 L265P, que incluye, entre otros, un subconjunto tipo linfocito B activado del linfoma difuso de linfocitos B grandes (ABC-DLBCL); ref: Ngo, V.N. et al. Nature 470: 115-119 (2011); macroglobulinemia de Waldenström
25 (WM); ref: Treon, S.P. et al. N. Engl. J. Med. 367:826-833

(2012); leucemia linfocítica crónica (CLL); linfoma difuso cutáneo de linfocitos B grandes; y linfoma primario del sistema nervioso central; ref: Wang, J.Q. et al. *Frontiers Immunol.*, 5:367-377 (2014).

5 Los compuestos de la Fórmula (I) son útiles en el tratamiento contra los tipos de cáncer asociados a la sobreexpresión de TLR2/IRAK1 activado, que incluye el síndrome mielodisplásico (MDS); ref: Rhyasen, G.W. et al. *Cancer Cell*, 24:90-104(2013).

10 Cuando las expresiones "afección asociada a IRAK-4" o " enfermedad o trastorno asociado a IRAK-4" se usan en la presente, cada una pretende abarcar todas las afecciones antes identificadas como si se repitieran en su totalidad, así como cualquier otra afección que sea afectada por la
15 actividad de la cinasa IRAK-4.

 La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de estas afecciones, que comprenden administrarle a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I) o una sal
20 de éste. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir IRAK-4 y/o para tratar enfermedades.

 Los métodos para el tratamiento de afecciones
25 asociadas a IRAK-4 pueden comprender administrar los

compuestos de la Fórmula (I) solos o combinados entre sí y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles para el tratamiento de esas afecciones. En consecuencia, "cantidad terapéuticamente eficaz" también incluye una cantidad de la
5 combinación de los compuestos reivindicados, que es eficaz para inhibir IRAK-4 y/o para tratar enfermedades asociadas a IRAK-4.

Los ejemplos de estos otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfostina, fármacos
10 antiinflamatorios supresores de citocina (CSAID), Interleucina 10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxiespergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs), tales como
15 ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides, tales como prednisona o dexametasona; agentes antivirales, tales como abacavir; agentes antiproliferativos, tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); agentes contra la malaria, tales como hidroxicloroquina; fármacos citotóxicos,
20 tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α , tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de éstos.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando
25 se usan en combinación con los compuestos de la presente

invención, se pueden emplear, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el manual de referencia para médicos *Physicians' Desk Reference* (PDR) o según lo determine un experto en la técnica. En los métodos de la presente invención, los otros
5 agentes terapéuticos se pueden administrar antes, durante o después de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas para tratar afecciones asociadas a IRAK-4, incluidas las enfermedades mediadas por el receptor
10 de la familia TLR y IL-1, como se describieron anteriormente.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por los expertos en el ámbito de la síntesis orgánica. Los compuestos de la
15 presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en el ámbito de la química orgánica sintética o sus variaciones consideradas por las personas expertas en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los
20 que se describen a continuación. Todas las referencias citadas en la presente se incorporan en su totalidad por referencia.

Las reacciones y las técnicas descritas en la presente sección se llevaron a cabo en solventes adecuados
25 para los reactivos y materiales utilizados, y son adecuadas

para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos de síntesis indicados a continuación, se debe tener en cuenta que todas las condiciones de reacción propuestas, incluso la elección del
5 solvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de preparación se eligen por ser condiciones estándares para esa reacción, que debe reconocer fácilmente una persona experta en la técnica. La persona experta en la técnica de la
10 síntesis orgánica comprenderá que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para los expertos en el estado de
15 la técnica y, por ello, se deben usar métodos alternativos. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un cronograma particular del proceso en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto deseado de la invención. Otra
20 consideración importante en la planificación de cualquier vía de síntesis en esta área es la elección prudente del grupo protector que se usa para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una explicación con autoridad que
25 describe muchas alternativas para el médico experto es Greene

et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.^a edición, Wiley and Sons (1999)).

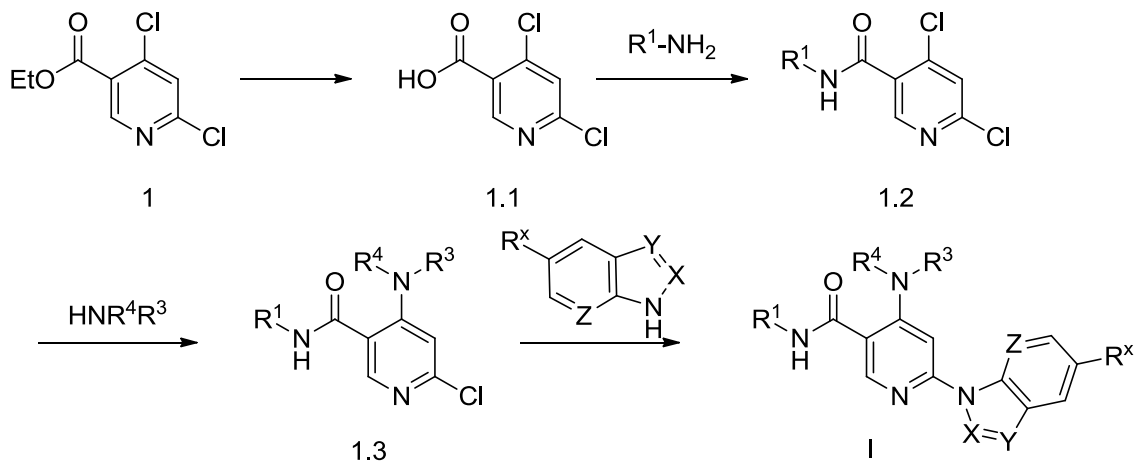
Los compuestos de la Fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con el método indicado en el Esquema de
5 Reacción 1. La hidrólisis de éster (1) para obtener el ácido 1.1 y la posterior reacción con una amina usando las condiciones estándares formadoras de enlaces de amina, pueden permitir la obtención de la dicloroamida 1.2. El desplazamiento selectivo del cloruro C4 haciéndolo reaccionar
10 con una amina, permite obtener el producto monoclorado 1.3. La reacción de 1.3 con un nucleófilo heterocíclico adecuado, en presencia de un catalizador, tal como paladio, permite obtener los compuestos de la Fórmula general I.

15

20

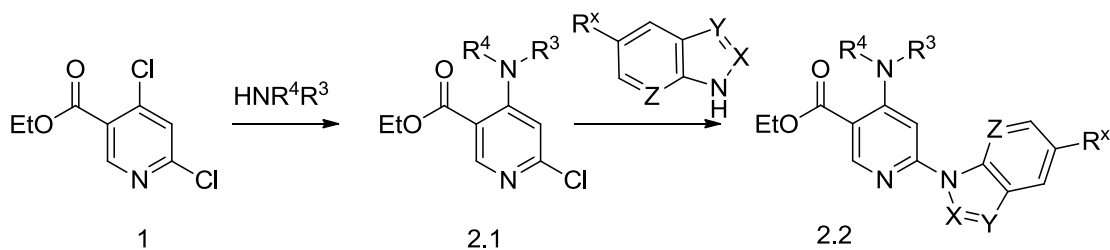
25

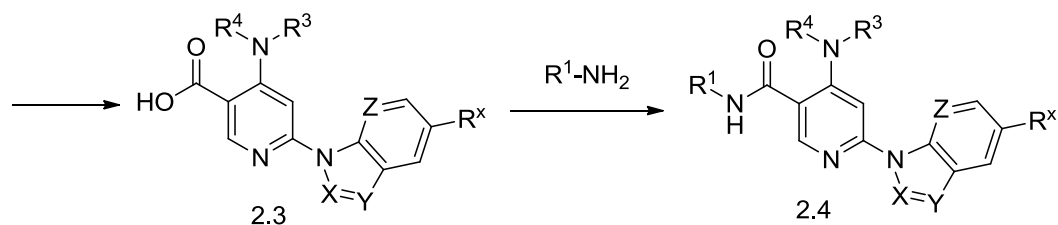
Esquema de Reacción 1



De manera alternativa, el orden de las reacciones se puede modificar para cambiar la síntesis general, a fin de permitir variaciones en diferentes posiciones de la molécula en diferentes etapas de la preparación. Por ejemplo, en el Esquema de Reacción 2, el cloruro 1 se puede hacer reaccionar con una amina primero para formar el éster monoclorado 2.1. La posterior reacción con un nucleófilo heterocíclico puede formar el intermediario disustituido 2.2. La hidrólisis del éster para obtener el ácido 2.3 y la posterior formación de un enlace de amida puede permitir la obtención del análogo final 2.4.

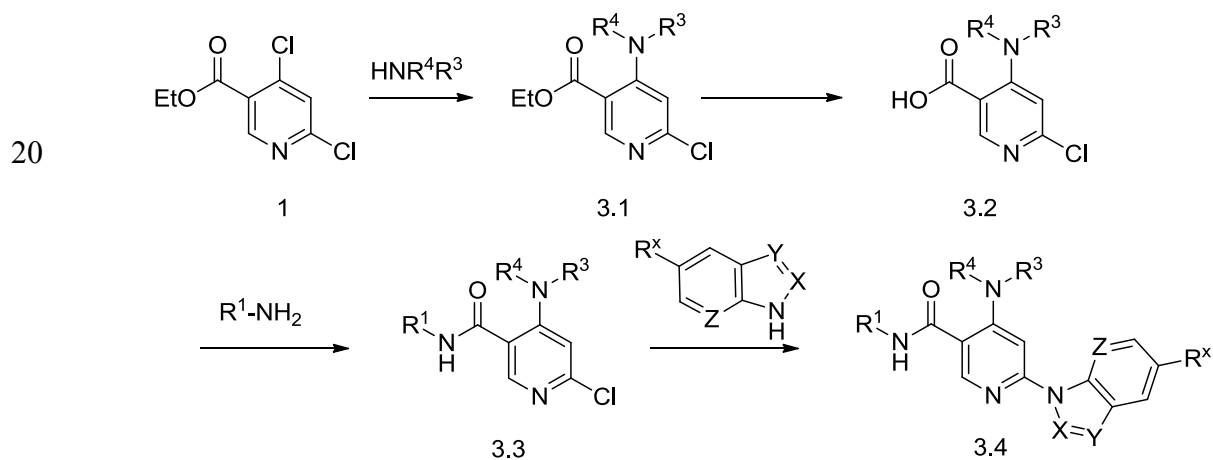
Esquema de Reacción 2





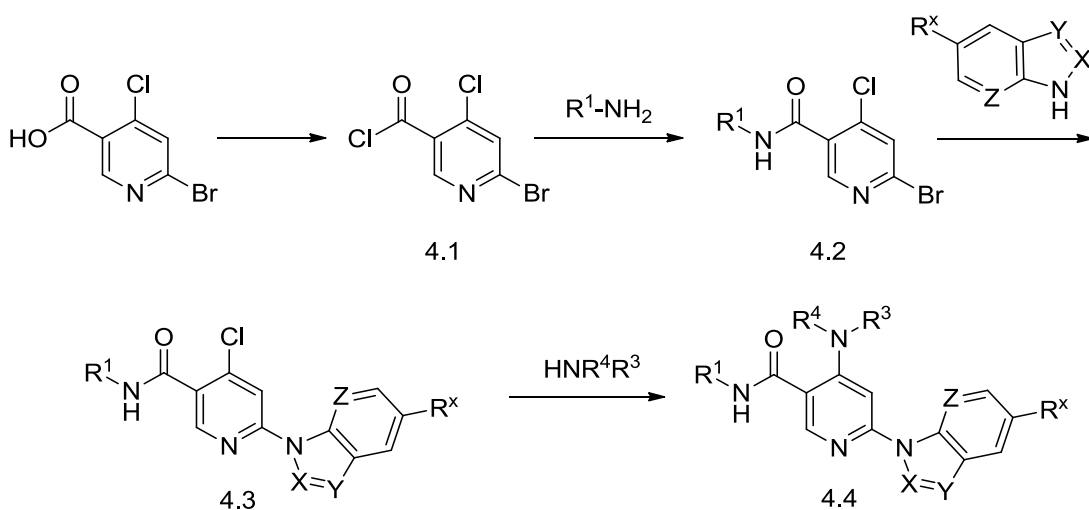
5 En el Esquema de Reacción 3, se muestra una
 variación adicional en el orden de la sustitución. En primer
 lugar, la reacción del dicloruro con una amina puede producir
 el compuesto 3.1. La hidrólisis del éster con una base, tal
 como NaOH o KOH, puede producir el ácido 3.2. Este ácido se
 10 puede hacer reaccionar con una amina usando las condiciones
 estándares de reacción formadoras de enlaces de amina, tales
 como HOBt, EDC y DIPEA, en un solvente adecuado para formar
 la amida 3.3, similar a la amida 1.3 en el Esquema de
 Reacción 1. El posterior acoplamiento de amina heterocíclica
 15 en presencia de un catalizador de metal, tal como paladio,
 puede producir el compuesto final 3.4.

Esquema de Reacción 3



Otra variación implica la síntesis de un núcleo de piridina halogenado en forma diferencial para permitir la variación del sustituyente HNR^3R^4 en la última etapa de la síntesis. El ácido 6-bromo-4-cloronicotínico se puede hacer reaccionar con un reactivo de halogenación, tal como cloruro de oxalilo, para obtener el cloruro ácido 4.1. Este se puede hacer reaccionar posteriormente con una amina en presencia de una base, tal como DIPEA o TEA, en un solvente adecuado, tal como DCM, para obtener la amida 4.2. La amida 4.2 se puede hacer reaccionar con una amina heterocíclica en presencia de un catalizador de metal, tal como Pd, en un solvente para obtener el compuesto 4.3. Por último, el compuesto 4.3 se puede hacer reaccionar con una amina en presencia de una base a temperatura elevada para obtener el compuesto 4.4.

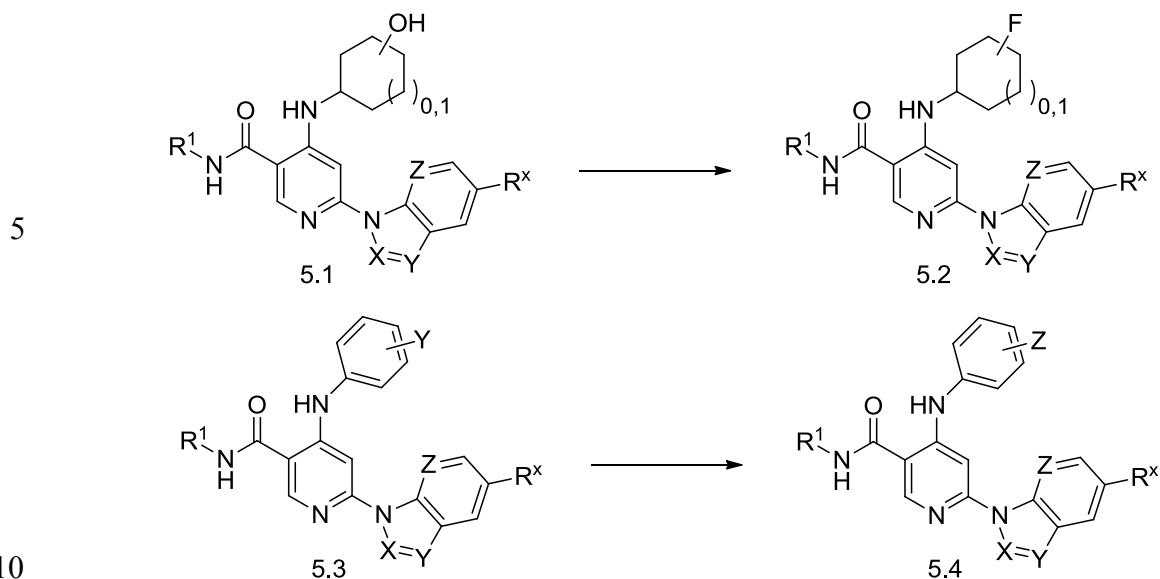
Esquema de Reacción 4



Cabe destacar, como comprenderán los expertos en la técnica, que son posibles las manipulaciones sintéticas de

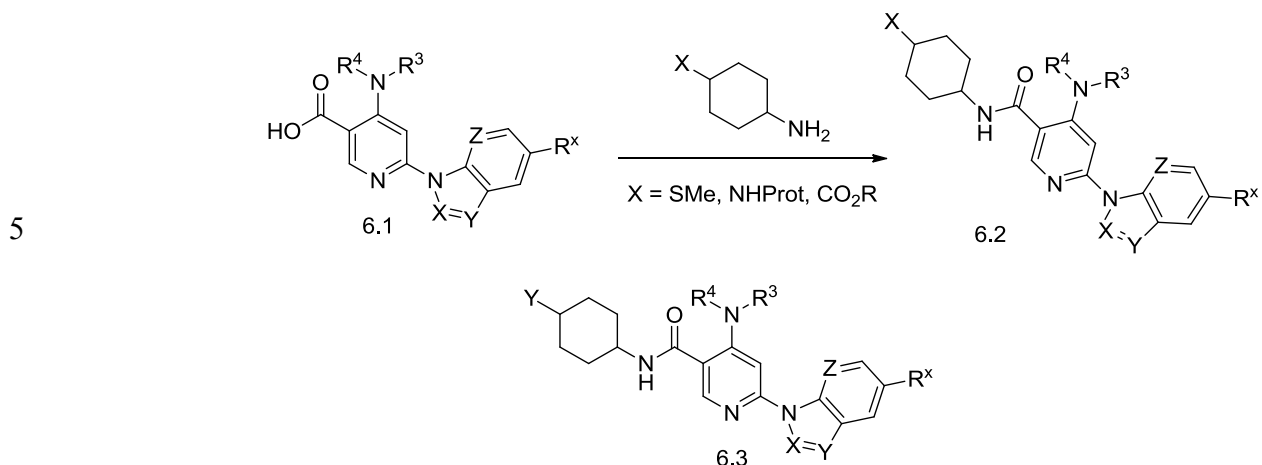
los grupos R^1 , R^2 y R^3 incorporados. En el Esquema de Reacción 5, se muestra un ejemplo ilustrativo. El alcohol secundario incorporado en el compuesto 5.1 se puede convertir en el análogo de fluoro 5.2 mediante el tratamiento con un reactivo de fluoración, tal como DAST, en un solvente adecuado, tal como DCM. Otros grupos funcionales además de un alcohol pueden estar presentes para la posterior funcionalización. Por ejemplo, los grupos nitro se pueden convertir fácilmente en aminas y luego funcionalizarse, y los ésteres se pueden convertir fácilmente en ácidos, amidas o heterociclos. De manera adicional, los grupos arilo o heteroarilo incorporados en el compuesto 5.3 se pueden convertir, a través de manipulaciones químicas estándares, a análogos de diversos grados de sustitución. Por ejemplo, cuando Y es nitro, la funcionalidad se puede convertir en una amina en condiciones de reducción estándares y también se puede funcionalizar como una amida (Z es NHCOCH_3) o sulfonamida (Z es NHSO_2CH_3). El orden de las manipulaciones sintéticas, por supuesto, se puede realizar de manera que sea consistente con los métodos descritos en los Esquemas de Reacción 1-3 y no se debería limitar a la etapa final de la preparación de los ejemplos.

Esquema de Reacción 5



De manera adicional, las variaciones en el grupo R^1 se pueden lograr mediante la funcionalización después de la incorporación en la estructura de piridina. Por ejemplo, en el Esquema de Reacción 6, una amina, sulfuro o éster protegidos de manera adecuada se acoplan al ácido de piridina 6.1 a través de condiciones estándares formadoras de enlaces de amina para formar 6.2. El compuesto 6.2 se puede manipular adicionalmente (desprotección/funcionalización de la amina; oxidación de sulfuro; hidrólisis del éster/formación de la amida o del heterociclo) para formar los compuestos de la Fórmula general 6.3.

Esquema de Reacción 6



La sustitución en el sustituyente heterocíclico se

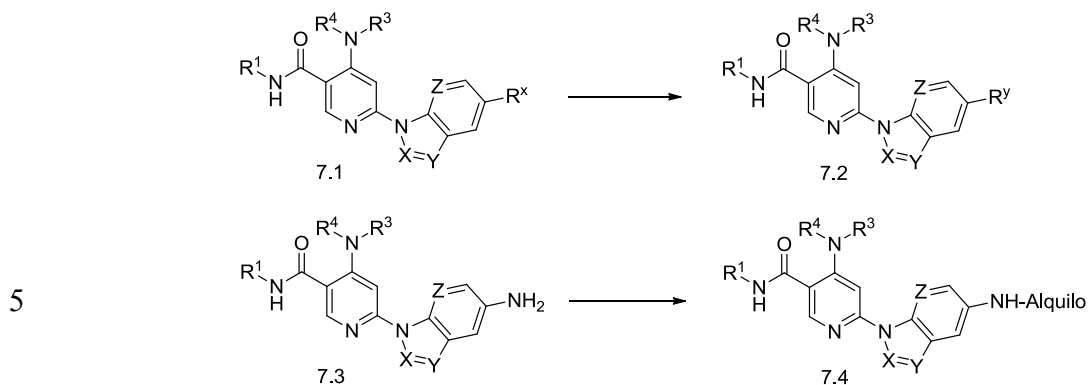
10 puede lograr mediante los métodos descritos en el Esquema de Reacción 7. La preparación de un precursor funcionalizado de manera adecuada, tal como el compuesto 7.1 (R^x es un grupo funcional, tal como una amina, un éster o un halógeno), y la reacción con diversos reactivos, tales como aminas, socios de

15 acoplamiento cruzado de arilo, y cianuro, pueden permitir la formación de compuestos de la Fórmula 9.2. Por ejemplo, el compuesto 7.3 se puede convertir en el compuesto 7.4 mediante la reacción con un aldehído en presencia de un agente reductor.

20

25

Esquema de Reacción 7



EJEMPLOS

Los compuestos de la presente invención y los intermediarios usados para la preparación de los compuestos de la presente invención, se pueden preparar usando los procedimientos que se muestran en los siguientes ejemplos y procedimientos relacionados. Los métodos y las condiciones que se usan en estos ejemplos, y los compuestos propiamente los preparados en estos ejemplos, no son limitativos, sino que tienen como fin demostrar cómo se pueden preparar los compuestos de la presente invención. Los materiales de inicio y los reactivos utilizados en estos ejemplos, cuando no se preparan mediante un procedimiento descrito en la presente, en general, están disponibles en el comercio o se informan en la literatura química, o se pueden preparar usando los procedimientos descritos en la literatura química. La invención también se define en los siguientes ejemplos. Cabe destacar que los ejemplos solo se proporcionan a modo ilustrativo. De la descripción anterior y los ejemplos, una persona de experiencia en la técnica puede determinar las

características principales de la invención, y sin apartarse de su espíritu ni de su alcance, puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no se
5 limita a los ejemplos establecidos a continuación, sino que es definida por las reivindicaciones anexas a la presente.

En los ejemplos proporcionados, la frase "se secó y se concentró", en general, se refiere al secado de una solución en un solvente orgánico, ya sea en sulfato de sodio
10 o sulfato de magnesio, y la posterior filtración y supresión del solvente del filtrado (en general, a presión reducida y a una temperatura adecuada para la estabilidad del material que se prepara).

La cromatografía en columna se realizó con
15 cartuchos de gel de sílice preenvasados usando un aparato de cromatografía de presión media Isco (Teledyne Corporation), que se eluyó con el solvente o la mezcla de solventes indicada. La cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC por sus siglas en inglés) preparativa se llevó a cabo
20 usando una columna de fase inversa (Waters Sunfire C₁₈, Waters Xbridge C₁₈, PHENOMENEX® Axia C₁₈, YMC S5 ODS o similares) de un tamaño adecuado a la cantidad de material que se separa, en general, que se eluyó con un gradiente de concentración en aumento de metanol o acetonitrilo en agua, que también
25 contiene 0.05 % o 0.1 % de ácido trifluoroacético o 10 mM de

acetato de amonio, a una velocidad de elución adecuada al tamaño de columna y la separación que se desea lograr. Los nombres químicos se determinaron usando CHEMDRAW® Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Se usaron las siguientes

5 abreviaturas:

BrettPhos = 2-(diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo

Precatalizador BrettPhos = [2-(2-aminoetil)fenil](cloro)paladio; diciclohexil({3,6-dimetoxi-2-
10 [2,4,6-tris(propan-2-il)fenil]fenil})fosfano

Bn = bencilo

(BOC)₂O = di(*terc*-butoxicarbonil)éter

BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)-fosfonio

15 salmuera = cloruro de sodio acuoso saturado

DAST = trifluoruro de (dietilamino)azufre

DCM = diclorometano

DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina

DMA = *N,N*-dimetilacetamida

20 DMF = *N,N*-dimetilformamida

DMSO = sulfóxido de dimetilo

Et = etilo

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

25 g = gramo(s)

h = hora(s)

HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-
N,N,N',N'-tetrametiluronio

LCMS = Cromatografía de Líquidos-Espectroscopía de Masa

5 MeCN = acetonitrilo

MeOH = metanol

MTBE = éter *t*-butílico de metilo

NaHCO₃ (ac.) = bicarbonato de sodio acuoso saturado

n-BuLi = n-butil-litio

10 NH₄OAc = acetato de amonio

Pd₂(dba)₃ = tris-(dibencilidenacetona)dipaladio

PyBOP = hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio

t-BuOH = *terc*-butanol

TEA = trietilamina

15 TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

Xantphos = 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Condiciones de HPLC:

Método A: SunFire C18 (4.6 X 150 mm), 3.5 μ, fase
20 móvil A: 95:5 agua/MeCN, 0.05 % de TFA; fase móvil B: 95:5
MeCN/agua, 0.05 % de TFA; 1 ml\min, 12 min de gradiente.

Método B: XBridge Phenyl (4.6 X 150 mm), 3.5 μ,
fase móvil A: 95:5 agua/MeCN, 0.05 % de TFA; fase móvil B:
95:5 MeCN/agua, 0.05 % de TFA; 1 ml\min, 12 min de gradiente.

25 Método C: Ascentis Express C18 (2.1 X 50 mm), 2.7

μ , fase móvil A: 95:5 agua/MeCN, 10 mM de NH_4OAc ; fase móvil B: 5:95 agua/MeCN, 10 mM de NH_4OAc ; 1.1 ml/min, 3 min de gradiente, 50 °C.

Método D: Ascentis Express C18 (2.1 X 50 mm), 2.7
5 μ , fase móvil A: 95:5 agua/MeCN, 0.01% de TFA; fase móvil B: 5:95 agua/MeCN, 0.01 % de TFA; 1.1 ml/min, 3 min de gradiente, 50 °C.

Método E: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ ; fase móvil A: 5:95 MeCN:agua con 10 mM de acetato de
10 amonio; fase móvil B: 95:5 MeCN:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, luego una retención de 0.75 minutos a 100 % de B; flujo: 1.11 ml/min; detección: UV a 220 nm.

Método F: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1
15 x 50 mm, 1.7 μ ; fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con 0.1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con 0.1 % de ácido trifluoroacético; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, luego una retención de 0.75 minutos a 100 % de B; flujo: 1.11 ml/min;
20 detección: UV a 220 nm.

Método G: Ascentis Express C18 (4.6 X 50 mm), 2.7 μ , fase móvil A: 95:5 agua/MeCN, 10 mM de NH_4OAc ; fase móvil B: 5:95 agua/MeCN, 10 mM de NH_4OAc ; 4 ml/min, 4 min de gradiente, 50 °C.

25 Método H: Ascentis Express C18 (2.1 X 50 mm), 2.7

μ, fase móvil A: 95:5 agua/MeCN, 0.1% de TFA; fase móvil B: 5:95 agua/MeCN, 0.1% de TFA; 1.1 ml/min, 3 min de gradiente, 50 °C.

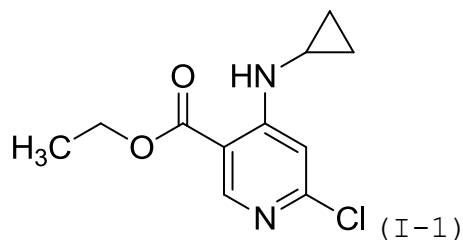
Método I: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ; fase móvil A: 10:90 de MeCN:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 90:10 de MeCN:agua con 0.1 % de ácido trifluoroacético; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100 % de B durante 1.5 minutos, luego una retención de 0.75 minutos a 100 % de B; flujo: 1.0 ml/min; 10 detección: UV a 220 nm.

Método J: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ; fase móvil A: 100 % de agua con 0.05 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 100 % de MeCN con 0.05 % de ácido trifluoroacético; temperatura: 40 °C; gradiente: 15 20-100 % de B durante 1.8 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100 % de B; flujo: 0.8 ml/min; detección: UV a 220 nm.

INTERMEDIARIO 1

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

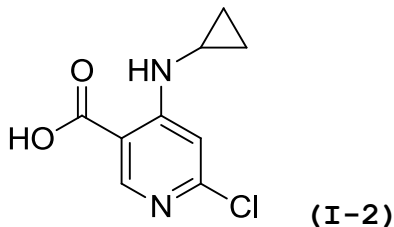
20



A una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo 25 (50 g, 227 mmol) en DMA (500 ml), se agregaron DIPEA (39.7

ml, 227 mmol) y ciclopropilamina (17.6 ml, 250 mmol). Luego, la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó en hielo picado con agitación. La suspensión resultante se agitó y se filtró para obtener el producto crudo (42 g, 91 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS m/z 241.1 (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).

10

INTERMEDIARIO 2**ácido 6-cloro-4-(ciclopropilamino)nicotínico**

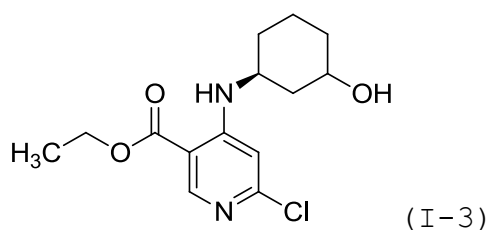
15

A una solución de 6-cloro-4-(ciclopropilamino)nicotinato de etilo (2 g, 8.31 mmol) en EtOH (14 ml), se agregaron LiOH·H₂O (1.02 g, 25 mmol) y agua (6 ml, 8.31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los solventes se eliminaron al vacío, y el pH se ajustó a 3-4 con HCl 1.5 N. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el ácido 6-cloro-4-(ciclopropilamino)nicotínico (1.5 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z 213.2 (M+H)⁺.

25

INTERMEDIARIO 3

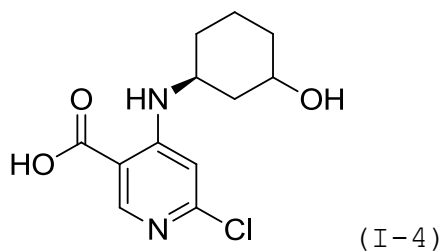
6-cloro-4-(((1S)-3-hidroxiciclohexil)amino)nicotinato de etilo



El Intermediario I-3 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 5, Etapa 1 usando 4,6-dicloronicotinato de etilo y (3S)-3-aminociclohexanol. LC/MS: ZORBAX® SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 µm; Solvente A = 10 % de MeOH: 90% de H₂O: 0.1 % de TFA; Solvente B = 90 % de MeOH: 10% de H₂O: 0.1 % de TFA; gradiente de 0-100 % de B durante 2 min (3 min de tiempo de corrida); tiempo de retención: 1.65 min; LCMS (ES-API), *m/z* 299.0 (M+H).

INTERMEDIARIO 4

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



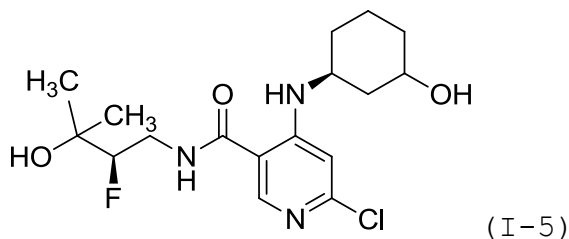
El Intermediario I-4 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 5, Etapa 3 usando 6-

cloro-4-(3-hidroxiciclohexilamino)nicotinato. LC/MS: ZORBAX®
 SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 µm; Solvente A = 10 % de MeOH: 90 % de
 H₂O: 0.1 % de TFA; Solvente B = 90 % de MeOH: 10% de H₂O: 0.1
 % de TFA; gradiente de 0-100 % de B durante 2 min (3 min de
 5 tiempo de corrida); tiempo de retención: 1.095 min; LCMS (ES-
 API), *m/z* 271.0 (M+H).

INTERMEDIARIO 5

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

10

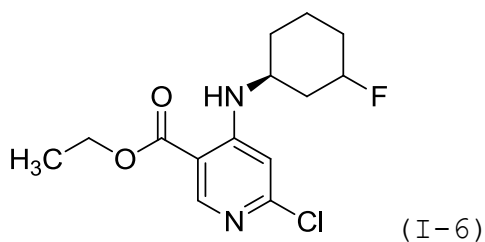


El Intermediario I-5 se preparó de acuerdo con el
 15 procedimiento general para el Ejemplo 5, Etapa 4, usando (R)-
 4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol y ácido 6-cloro-4-((1S)-3-
 hidroxiciclohexilamino)nicotínico.

INTERMEDIARIO 6

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

20



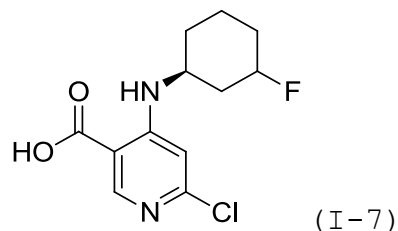
Una solución de 6-cloro-4-((3-
 25 hidroxiciclohexil)amino)nicotinato de etilo (0.3 g, 1 equiv.)

en DCM (10 ml) se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y la mezcla se agitó durante 5 min. Se agregó Xtal-Fluoro-E (1.2 equiv.) a la mezcla de reacción. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH_4Cl a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas se recolectaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:éter de petróleo) para obtener 6-cloro-4-((1S)-3-fluorociclohexilamino)-nicotinato de etilo. LC/MS: ZORBAX® SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm ; Solvente A = 10 % de MeOH: 90% de H_2O : 0.1 % de TFA; Solvente B = 90 % de MeOH: 10 % de H_2O : 0.1 % de TFA; gradiente de 0-100 % de B durante 2 min (3 min de tiempo de corrida); tiempo de retención: 1.981 min; LCMS (ES-API), m/z 301 (M+H).

INTERMEDIARIO 7

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

20



El Intermediario I-7 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 5, Etapa 3 usando 6-cloro-4-((1S)-3-fluorociclohexilamino)nicotinato. LC/MS:

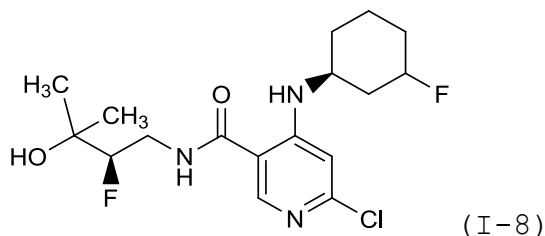
25

ZORBAX® SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 µm; Solvente A = 10 % de MeOH:
 90 % de H₂O: 0.1 % de TFA; Solvente B = 90 % de MeOH: 10% de
 H₂O: 0.1 % de TFA; gradiente de 0-100 % de B durante 2 min (3
 min de tiempo de corrida); tiempo de retención: 1.393 min;
 5 LCMS (ES-API), *m/z* 273.0 (M+H).

INTERMEDIARIO 8

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

10

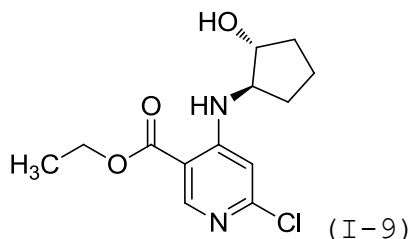


El Intermediario 8 se preparó de acuerdo con el
 procedimiento general para el Ejemplo 5, Etapa 4, usando (R)-
 15 4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol y ácido 6-cloro-4-((1S)-3-
 fluorociclohexilamino)nicotínico.

INTERMEDIARIO 9

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

20



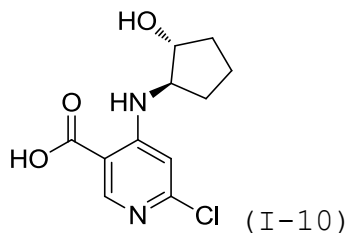
El Intermediario 9 se preparó de acuerdo con el
 25 procedimiento general para el Ejemplo 5, Etapa 1 usando 4,6-

dicloronicotinato de etilo y (1R,2R)-2-aminociclopentanol.
 LC/MS: Ascentis Express C18, 5 x 2.1 mm, 2.7 μ m; solvente A =
 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; solvente B = 98 %
 de ACN: 2% de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B
 5 durante 1.5 min; tiempo de retención: 1.786 min; LCMS (ES-
 API), m/z 285.2 (M+H).

INTERMEDIARIO 10

ácido 6-cloro-4-(((1R,2R)-2-hidroxíciclopentil)amino)nicotínico

10



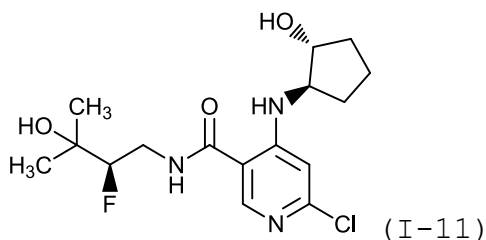
A

6-cloro-4-(((1R,2R)-2-

15 hidroxíciclopentil)amino)nicotinato de etilo (1.3 g, 4.57
 mmol) en THF (10 ml), MeOH (4 ml) y agua (2 ml), se agregó
 LiOH (0.328 g, 13.7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura
 ambiente durante 18 h. La capa orgánica se evaporó, y el pH
 de la mezcla cruda se ajustó a 6 con HCl 1.5 N para
 20 precipitar el ácido crudo. Los sólidos se filtraron y se
 secaron al vacío para obtener ácido 6-cloro-4-(((1R,2R)-2-
 hidroxíciclopentil)amino)nicotínico (0.95 mg, 81 % de
 rendimiento). LCMS (ES-API), m/z 257.4 (M+H).

INTERMEDIARIO 11

5 **6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)nicotinamida**



10

A una solución de ácido 6-cloro-4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)nicotínico (900 mg, 3.51 mmol) en DMF (10 ml) y (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (425 mg, 3.51 mmol), se agregaron HATU (1333 mg, 3.51 mmol) y DIPEA

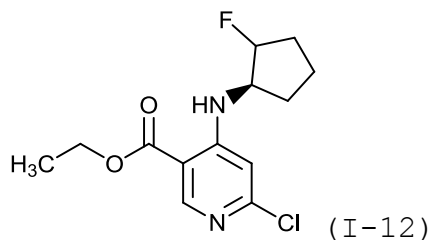
15 (0.612 ml, 3.51 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La DMF se retiró al vacío, y la masa cruda se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con NaHCO₃, luego se secó y se concentró para obtener 1.4 g de

20 masa cruda, que se purificó mediante cromatografía en columna (CHCl₃:MeOH:9.5/0.5) para obtener el producto. LCMS *m/z* 360.5 (M+H).

INTERMEDIARIO 12

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

25



5 Una solución de 6-cloro-4-((2S)-2-hidrox ciclopentil)amino)nicotinato de etilo (1.0 g, 1 equiv.) en DCM (15 ml) se enfrió a 0 °C. Se agregó DAST (0.7 ml, 1.5 equiv.) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de

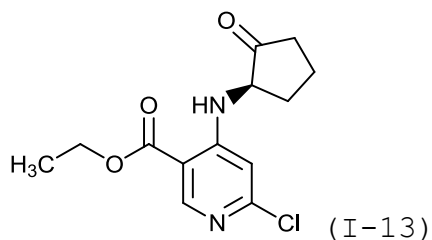
10 reacción se enfrió nuevamente a 0 °C y se inactivó con solución de NaHCO₃ al 10 %. El producto se extrajo en DCM. La capa acuosa se lavó con DCM (dos veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo

15 se purificó mediante cromatografía instantánea en columna en gel de sílice, con EtOAc:éter de petróleo para obtener el producto deseado. LC/MS: Ascentis Express C18, 5 x 2.1 mm, 2.7 µm; solvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; Solvente B = 98 % de ACN: 2% de H₂O: 10 mM de

20 NH₄COOH; gradiente de 0-100 % de B durante 1.5min; tiempo de retención: 2.013 min; LCMS (ES-API), *m/z* 287.2 (M+H).

INTERMEDIARIO 13

6-cloro-4-(2-oxociclopentilamino)nicotinato de (R)-etilo



5 A una solución de 6-cloro-4-(((2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo (0.5 g, 1 equiv.) en DCM (20 ml) se agregó peryodinano de Dess-Martin (2.98 g, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se

10 concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna en gel de sílice, con EtOAc:éter de petróleo para obtener el producto deseado.

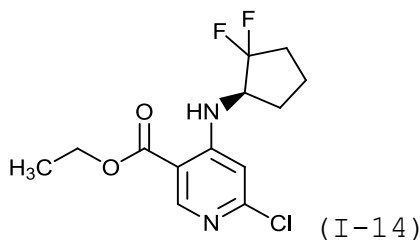
15 LC/MS: Ascentis Express C18, 5 x 2.1 mm, 2.7 µm; solvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; Solvente B = 98 % de ACN: 2% de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; gradiente de 0-100 % de B durante 1.5min; tiempo de retención: 1.863min; LCMS (ES-API), m/z 283.2 (M+H).

20

INTERMEDIARIO 14

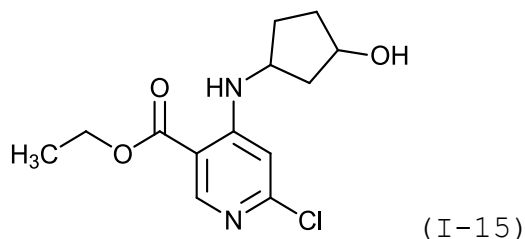
6-cloro-4-(2,2-difluorociclopentilamino)nicotinato de (R)-etilo

25



5 6-cloro-4-((2-oxociclopentil)amino)nicotinato de
 etilo (0.57 g, 1 equiv.) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se
 agregó DAST (0.67 ml, 2.5 equiv.) por goteo a la mezcla de
 reacción, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente.
 La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se inactivó con
 10 NaHCO₃ al 10 % a 0 °C. La capa orgánica se recolectó, se secó
 en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El
 producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea
 en columna en gel de sílice, con EtOAc:éter de petróleo para
 obtener el producto deseado. LC/MS: PUROSPHER® Star RP-18, 4
 15 x 55 mm, 3 µm; Solvente A = 10 % de ACN: 90 % de H₂O: 20 mM
 de NH₄OAc; Solvente B = 90 % de ACN: 10 % de H₂O: 20 mM de
 NH₄COOAc; gradiente de 0-100 % de B durante 1.5 min (3.2 min
 de tiempo de corrida); tiempo de retención: 2.017 min; LCMS
 (ES-API), *m/z* 305 (M+H).

20

INTERMEDIARIO 15**6-cloro-4-((1S)-3-hidroxiciclopentilamino)nicotinato de etilo**

25

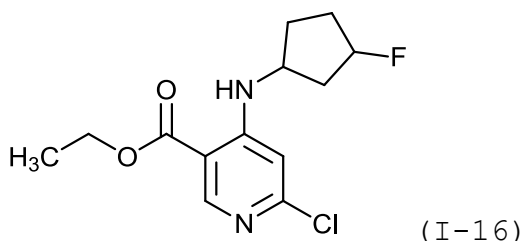
El Intermediario 15 se preparó a partir de 3-aminociclopentanol y 4,6-dicloronicotinato de etilo de acuerdo con los procedimientos estándares descritos en el Ejemplo 5. LC/MS: Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm, 1.8 μ ; Solvente A = 0.1 % de TFA en agua; Solvente B = 0.1 % de TFA en ACN; gradiente de 0-100 % de B durante 2 min; tiempo de retención: 0.70 min; LCMS (ES-API), m/z 285.1 (M+H).

10

INTERMEDIARIO 16

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

15



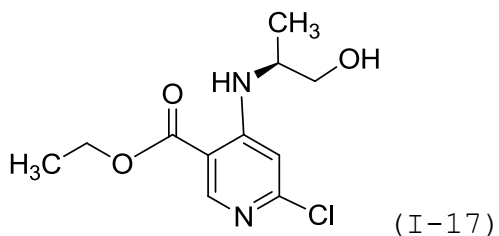
El Intermediario 16 se preparó de la reacción de 6-cloro-4-(3-hidroxiciclopentilamino)nicotinato de etilo y DAST de acuerdo con los métodos descritos para la preparación de 6-cloro-4-((1R)-2-fluorociclopentilamino)nicotinato de etilo. LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m; Solvente A = 2 % de ACN: 98 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; solvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; gradiente de 0-100 % de B

25

durante 1.5 min (3.2 min de tiempo de corrida); tiempo de retención: 1.165 min; LCMS (ES-API), m/z 287.0 (M+H).

INTERMEDIARIO 17

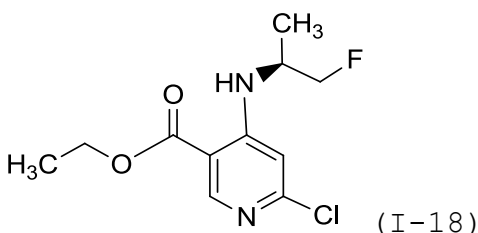
6-cloro-4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinato de (S)-etilo



A una solución agitada de 4,6-dicloronicotinato de etilo (1.0 g, 4.54 mmol) en DMA (5 ml), se agregaron DIPEA (2.381 ml, 13.63 mmol) y (S)-2-aminopropan-1-ol (0.424 ml, 5.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 100 °C, se enfrió a temperatura ambiente, y los solventes se retiraron al vacío. Se agregó el residuo al agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-cloro-4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinato de (S)-etilo (1.1 g, 93 % de rendimiento). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 8.22 (d, J =8.03 Hz, 1 H) 8.20-8.24 (m, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 6.85-6.88 (m, 1 H) 4.97-4.97 (m, 1 H) 4.99 (t, J =5.27 Hz, 1 H) 4.30 (q, J =7.03 Hz, 1 H) 4.26-4.33 (m, 2 H) 3.73-3.82 (m, 1 H) 3.39-3.52 (m, 2 H) 1.29-1.34 (m, 3 H) 1.16 (m, 3 H); LCMS 259.3 (M+H)⁺.

INTERMEDIARIO 18**6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinato de (S)-etilo**

5



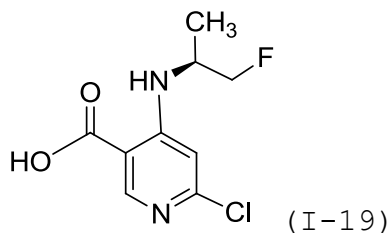
A una solución agitada de 6-cloro-4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinato de (S)-etilo (2 g, 7.73 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C, se agregó DAST (2.55 ml, 19.33 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con NaHCO₃ al 10 % acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener el material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el producto (1.2 g, 60 % de rendimiento). LCMS 261.0 (M+H)⁺.

10

15

INTERMEDIARIO 19**ácido (S)-6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotínico**

20



A una solución de 6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinato de (S)-etilo (1.3 g, 4.99 mmol) en etanol (10 ml), se agregaron LiOH (0.615 g, 14.96 mmol) y agua (3

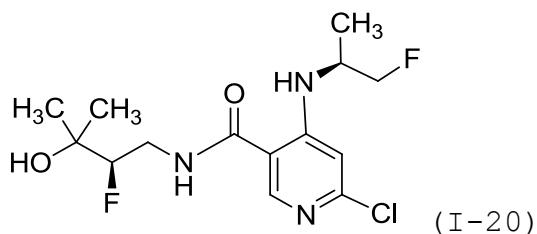
25

ml, 4.99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La TLC mostró ausencia de material de inicio. La mezcla se concentró y se acidificó a un pH de 3-4 usando HCl 1.5 N. El sólido resultante se filtró para
 5 obtener ácido (S)-6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il) amino)nicotínico (1.0 g, 41 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS 233.2 (M+H)⁺.

10

INTERMEDIARIO 20

6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((S)-1-fluoropropan-2-il) amino) nicotinamida
 15



20 A una solución de ácido (S)-6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il) amino)nicotínico (0.650 g, 2.79 mmol) en DMF (6 ml) se agregaron DIPEA (1.952 ml, 11.18 mmol), (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0.406 g, 3.35 mmol) y HATU (1.062 g, 2.79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a
 25 temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se

diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 % de carbonato de sodio, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El material crudo se purificó mediante
 5 cromatografía en columna para obtener 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (0.4 g, 42 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LCMS 336.2 (M+H)⁺.

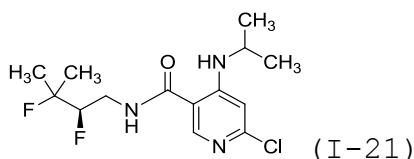
10

Intermediario 21

(R)-6-cloro-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-

15

(isopropilamino)nicotinamida



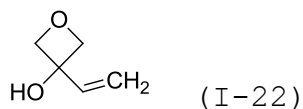
A una solución de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-
 20 hidroxil-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (250 mg, 0.79 mmol) en DCM (10 ml) a -40 °C se agregó DAST (0.21 ml, 1.57 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se inactivó con MeOH y se
 25 concentró. El producto crudo se purificó mediante

cromatografía en columna usando 0-40 % de EtOAc en hexano para obtener (R)-6-cloro-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (80 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.41 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).

Intermediario 22

3-viniloxetan-3-ol

10



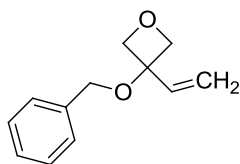
En un matraz seco, en una atmósfera de nitrógeno, una solución en agitación de oxetan-3-ona (2.1 g, 29.1 mmol) en THF anhidro (100 ml) se enfrió a 0 °C, y se trató por goteo con bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF) (50 ml, 50.0 mmol) a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio saturado (200 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos, las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo 4X con éter dietílico (75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío para obtener 3-viniloxetan-3-ol (2.66 g, 26.6 mmol, 91 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido, que se

usó en el estado en que se encontraba en la siguiente etapa.
 RMN-¹H (400MHz, cloroformo-d) δ 6.31 (dd, $J=17.4$, 10.8 Hz, 1H), 5.44 (dd, $J=17.4$, 0.7 Hz, 1H), 5.29 (dd, $J=10.8$, 0.7 Hz, 1H), 4.70 (q, $J=7.0$ Hz, 4H), 2.31 (s, 1H).

5

Intermediario 23

3-(benciloxi)-3-viniloxetano



(I-23)

10

Una solución agitada de 3-viniloxetan-3-ol (1.0 g, 9.99 mmol) en THF anhidro (50 ml) se enfrió a 5 °C y se trató con hidróxido de sodio (60 % en aceite mineral) (0.799 g, 19.98 mmol). La mezcla se agitó a 5 °C durante 1 hora, luego se trató con bromuro de bencilo (2.495 ml, 20.98 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0.369 g, 0.999 mmol). La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 18 horas, en cuyo momento se determinó que estaba completa según TLC (3:1 hexanos/acetato de etilo; UV/KMnO₄). Alrededor de la mitad del THF se evaporó a través de un evaporador giratorio, y la solución restante se vertió en cloruro de amonio saturado. La mezcla turbia se extrajo tres veces con éter dietílico, luego las fases de éter combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía mediante MPLC en una columna de gel de sílice

25

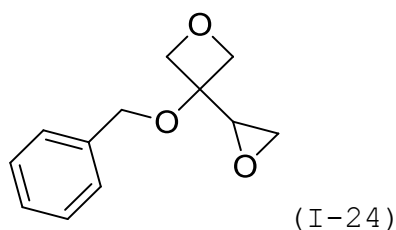
de 80 g, que se eluyó a 60 ml/min con 5 % a 25 % de acetona/hexanos en 10 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron al vacío para obtener 3-(benciloxi)-3-viniloxetano (1.58 g, 8.31 mmol, 83 % de rendimiento. RMN-¹H (400MHz, cloroformo-d) δ 7.45-7.29 (m, 5H), 6.14 (dd, $J=17.6$, 10.8 Hz, 1H), 5.54 (dd, $J=17.6$, 0.7 Hz, 1H), 5.49 (dd, $J=10.9$, 0.8 Hz, 1H), 4.81 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.65 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.42 (s, 2H).

10

Intermediario 24

15

3-(benciloxi)-3-(oxiran-2-il)oxetano



20

Una solución agitada de 3-(benciloxi)-3-viniloxetano (3.13 g, 16.45 mmol) en diclorometano (50 ml) se enfrió a 5 °C y se trató con m-CPBA (8.11 g, 36.2 mmol). La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 42 horas, en

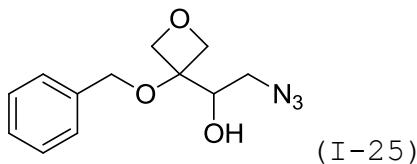
25

cuyo momento se determinó que estaba completa según LCMS. La mezcla se enfrió a 5 °C y se trató con bisulfito de sodio semisaturado (150 ml). La mezcla se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agito durante 30 minutos, luego la mayor parte del DCM se evaporó a través de un evaporador giratorio. La mezcla heterogénea resultante se extrajo 3 veces con acetato de etilo (30 ml), luego las fases orgánicas combinadas se lavaron 3 veces con bicarbonato de sodio saturado y una vez con salmuera, luego se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío para obtener 3-(benciloxi)-3-(oxiran-2-il)oxetano (3.32 g, 16.10 mmol, 98 % de rendimiento). RMN-¹H (400MHz, cloroformo-d) δ 7.45-7.30 (m, 5H), 4.75 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.68 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.48 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.35 (dd, J=3.6, 2.8 Hz, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.94-2.90 (m, 1H).

Intermediario 25

2-azido-1-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etanol

20

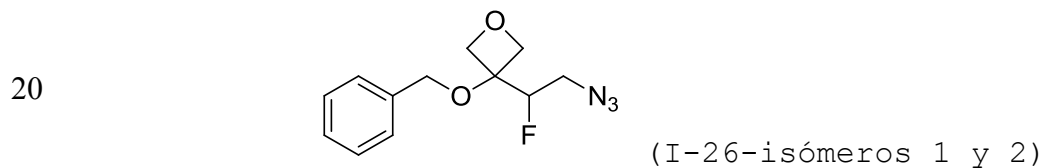


Una mezcla de 3-(benciloxi)-3-(oxiran-2-il)oxetano (3.7 g, 17.94 mmol) y azida de sodio (1.749 g, 26.9 mmol) en acetona/agua (1:1) (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mayor parte de la acetona se evaporó, y

el resto de la mezcla de reacción se trató con cloruro de amonio saturado (20 ml). La solución turbia se extrajo 3 veces con diclorometano (30 ml), y las fases acuosas combinadas se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera, luego se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía mediante MPLC en una columna de gel de sílice de 40 g, que se eluyó a 40 ml/min con un gradiente de 5 % a 50 % de cloruro de metileno/hexanos en 12 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron al vacío para obtener 2-azido-1-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etanol (2.31 g, 9.27 mmol, 51.7 % de rendimiento) como un aceite color ámbar. RMN-¹H (400MHz, cloroformo-d) δ 7.45-7.31 (m, 5H), 4.94-4.81 (m, 4H), 4.79 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.22-4.09 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 2H), 2.38 (d, $J=6.6$ Hz, 1H).

Intermediario 26

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



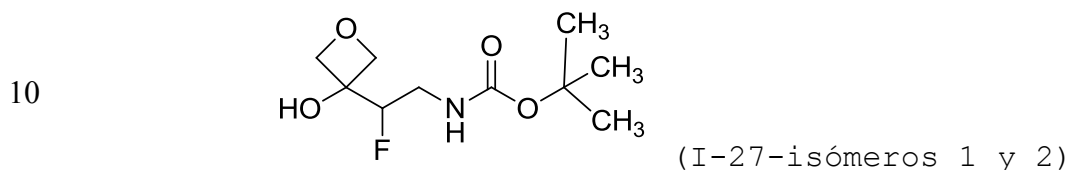
Una solución agitada de 2-azido-1-(3-(benciloxi)oxetan-3-il)etanol (1.2 g, 4.81 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con trifluoruro de dietilaminoazufre (1.209 ml, 9.15 mmol).

La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas, luego se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 42 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de carbonato de sodio helado en agitación (200 ml), y la mezcla se agitó
5 durante 30 minutos. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (50 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía mediante MPLC en una columna de gel de sílice de 80 g, que se
10 eluyó a 60 ml/min con un gradiente de 5 % a 30 % de acetona/hexanos en 10 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron al vacío para obtener 3-(2-azido-1-fluoroetil)-3-(benciloxi)oxetano (0.65 g, 2.59 mmol, 53.7 % de rendimiento)
15 como un aceite incoloro. RMN-¹H (400MHz, cloroformo-d) δ 7.46-7.31 (m, 5H), 5.04-4.82 (m, 5H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.63 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J=19.6, 13.6, 7.0 Hz, 1H), 3.58-3.43 (m, 1H). Los enantiómeros se resolvieron mediante cromatografía de fluido supercrítico con las siguientes
20 condiciones: Instrumento: SFC preparativa Thar-350; columna: CHIRALPAK® AD (5×25 cm, 5 μm); presión BPR: 100 bar; temperatura: 30 °C; velocidad de flujo: 270 ml/min; fase móvil: CO₂/ MeOH (87/13); longitud de onda del detector: 212 nm; programa de separación: Inyección de secuencia;
25 Inyección: 0.90 ml con tiempo de ciclo de 3.25 min. La

separación produjo: Isómero que se eluyó en primer lugar: 3-(2-azido-1-fluoroetil)-3-(benciloxi)oxetano, Isómero 1 (0.25 g, 1.00 mmol, 77 % de rendimiento); Isómero que se eluyó en segundo lugar: 3-(2-azido-1-fluoroetil)-3-(benciloxi)oxetano, Isómero 2 (0.19 g, 0.73 mmol, 53 % de rendimiento).

Intermediario 27

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



Una botella Parr se cargó con 20 % de hidróxido de paladio sobre carbón (100 mg, 0.142 mmol) en nitrógeno, y el catalizador se humedeció con metanol. El recipiente se cargó con una solución de 3-(2-azido-1-fluoroetil)-3-(benciloxi)oxetano, Isómero 2 (122 mg, 0.486 mmol) en metanol (5 ml) y BOC-anhídrido (0.135 ml, 0.583 mmol), y la mezcla se desgasificó tres veces evacuando el recipiente al vacío y volviendo a presurizarlo con nitrógeno. La mezcla se hidrogenó a 3.51 kg/cm² (50 psi) durante 9 horas, en cuyo momento se determinó que la reacción estaba completa según LCMS. El catalizador se retiró mediante filtración y se enjuagó exhaustivamente con metanol. El filtrado y los enjuagues combinados se concentraron al vacío para obtener (2-fluoro-2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)carbamato de *terc*-

15

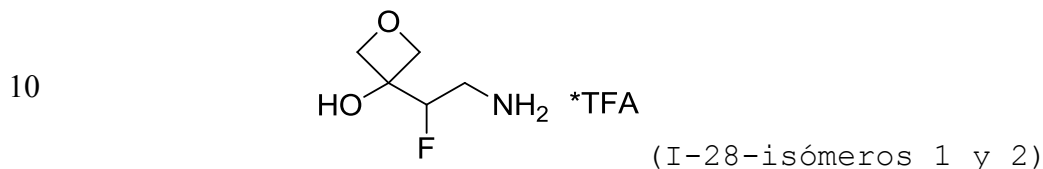
20

25

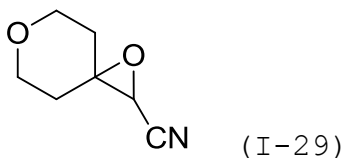
butilo, Isómero 2 (135 mg, 0.574 mmol, 118 % de rendimiento) como un aceite levemente amarillo, que se usó en el estado en que se encontraba en la siguiente etapa. RMN-¹H (400MHz, cloroformo-d) δ 4.96 (bd, J=7.3 Hz, 1H), 4.89 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.76-4.67 (m, 2H), 4.66-4.48 (m, 3H), 3.77-3.58 (m, 1H), 3.45 (tdd, J=15.8, 6.2, 4.2 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

Intermediario 28

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



Una solución de (2-fluoro-2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)carbamato de *terc*-butilo, Intermediario 27, isómero 2 (0.6 g, 2.55 mmol) en cloruro de metileno anhidro (3 ml) se enfrió a 5 °C y se trató con TFA (3 ml, 38.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, en cuyo momento se determinó que estaba completa según TLC. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se concentró una vez de 1:1 DCM/tolueno (10 ml), luego dos veces de DCM (10 ml) para eliminar el TFA residual. El residuo se secó al vacío durante 3 horas para obtener 3-(2-amino-1-fluoroetil)oxetan-3-ol, Isómero 2, TFA (0.66 g, 2.65 mmol, 104 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN-¹H (400MHz, metanol-d₄) δ 5.11-4.94 (m, 1H), 4.75 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.66-4.58 (m, 3H), 3.30-3.23 (m, 1H).

Intermediario 29**1,6-dioxaespiro[2.5]octan-2-carbonitrilo**

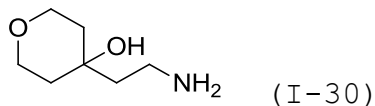
5

A una mezcla de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2.5 g, 25 mmol) y 2-cloroacetonitrilo (1.89 g, 25 mmol) se agregó por goteo una solución de *terc*-butóxido de potasio en *terc*-butanol (1.0 M, 25 ml). La mezcla de reacción se agitó

10 durante la noche y se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (10-60 % acetato

15 de etilo/éter de petróleo) para obtener 1,6-dioxaespiro[2.5]octan-2-carbonitrilo (2.9 g, 83 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95-3.80 (m, 4H), 3.35 (s, 1H), 2.18-2.01 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 1H).

20

Intermediario 30**4-(2-aminoetil) tetrahidro-2H-piran-4-ol**

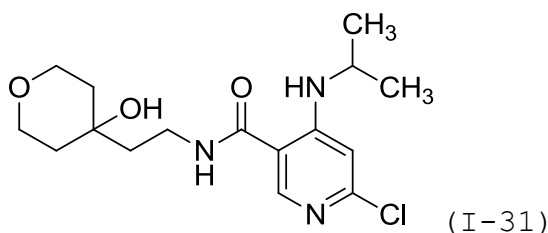
Una mezcla de 1,6-dioxaespiro[2.5]octan-2-carbonitrilo (3.0 g, 22 mmol) y 10 % de Pd sobre carbón (0.3

25

g) en metanol (40 ml) se agitó durante 2 h en un globo de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en THF (50 ml). La solución se agregó por goteo a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (1.6 g, 43 mmol) y THF (100 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura de reflujo. Después del enfriamiento a 0 °C, se agregaron Na₂SO₄·10H₂O (16 g) y KF (2.5 g), y la mezcla se agitó durante la noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró, y el residuo se acidificó con HCl 4 N en 1,4-dioxano. La mezcla se concentró, y el residuo se cristalizó de etanol-éter. El precipitado se filtró para obtener 4-(2-aminoetil)tetrahidro-2H-piran-4-ol (2.1 g, 67 % de rendimiento) como una sal de HCl. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.94-3.65 (m, 6H), 2.57 (s, 2H), 1.95-1.51 (m, 6H).

Intermediario 31

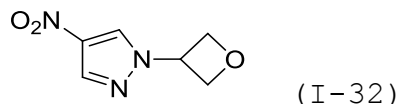
6-cloro-N-(2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



A una solución de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (0.1 g, 0.47 mmol) en DMF (1 ml),

se agregaron HOBt (0.7 g, 0.51 mmol) y EDC (0.1 g, 0.51 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h, y luego se agregaron clorhidrato de 4-(2-aminoetil)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0.09 g, 0.49 mmol) y
 5 DIPEA (0.17 ml, 0.978 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, se inactivó con agua, se agitó y se filtró para obtener 6-cloro-N-(2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (67 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

10

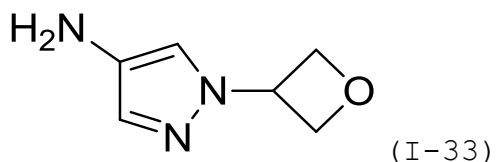
Intermediario 32**4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol**

A una solución agitada de 4-nitro-1H-pirazol (4 g, 35 mmol) en THF (80 ml) se agregaron oxetan-3-ol (2.9 g, 39
 15 mmol), trifenilfosfina (11.1 g, 42 mmol), y azodicarboxilato de di-terc-butilo (10.6 g, 46 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción luego se concentró para obtener el producto crudo.
 20 El producto se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol (4.4 g, 74 % de rendimiento). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.91 (m, 4H).

Intermediario 33

25

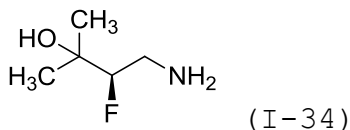
1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina

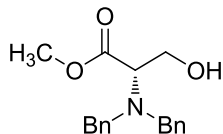


A una solución de 4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol (4.4 g, 26 mmol) en MeOH (80 ml) se agregó Pc/C (2.77 g, 2.6 mmol), y la mezcla se desgasificó evacuando el recipiente al vacío y volviendo a presurizarlo con hidrógeno. La mezcla se hidrogenó en la presión de un globo. Después de que la TLC indicara que la reacción estaba completa, la mezcla se desgasificó, y la mezcla de reacción se filtró en nitrógeno a través de papel de filtro de fibra de vidrio. La torta de filtro se enjuagó exhaustivamente con metanol (300 ml de volumen de enjuague total), y el filtrado y los enjuagues combinados se concentraron al vacío para obtener 1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina (3.4 g, 94 % de rendimiento). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.16 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.81 (m, 4H), 3.88 (s amplio 2H).

Intermediario 34

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



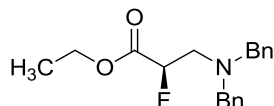


Etapa 1: A una solución de K_2CO_3 (34.8 g, 2 equiv.)
 en DMF (280 ml), se agregaron clorhidrato del éster metílico
 5 de L-serina (1 equiv.), yoduro de potasio (10.8 g, 0.5
 equiv.) y bromuro de bencilo (38 ml, 2.5 equiv.). La mezcla
 se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de
 reacción se concentró a presión reducida para retirar el
 exceso de DMF y luego se diluyó con EtOAc. La capa orgánica
 10 se lavó con salmuera y agua. La capa orgánica se separó, se
 secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró.
 El material crudo se purificó mediante cromatografía en
 columna a través de gel de sílice (EtOAc:éter de petróleo
 como eluyente) para obtener 2-(dibencilamino)-3-
 15 hidroxipropanoato de metilo. RMN- ^1H : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 2.49
 (s, 1H), 3.58-3.59 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 2H), 3.73-3.75 (m,
 2H), 3.77-3.80 (m, 3H), 3.90-3.94 (m, 2H), 7.24-7.38 (m,
 10H).



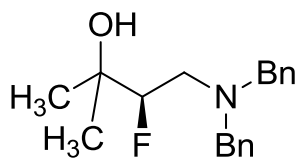
Etapa 2: A una solución helada de 2-
 (dibencilamino)-3-hidroxipropanoato de metilo (15 g, 1
 equiv.) en THF (95 ml), se agregó por goteo DAST (13.1 ml,
 1.23 equiv.) en una atmósfera de N_2 , y la mezcla de reacción
 25

se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de NaHCO_3 al 10 % a 0 °C y se extrajo en acetato de etilo (dos veces). Las capas orgánicas se recolectaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto
 5 crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna con gel de sílice y EtOAc:éter de petróleo para obtener 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-metilo.
 RMN- ^1H : 400 MHz, CDCl_3 : δ 2.93-3.11 (m, 2H), 3.51-3.55 (m,
 10 2H), 3.70 (s, 3H), 3.82-3.85 (m, 2H), 4.98-5.13 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 10H).



Etapa 3: 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de
 15 (R)-etilo se preparó de acuerdo con el método descrito para la síntesis de 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-metilo.

20

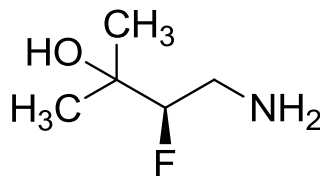


Etapa 4: A una solución de 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-etilo (15 g, 1 equiv.) en THF (150
 25 ml), se agregó por goteo bromuro de metilmagnesio (3M en éter

dietílico) (15 ml, 2.5 equiv.) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente lentamente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado a 0 °C y se extrajo en acetato de etilo (dos veces). Las capas orgánicas se recolectaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna con gel de sílice y EtOAc:éter de petróleo para obtener (R)-4-

10 (dibencilamino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol. RMN-¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0.92-0.92 (m, 3H), 0.98-0.98 (m, 3H), 2.53-2.94 (m, 2H), 3.51-3.81 (m, 4H), 4.34-4.46 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 7.22-7.40 (m, 10H).

15



Etapa 5: A una solución de (R)-4-(dibencilamino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (44 g, 146 mmol) en MeOH (400 ml) se agregaron Pd/C (3.11 g, 29.2 mmol) y PdOH₂ (2.05 g, 14.6

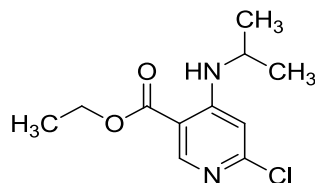
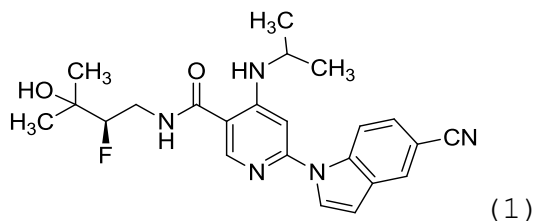
20 mmol), y la mezcla se evacuó y se volvió a llenar con gas H₂ y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® usando 500 ml de metanol, y el filtrado se concentró para obtener (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (16.8 g, 95 % de rendimiento). RMN-¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ

25

1.06 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 2.64-2.91 (m, 2H), 3.96-4.16 (m, 1H).

EJEMPLO 1

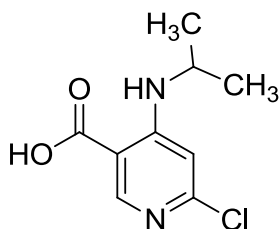
(R)-6-(5-ciano-1H-indol-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



Etapa 1: A una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (10 g, 45 mmol) en DMA (40 ml), se agregaron propan-2-
 15 amina (5.3 g, 91 mmol) y DIPEA (31.7 ml, 182 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE y se lavó con agua (3x). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo. El producto se
 20 purificó mediante cromatografía instantánea a través de gel de sílice (10 % de EtOAc:éter de petróleo como eluyente) para obtener 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (8.3 g, 75 % de rendimiento) como un sólido cristalino. LCMS *m/z* 243.7 (M+H); RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H),
 25

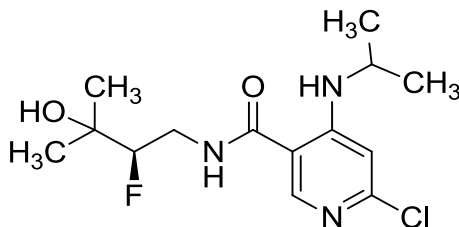
3.86 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).

5



Etapa 2: A una solución de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (7 g, 28.8 mmol) en EtOH (70 ml), se agregaron agua (30 ml) y LiOH (2.1 g, 87 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, se concentró y se acidificó con HCl 1.5 N. Los sólidos resultantes se recolectaron y se secaron para obtener ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (5.3 g, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS 215.3 (M+H)⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.32 (s amplio 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

15



20

Etapa 3: A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (2.9 g, 13.51 mmol) en DMF se agregaron (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (1.637 g, 13.51 mmol), HATU (6.16 g, 16.21 mmol) y DIPEA (9.44 ml, 54.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La

25

mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3x). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener el compuesto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (10-40 % acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (2.8 g, 65 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS 318.1 (M+H): RMN- ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (d amplio, J = 10.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 1.16 (m, 12H).

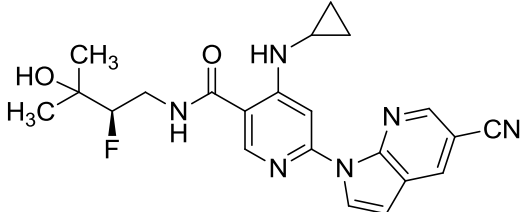
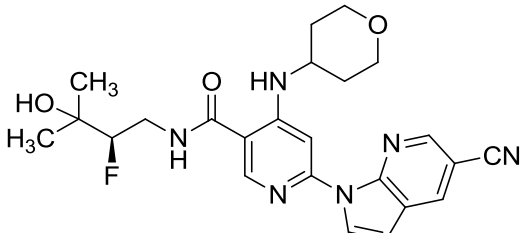
Ejemplo 1:

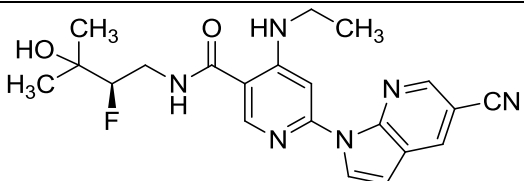
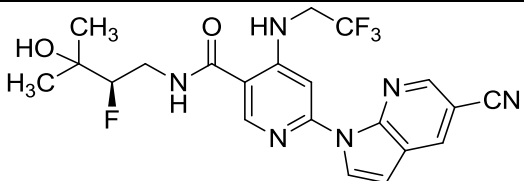
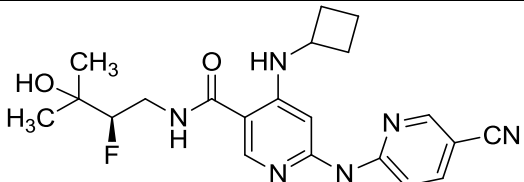
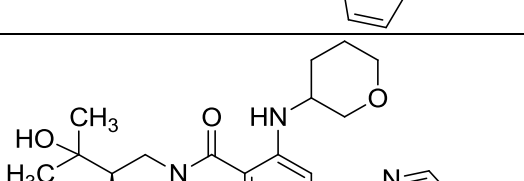
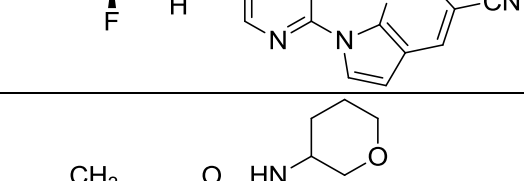
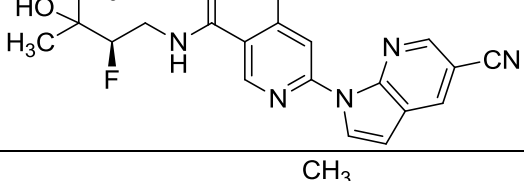
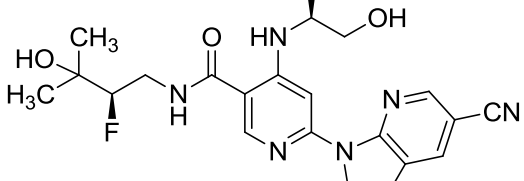
A una solución de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (100 mg, 0.315 mmol) y 1H-indol-5-carbonitrilo (44.7 mg, 0.315 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agregó Cs_2CO_3 (308 mg, 0.944 mmol) y Xantphos (72.8 mg, 0.126 mmol). El recipiente de reacción se purgó con N_2 durante 20 min, luego se agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (115 mg, 0.126 mmol) y se purgó nuevamente durante 5 min. El recipiente se calentó en un tubo sellado a 110 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de CELITE® y se diluyó con EtOAc (50 ml). La mezcla cruda se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), luego se secó en Na_2SO_4 . La solución filtrada se concentró para obtener el compuesto crudo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50 % de EtOAc en hexano) para

obtener (R)-6-(5-ciano-1H-indol-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-
 3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (20 mg, 15 % de
 rendimiento). LCMS 424.2 (M+H)⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ
 8.75 (t, *J* = 5.60 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.00
 5 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 3.60 Hz,
 1H), 8.19 (d, *J* = 1.20 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 1.60, 8.80 Hz,
 1H), 6.87-6.89 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.37 (ddd, *J* = 2.00,
 9.20, 49.20 Hz, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H), 3.62-3.78 (m, 1H),
 3.40-3.45 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.00 Hz, 6H), 1.18 (d, *J* =
 10 6.80 Hz, 6H); LC/MS: 424.2 (M+H); rt de HPLC 9.47 min,
 condiciones A.

Los ejemplos en la Tabla 4 se prepararon de acuerdo
 con los métodos descritos para el Ejemplo 1 usando el
 material de inicio y la amina adecuados. La estereoquímica
 15 absoluta de los diastereómeros fue indeterminada.

Tabla 4

No. de ej.	Estructura	Rt de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
20 2		8.60	A	423.2
25 3		7.62	A	467.2

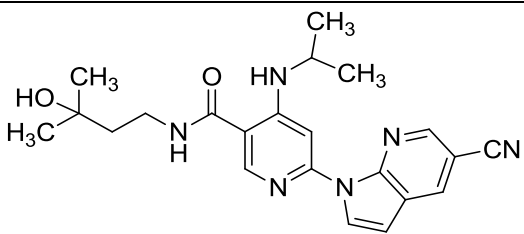
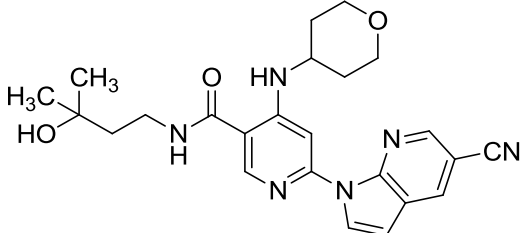
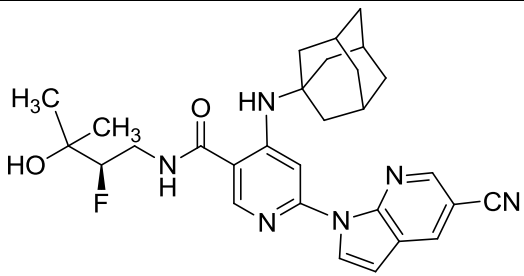
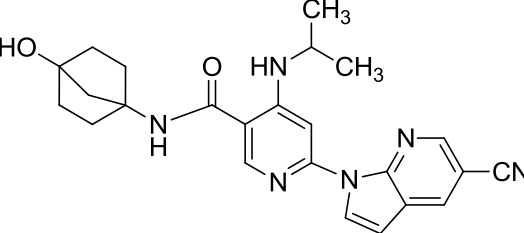
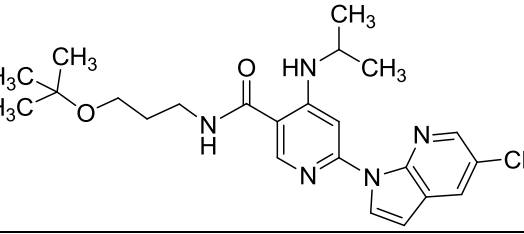
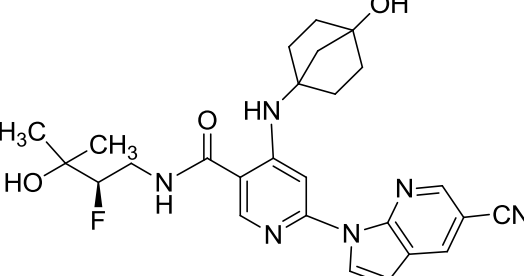
5	4		7.35	A	411.2
	5		9.12	B	465.5
	6		14.2	A, 25 min grad.	437.2
	7 Diastereómero 1		7.92	A	467.2
	8 Diastereómero 2		7.91	A	467.1
20	9		6.22	A	441.4
	10		9.37	A	451.6

5

10

15

20

11		1.70	E	406.9
12		1.56	E	449.2
13		2.40	E	517.2
14		1.78	E	431.2
15		2.29	E	435.2
16		1.52	E	493.3

25

5

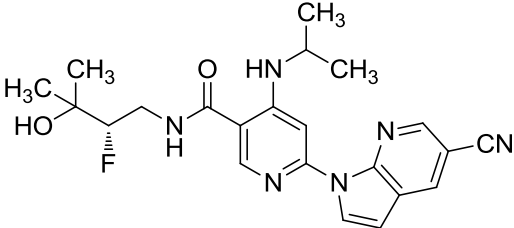
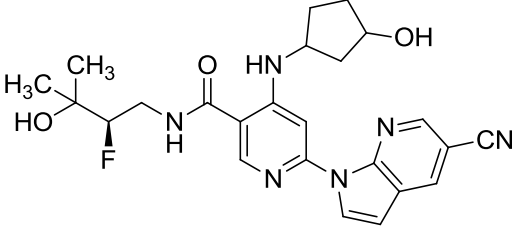
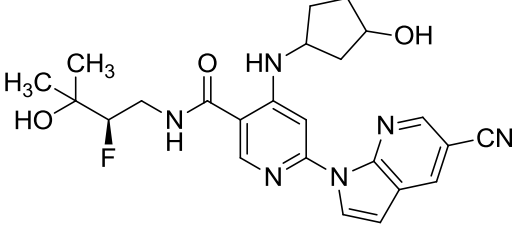
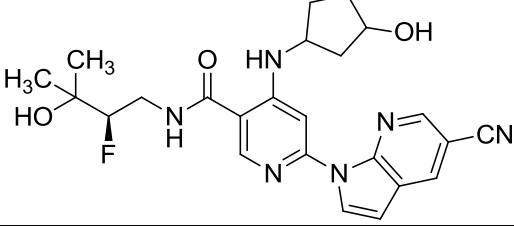
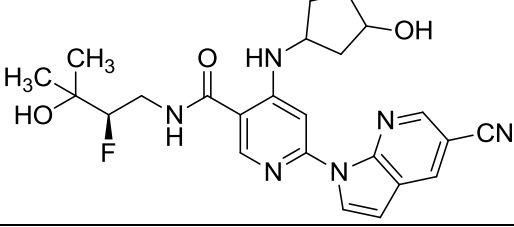
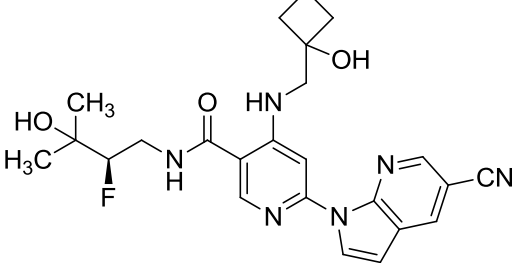
10

15

20

17		8.56	B	437.0
18		1.89	E	425.4
19		2.07	E	453.3
20		1.55	E	467.4
21 Diastereómero 1		6.34	A	453.2 (M-H)
22 Diastereómero 2		6.35	A	453.2 (M-H)

25

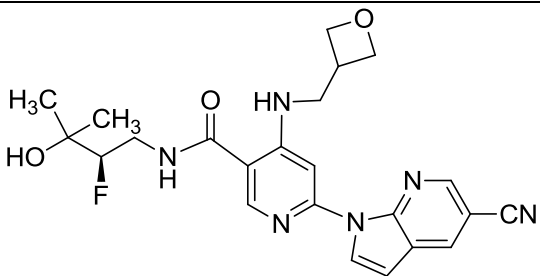
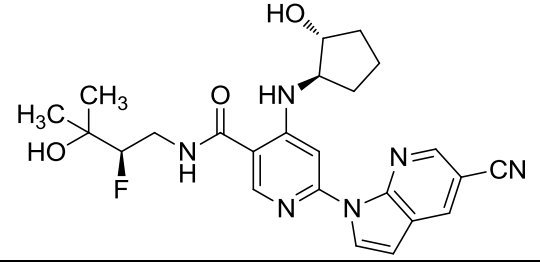
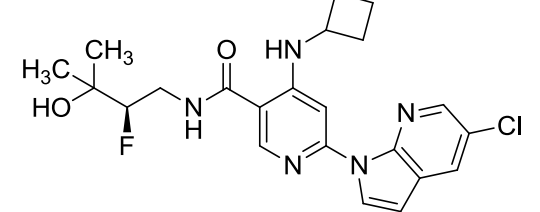
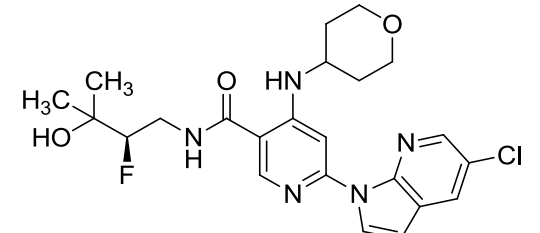
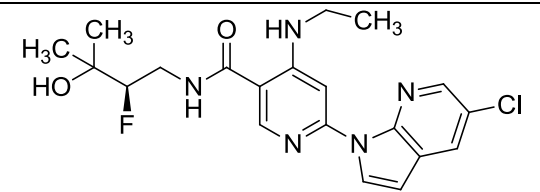
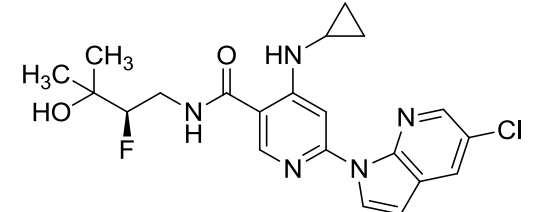
5	23		8.21	B	425.0
	24 Diastereómero 1		6.15	A	467.0
	25 Diastereómero 2		6.15	A	467.0
	26 Diastereómero 3		6.35	A	467.0
	27 Diastereómero 4		6.35	A	467.0
20	28		7.13	A	467.2

5

10

15

20

29		1.35	E	453.3
30		6.89	A	467.5
31		1.99	E	446.0
32		1.72	E	476.1
33		2.06	E	420.2
34		2.06	E	432.2

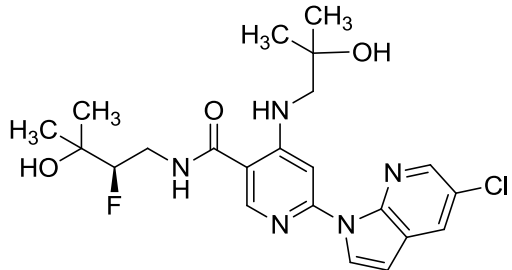
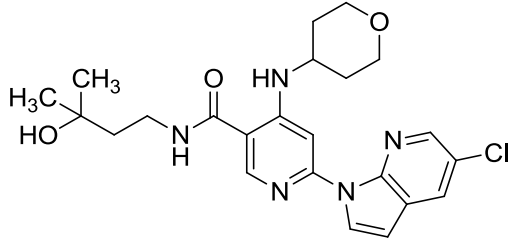
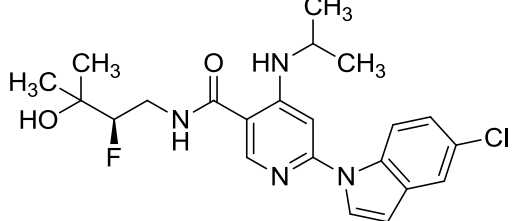
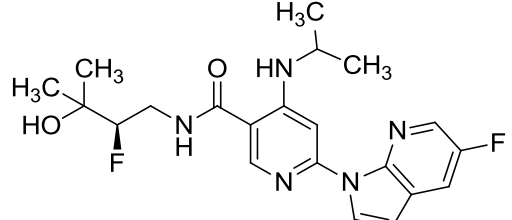
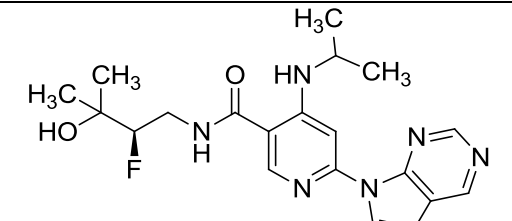
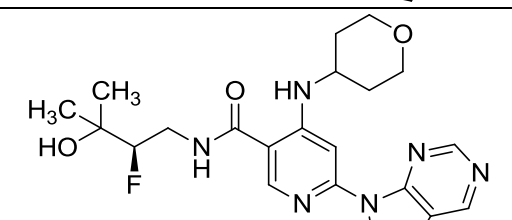
25

5

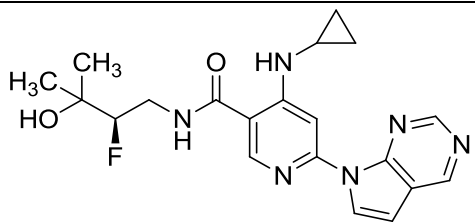
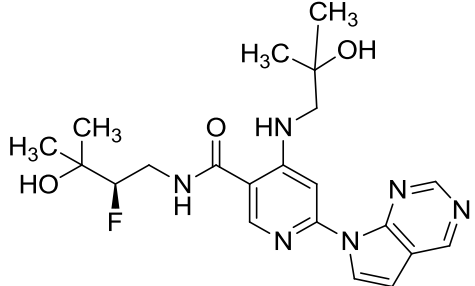
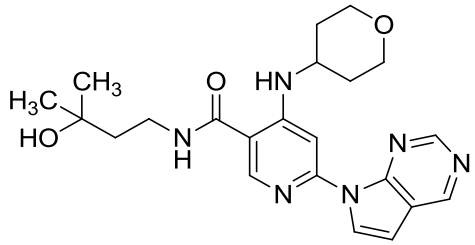
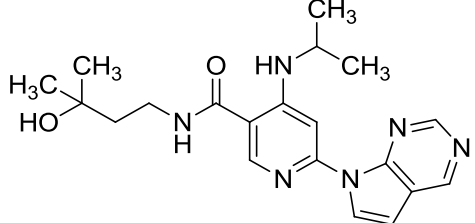
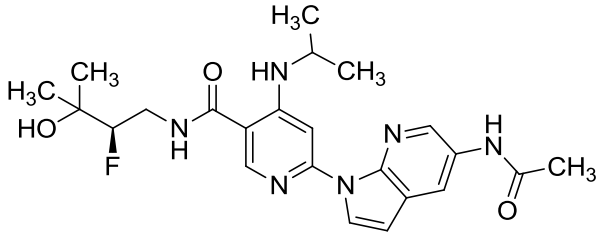
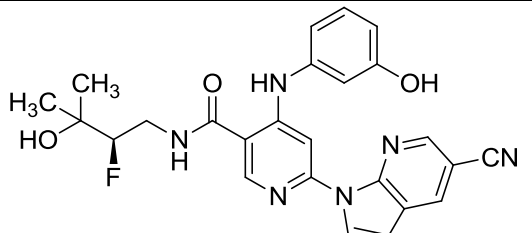
10

15

20

35		1.80	E	464.0
36		2.02	E	458.1
37		2.14	E	433.2
38		7.55	B	418.2
39		1.39	E	401.2
40		1.19	E	443.2

25

5	41		1.28	E	399.1
	42		1.06	E	431.1
	43		1.30	E	425.2
	44		1.36	E	383.2
	45		12.28	B, 15 min gradiente	457.0
20	46		1.61	E	475.1

5	47		2.17	E	421.2
	48 Diastereómero 1		7.78	B	411.2
	49 Diastereómero 2		8.00	B	411.2
15	50		1.48	E	538.1
	51		1.92	E	490.2
20	52		1.39	C	487.0

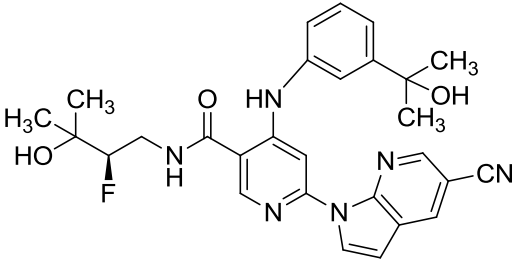
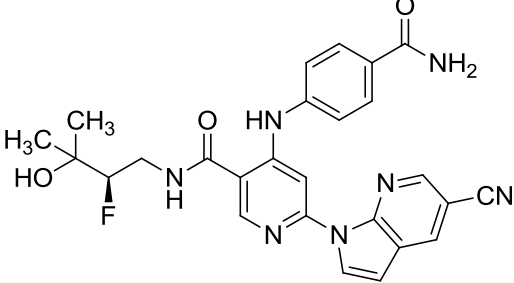
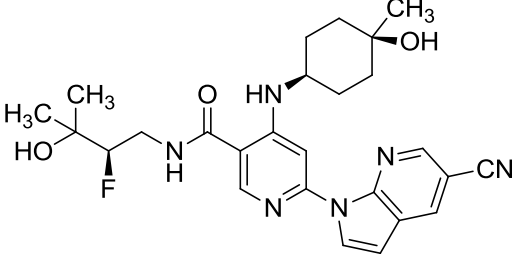
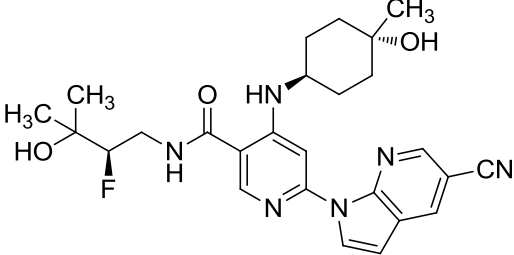
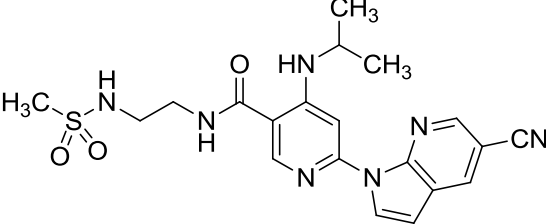
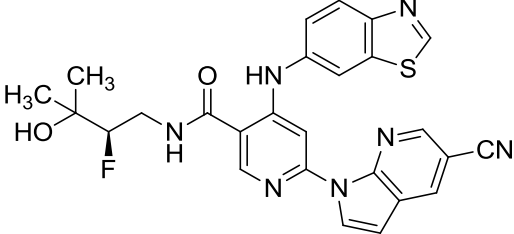
5	53		1.80	E	473.1
	54		1.54	E	516.2
	55		1.51	E	516.2
	56		1.42	E	502.2
	57		1.59	E	552.2
20	58		8.65	B	504.0

5

10

15

20

59		1.74	E	517.3
60		1.37	E	502.2
61		1.66	E	495.3
62		1.52	E	495.2
63		7.43	A	442.2
64		1.76	E	516.1

25

5

10

15

20

25

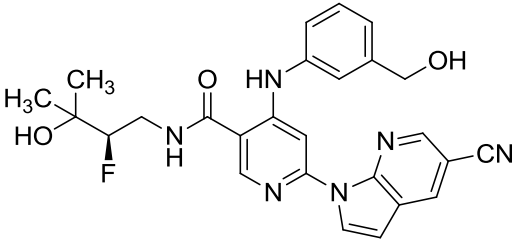
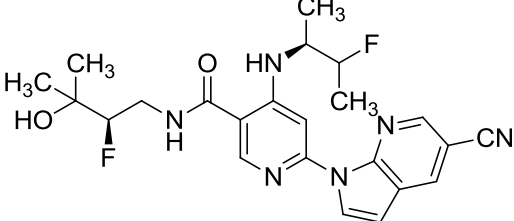
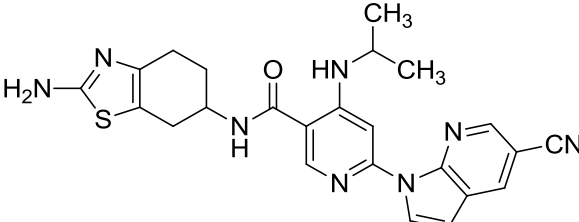
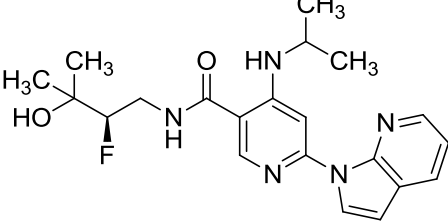
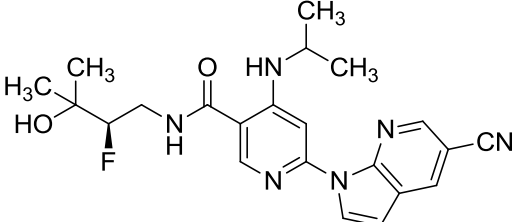
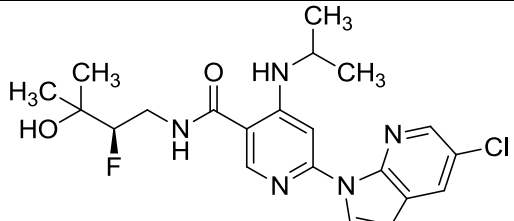
65		9.04	A	469.0
66		1.78	E	484.2
67		1.90	E	525.3
68		1.65	E	526.3
69		1.58	E	541.1
70		7.14	B	495.8 (M+)

5

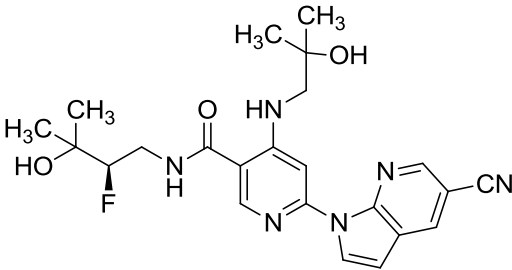
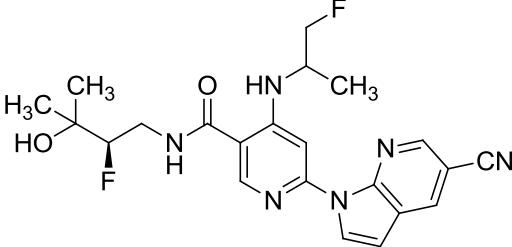
10

15

20

71		1.51	E	489.3
72		1.35	C	457.0
73		1.73	E	473.2
74		1.85	E	400.1
75		7.59	B	425.6
76		1.90	E	433.6 (M+)

25

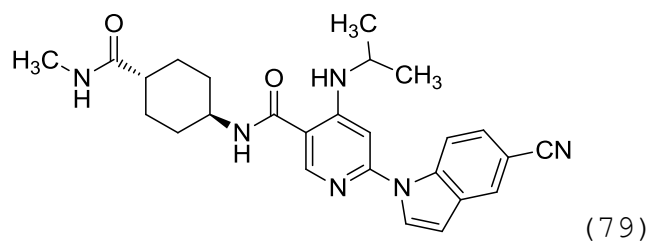
77		6.71	B	455.5
78		1.72	E	443.2

10

EJEMPLO 79

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

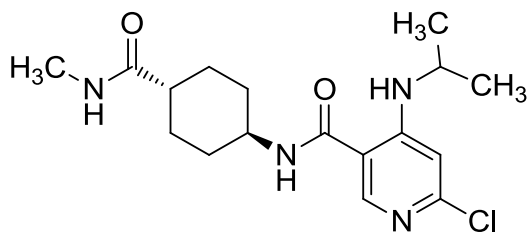
15



Etapa 1: A una solución agitada de ácido (*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (250 mg, 1.03 mmol), PyBOP (535 mg, 1.03 mmol) y base de Hunig (0.538 ml, 3.08 mmol) en DMF (5 ml) a 25 °C se agregó metanamina, HCl (104 mg, 1.541 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con de LiCl al 10 % (3 x). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró para obtener ((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (250 mg,

85 % de rendimiento) de sólidos blancos como producto. LCMS (TFA) 201.1 (M+H-*t*-butilo)⁺.

Etapa 2: A una solución agitada de ((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (250 mg, 0.975 mmol) en dioxano (5 ml) a 25 °C, se agregó HCl 4 N en dioxano (2.438 ml, 9.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y luego se concentró de- cloruro de metileno (5x) para obtener (*trans*)-4-amino-N-metilciclohexancarboxamida, HCl (150 mg, 71.8 % de
10 rendimiento) como un sólido color tostado.



Etapa 3: A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (100 mg, 0.466 mmol), PyBOP (242 mg, 0.466 mmol) y base de Hunig (0.244 ml, 1.398 mmol) en DMF (3 ml) a 25 °C, se agregó (*trans*)-4-amino-N-metilciclohexancarboxamida, HCl (90 mg, 0.466 mmol). Después
15 de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con LiCl al 10 % (3 x). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró para obtener 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-nicotinamida (130 mg, 71.2 % de rendimiento) de sólidos
20 blanquecinos.

Etapa 4: A una solución agitada de 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-nicotinamida (20 mg, 0.057 mmol) en 6:1 *terc*-butanol/DMA (1 ml) a temperatura ambiente, se agregaron 1H-indol-5-carbonitrilo (8.06 mg, 0.057 mmol) y K₂CO₃ (23.50 mg, 0.170 mmol). El recipiente de reacción se purgó con N₂ durante 5 min, luego se agregó precatalizador BrettPhos (2.264 mg, 2.83 μ mol) y se volvió a purgar durante 5 min. El recipiente se calentó en un tubo de microondas a 150 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, luego el filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 6-(5-ciano-1H-indol-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida, 2TFA (11 mg, 28 %) de sólidos blancos. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ RMN-¹H (500MHz, metanol-d₄) δ 8.25 (s, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.54 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.09 (dt, *J*=3.3, 1.5 Hz, 3H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.71 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 1.40 (qd, *J*=13.0, 3.0 Hz, 2H), 1.18 (qd, *J*=12.6, 3.2 Hz, 2H), 1.10 (d, *J*=6.4 Hz, 6H). LCMS 458.55 (M+H)⁺. rt de HPLC 1.72 min, condiciones E.

Los ejemplos resaltados en la Tabla 5 se prepararon de acuerdo con el método general descrito para el Ejemplo 79 usando el material de inicio y la amina adecuados.

Tabla 5

No. de ej.	Estructura	Rt de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
5	80	1.58	E	460.2
10	81	1.27	E	436.2
15	82	1.10	E	478.2
20	83	1.11	E	478.2
25	84	1.29	E	436.2
	85	7.25	B	458.8

5

10

15

20

25

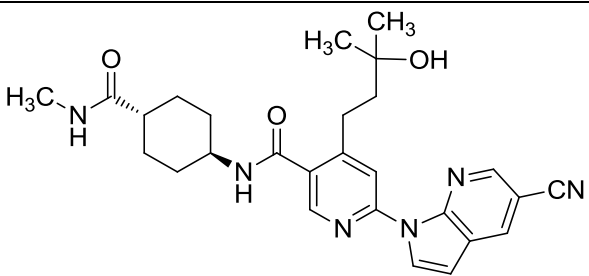
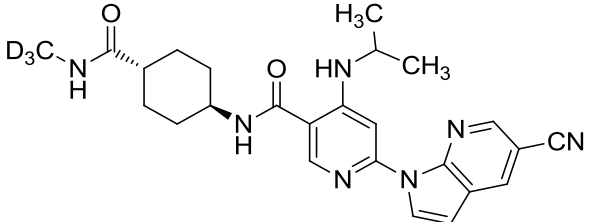
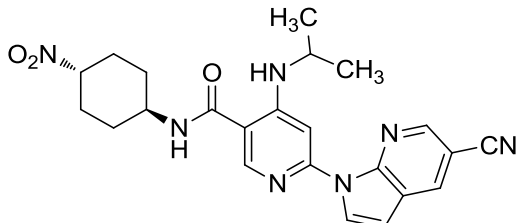
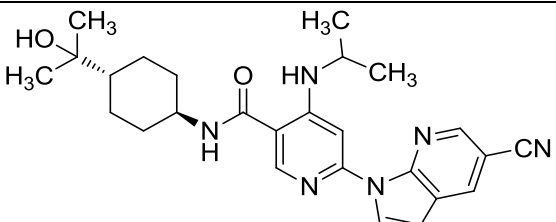
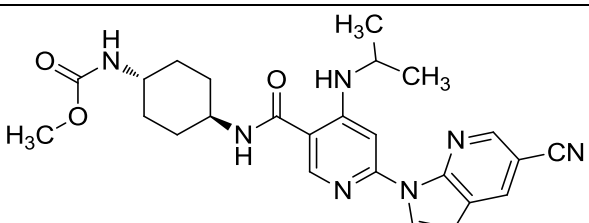
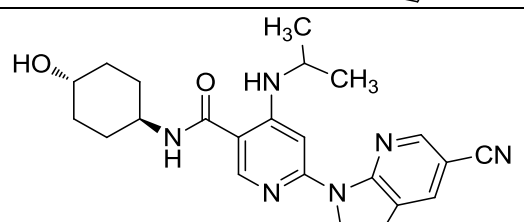
86		1.40	E	501.8 (M+)
87		1.63	E	458.2
88		1.55	E	502.2
89		11.20	B, 18 min. grad.	476.0
90		1.82	E	488.3
91		1.73	E	486.3
92		1.71	E	474.3

5

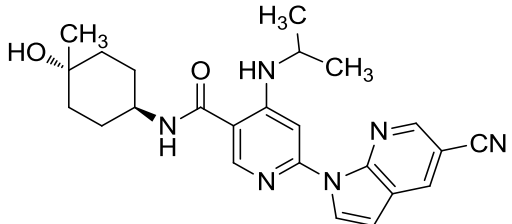
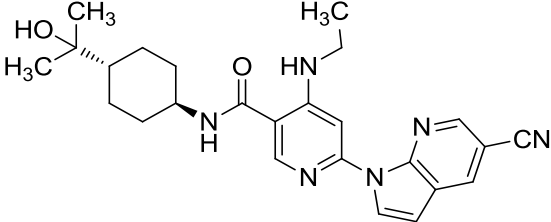
10

15

20

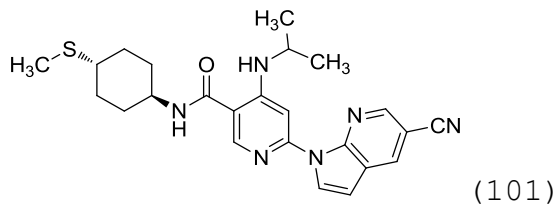
93		11.74	A, 18 min. grad.	490.0
94		1.69	E	463.0
95		2.13	E	448.2
96		8.35	B	461.0
97		1.90	E	476.2
98		7.19	B	419.2

25

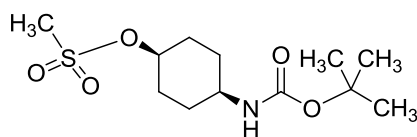
99		1.91	E	433.3
100		8.21	A	447.0

EJEMPLO 101

10 **6-(5-ciano-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((trans)-4-(metiltio)ciclohexil)nicotinamida**



15



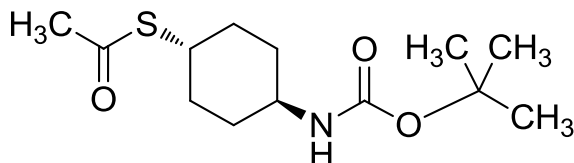
Etapa 1: A una solución agitada de ((1S,4S)-4-hidroxiciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (1.00 g, 4.64 mmol) y trietilamina (3.24 ml, 23.22 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C, se agregó por goteo cloruro de metansulfonilo (0.543 ml, 6.97 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y luego se diluyó con agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se enjuagó con bicarbonato de sodio saturado (1x) y luego con salmuera (1x). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y

20

25

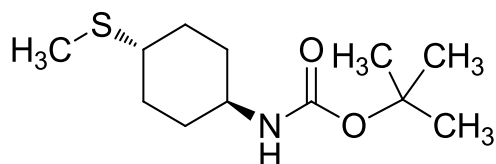
se concentró para obtener metansulfonato de (1S,4S)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (3.20 g, 89 % de rendimiento) como un sólido color ámbar claro. LCMS (TFA) 238.0 (M+H-*t*-butilo)⁺.

5

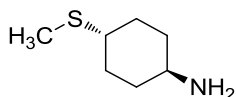


Etapa 2: A una solución agitada de metansulfonato de (1S,4S)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (3.20 g, 10.91 mmol) en DMF (40 ml) a temperatura ambiente, se agregó
 10 tioacetato de potasio (1.869 g, 16.36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C detrás de un escudo de protección durante 7 horas, luego a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo
 15 y se enjuagó con LiCl al 10 % (2x), cloruro de amonio saturado (1x), bicarbonato de sodio saturado (1x) y salmuera (2x). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró para obtener un aceite oscuro como producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna produjo
 20 etanotioato de S-((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo) (820 mg, 27.5 % de rendimiento). LCMS (TFA) 218.0 (M+H-*t*-butilo)⁺.

25



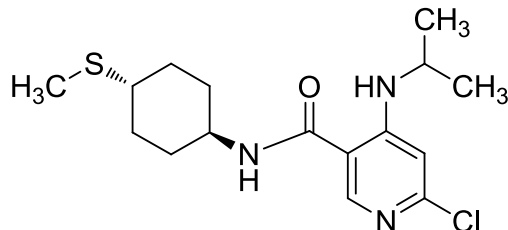
Etapa 3: A una solución agitada de S-((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)etanotioato (820 mg, 3.00 mmol) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente, se agregó metóxido de sodio (648 mg, 12.00 mmol) y luego yodometano (0.281 ml, 4.50 mmol). Luego, el matraz se tapó y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, luego se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se enjuagó con cloruro de amonio saturado (1x), bicarbonato de sodio saturado (1x) y salmuera (1x). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró para obtener ((*trans*)-4-(metiltio)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (650 mg, 79 % de rendimiento) de sólidos de color ámbar. LCMS (TFA) 190.0 (M+H)⁺.



15

Etapa 4: A una solución agitada de ((*trans*)-4-(metiltio)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (650 mg, 2.65 mmol) en dioxano (5 ml) y metanol (1 ml) a temperatura ambiente, se agregó HCl 4 N en dioxano (3.31 ml, 13.24 mmol). Después de 20 horas, la mezcla de reacción se concentró de cloruro de metileno (5x) para obtener (*trans*)-4-(metiltio)ciclohexanamina, HCl (490 mg, 92 % de rendimiento) de sólidos color tostado como producto.

25



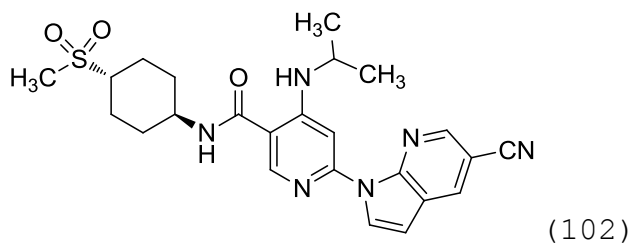
5 Etapa 5: A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (236 mg, 1.101 mmol), BOP (487 mg, 1.101 mmol) y TEA (0.307 ml, 2.201 mmol) en DMF (0.5 ml) a 25 °C, se agregó (*trans*)-4-(metiltio)ciclohexanamina, HCl (200 mg, 1.101 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de reacción
10 se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con LiCl al 10 % (2x), bicarbonato de sodio saturado (1x) y, finalmente, LiCl al 10 % (1x). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró para obtener ((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (320 mg,
15 77 % de rendimiento) de un aceite color ámbar como producto. LCMS 342.2 (M+H)⁺.

Etapa 6: Una mezcla de 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metiltio)ciclohexil)nicotinamida (100 mg, 0.292 mmol), 1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (41.9 mg, 0.292 mmol), carbonato de potasio (29.4 mg, 0.213 mmol) y 6:1 *t*-BuOH/DMA (2 ml) se mezcló en un vial para microondas de 5 ml que contenía una barra de agitación magnética y se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador BrettPhos (23.36 mg, 0.029
20 mmol) y se desgasificó durante 5 minutos más. El vial se

selló, y la reacción se calentó en el microondas mientras se agitaba a 145 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con DMF, se filtró, se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto (16.8 mg, 12 % de rendimiento). RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.60-8.53 (m, 2H), 8.51 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.87 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.82-3.71 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (d, J=12.2 Hz, 2H), 1.90 (d, J=13.4 Hz, 2H), 1.47-1.30 (m, 5H), 1.28 (d, J=6.7 Hz, 6H). LCMS 449.20 (M+H)⁺; rt de HPLC 2.31 min, condiciones E.

EJEMPLO 102

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((trans)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)nicotinamida



A una solución agitada de 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((trans)-4-(metiltio)ciclohexil)nicotinamida (40 mg, 0.089 mmol) en metanol (3.5 ml) a 0 °C, se agregó una solución de OXONE® (110 mg, 0.178 mmol) en agua (1.5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C, luego se agitó a temperatura

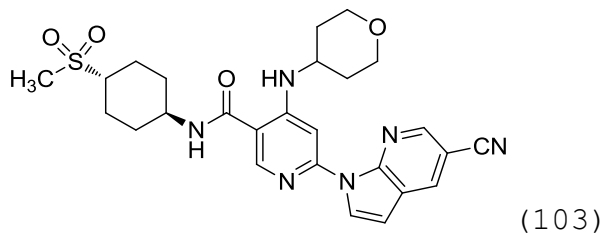
ambiente durante la noche. Los sólidos presentes se filtraron y se enjuagaron bien con metanol. El filtrado se concentró para eliminar el metanol, luego se extrajo con cloruro de metileno (2x). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró para obtener un aceite color ámbar como producto crudo. Se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto (29 mg, 65 % de rendimiento). RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.59-8.54 (m, 2H), 8.51 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.88 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.76 (dq, J=13.1, 6.6 Hz, 2H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.15 (d, J=12.2 Hz, 2H), 2.01 (d, J=9.8 Hz, 2H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.1 Hz, 6H). LCMS 481.3 (M+H)⁺. rt de HPLC 1.70 min, condiciones E.

15

EJEMPLO 103

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

20



El Ejemplo 103 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Ejemplo 102 sustituyendo, cuando correspondiese, las aminas necesarias en

25

la síntesis. LCMS 523.4 (M+H)⁺. rt de HPLC 1.51 min, condiciones E.

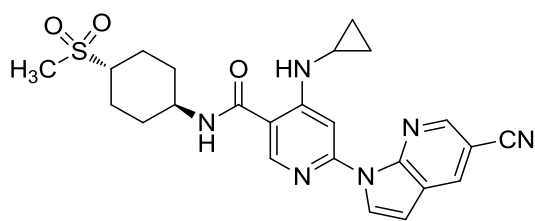
EJEMPLO 104

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-

5

(ciclopropilamino)-N-((trans)-4-

(metilsulfonil)ciclohexil)nicotinamida



10

El Ejemplo 104 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Ejemplo 102 sustituyendo, cuando correspondiese, las aminas necesarias en la síntesis. LCMS 479.2 (M+H)⁺. rt de HPLC 1.72 min, condiciones E.

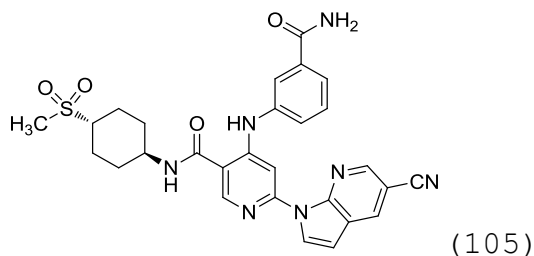
15

EJEMPLO 105

4-((3-carbamoilfenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-

b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-

(metilsulfonil)ciclohexil)nicotinamida



20

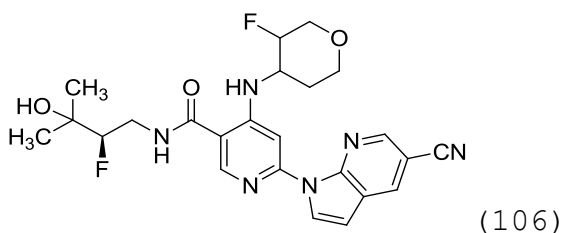
El Ejemplo 106 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Ejemplo 102 sustituyendo, cuando correspondiese, las aminas necesarias en

25

la síntesis. LCMS 558.2 (M+H)⁺. rt de HPLC 1.36 min, condiciones E.

EJEMPLO 106

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



10

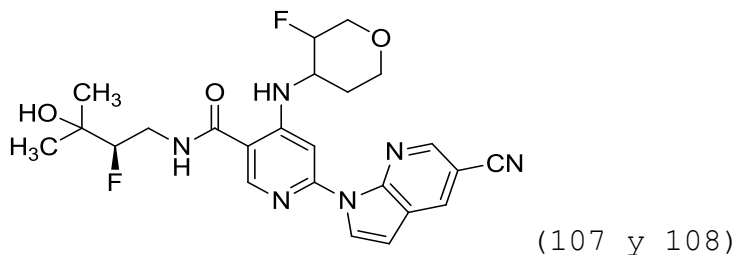
A una solución de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-
hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-
il)amino)nicotinamida (0.1 g, 0.265 mmol) en dioxano (5
ml):agua (1 ml), se agregaron 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-
15 carbonitrilo (0.049 g, 0.344 mmol), Cs₂CO₃ (0.259 g, 0.794
mmol) y Xantphos (0.077 g, 0.132 mmol) y se desgasificaron
durante 10 min. A la mezcla de reacción se agregó Pd₂(dba)₃
(0.121 g, 0.132 mmol) y se desgasificó nuevamente durante 10
min. Luego se calentó durante 18 h a 110 °C. La masa de
20 reacción se enfrió y se filtró a través de una pequeña
almohadilla de CELITE®. El filtrado obtenido se concentró
para obtener el material crudo. El material crudo se
purificó mediante cromatografía instantánea en columna a
través de gel de sílice y MeOH:CHCl₃ como eluyente. La
25 purificación adicional mediante HPLC quiral produjo dos

isómeros, el último de los cuales es el producto deseado 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (2.5 mg, 4.85 μ mol, 1.8 % de
 5 rendimiento). LCMS 483.2 (M-H)⁺. rt de HPLC 7.68 min, condiciones B.

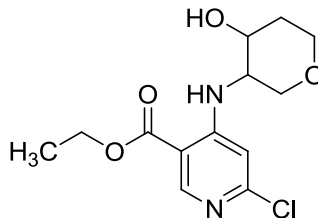
EJEMPLOS 107 Y 108

(DIASTEREÓMEROS 1 Y 2)

10



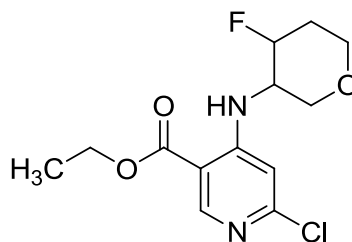
15



Etapa 1: A una solución de clorhidrato de 3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol (1.26 g, 8.20 mmol) y 4,6-
 20 dicloronicotinato de etilo (1.805 g, 8.20 mmol) en DMA (20 ml) se agregó DIPEA (7.16 ml, 41.0 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. Se agregó agua (20 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos se lavaron con agua fría (30 ml) y
 25 salmuera (20 ml), luego se secaron en Na₂SO₄. Los extractos

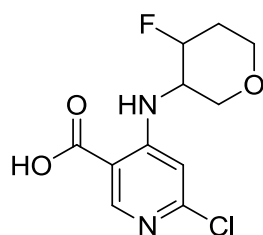
concentrados se purificaron en gel de sílice, con la elución de 50 % de EtOAc en hexano para obtener 6-cloro-4-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il)amino)nicotinato de etilo (1.67 g, 5.55 mmol, 68 % de rendimiento). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54-8.57 (m, 1 H) 8.29 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 6.94-7.00 (m, 1 H) 5.19-5.24 (m, 1 H) 4.28-4.36 (m, 2 H) 3.87-3.97 (m, 1 H) 3.72-3.82 (m, 1 H) 3.45-3.69 (m, 4 H) 1.72-1.92 (m, 1 H) 1.47-1.58 (m, 1 H) 1.30-1.36 (m, 3 H) LCMS (M+H) 301.0.

10



Etapa 2: A una solución de 6-cloro-4-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il)amino)nicotinato de etilo (1.0 g, 3.33 mmol) en DCM (20 ml), se agregó DAST (0.879 ml, 6.65 mmol) a -20 °C y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM (50 ml). Los extractos se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), luego se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El compuesto se purificó en gel de sílice, con la elución 1:9 de EtOAc y hexano para obtener 6-cloro-4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-3-il)amino)nicotinato de etilo (0.38 g, 1.25 mmol, 38 % de rendimiento) como un jarabe incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación quiral. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.69-8.72 (m, 1 H)

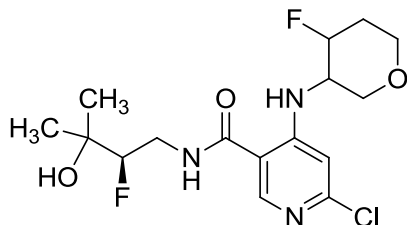
8.57 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 4.59-4.77 (m, 1 H)
 4.36 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H) 4.07 (dt, $J=11.92$, 3.83 Hz, 1 H)
 3.89-3.96 (m, 1 H) 3.62-3.71 (m, 2 H) 3.51 (dd, $J=11.92$, 5.90
 Hz, 1 H) 2.10-2.25 (m, 1 H) 1.92 (dddd, $J=14.30$, 10.79, 7.15,
 5 3.89 Hz, 1 H) 1.72 (d, $J=0.50$ Hz, 1 H) 1.36-1.42 (m, 3 H)
 1.06-1.17 (m, 2 H) LCMS (M+H) 303.0.



10

Etapa 3: A una solución de 6-cloro-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinato de etilo
 (0.38 g, 1.25 mmol) en MeOH (5 ml), se agregó LiOH (0.090 g,
 3.77 mmol) como una solución acuosa 2N a 0 °C, luego se agitó
 15 durante 1 hora a 60 °C. Después de enfriarla, se retiró el
 MeOH y se agregó agua (2 ml), y se acidificó a pH 4 con HCl
 1.5 N. Los sólidos precipitados (0.26 g, 75 % de
 rendimiento) se recolectaron y se usaron directamente en la
 siguiente etapa. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.48 (s amplio,
 20 1 H) 8.44-8.56 (m, 2 H) 7.03 (s, 1 H) 4.67-4.94 (m, 1 H)
 3.76-4.04 (m, 3 H) 3.39-3.60 (m, 2 H) 2.04 (d, $J=15.30$ Hz, 1
 H) 1.81 (d, $J=9.82$ Hz, 1 H) LCMS (M+H) 275.0.

25



5 Etapa 4: A una solución de ácido 6-cloro-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotínico (0.26 g, 0.947 mmol) y 4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0.115 g, 0.947 mmol) en DMF (10 ml), se agregaron DIPEA (0.496 ml, 2.84 mmol) y HATU (0.720 g, 1.893 mmol) a 0 °C. La mezcla de
 10 reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se agregó EtOAc (50 ml), y la capa orgánica se lavó con agua fría (3 x 20 ml), salmuera (15 ml), luego se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó en gel de sílice, con la elución de 50 % de EtOAc en hexano para
 15 obtener 6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida (0.21 g, 59 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin separación quiral. RMN-¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ 8.74 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 8.25-8.28 (m, 1 H) 6.85 (s amplio, 1 H) 6.67
 20 (s, 1 H) 4.73-4.81 (m, 1 H) 4.50-4.65 (m, 2 H) 3.89-4.19 (m, 3 H) 3.41-3.71 (m, 4 H) 2.11-2.31 (m, 1 H) 2.05 (d, J=6.52 Hz, 1 H) 1.84-1.98 (m, 1 H) 1.31-1.39 (m, 6 H); LCMS (M+H) 378.2.

25 Etapa 5: A una solución de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-3-

il)amino)nicotinamida (300 mg, 0.794 mmol) y 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (114 mg, 0.794 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se agregaron Cs₂CO₃ (776 mg, 2.382 mmol) y Xantphos (184 mg, 0.318 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min, luego se agregó Pd₂dba₃ (291 mg, 0.318 mmol) a la mezcla de reacción y se desgasificó nuevamente durante 5 min. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de una pequeña almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice, con la elución de 10 % de MeOH en DCM para obtener una mezcla diastereomérica de 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida. Los dos diastereómeros se separaron mediante SFC.

Diastereómero 1: RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.81-8.85 (m, 2 H) 8.64-8.70 (m, 2 H) 8.53 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 6.90 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 4.85 (s, 2 H) 4.29-4.46 (m, 1 H) 4.00-4.07 (m, 1 H) 3.66-3.90 (m, 3 H) 3.58 (s amplio, 1 H) 3.35-3.49 (m, 2 H) 2.07-2.20 (m, 1 H) 1.77-1.89 (m, 1 H) 1.18 (dd, J=5.77, 1.25 Hz, 6 H); LC/MS 485.0(M+H); 15 mg, 5 % de rendimiento.

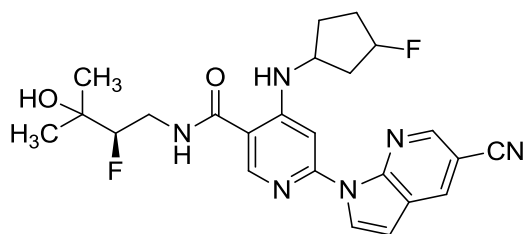
Diastereómero 2: RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 8.89 (t, J=5.52 Hz, 1 H) 8.81 (d, J=2.01

Hz, 1 H) 8.65-8.69 (m, 2 H) 8.53 (d, $J=4.02$ Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 4.80-4.99 (m, 2 H) 4.30-4.47 (m, 1 H) 4.04 (dt, $J=11.55$, 4.52 Hz, 1 H) 3.66-3.89 (m, 3 H) 3.55-3.62 (m, 1 H) 3.40-3.50 (m, 2 H) 2.06-2.18 (m, 1 H) 1.78-1.90 (m, 1 H) 1.18 (dd, $J=6.02$, 1.51 Hz, 6 H); LC/MS 485.0(M+H); 25 mg, 6.5 % de rendimiento.

EJEMPLOS 109 Y 110

(Diastereómeros 1 Y 2)

10

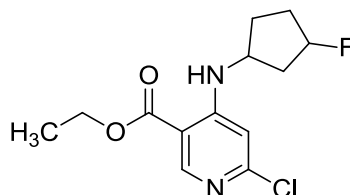


(110 y 111)

Etapa 1: A una solución de clorhidrato de 3-aminociclopentanol (1.05 g, 7.63 mmol) y 4,6-dicloronicotinato de etilo (1.679 g, 7.63 mmol) en DMA (10 ml) se agregó DIPEA (6.66 ml, 38.2 mmol), luego la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. Se agregó agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (2 x 50 ml) y solución de salmuera (40 ml), luego se secaron en Na_2SO_4 . El filtrado se concentró, y el producto se purificó usando gel de sílice, con la elución de 40 % de acetato de etilo en hexano para obtener 6-cloro-4-((3-hidrox ciclopentil)amino)nicotinato de etilo (1.5 g, 5.27 mmol, 69 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin

separación quiral. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.54 (s amplio, 1 H) 8.03-8.42 (m, 1 H) 6.78 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 4.62-4.77 (m, 1 H) 3.99-4.33 (m, 4 H) 1.86-2.29 (m, 3 H) 1.38-1.78 (m, 3 H) 1.31 (td, *J*=7.03, 1.00 Hz, 3 H); LCMS (M+H) 285.0.

5



10

Etapa 2: A una solución de 6-cloro-4-((3-hidroxiciclopentil)amino)nicotinato de etilo (1.5 g, 5.27 mmol) en DCM (20 ml) se agregó lentamente DAST (1.392 ml, 10.54 mmol) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla se inactivó con solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), luego se secó en Na₂SO₄. El compuesto crudo se purificó en gel de sílice, con la elución 1:9 de EtOAc y hexano para obtener por separado dos diastereómeros del producto deseado. Rendimiento: Diastereómero 1: 540 mg, diastereómero 2: 320 mg.

15

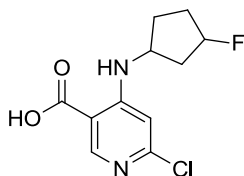
20

Diastereómero 1: RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.67 (s, 1 H) 8.22 (s amplio, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 5.16-5.34 (m, 1 H) 4.33 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 4.06-4.15 (m, 1 H) 2.47-2.60 (m, 1 H) 2.35 (dq, *J*=13.18, 7.99 Hz, 1 H) 2.00-2.16 (m, 2 H) 1.59-1.84 (m, 2 H) 1.36-1.41 (m, 3 H) LC/MS

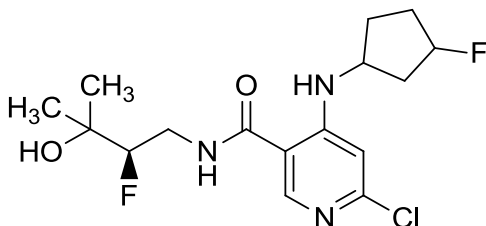
25

287.0 (M+H) .

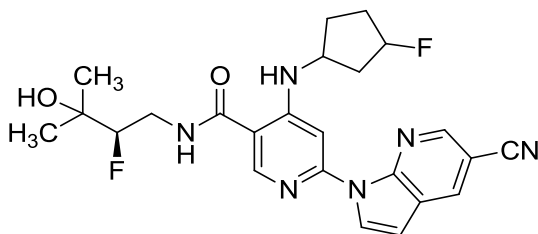
Diastereómero 2: RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.67 (s, 1 H) 8.42 (s amplio, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 5.16-5.33 (m, 1 H) 4.30-4.38 (m, 2 H) 3.93-4.00 (m, 1 H) 1.81-2.35 (m, 6 H) 1.37 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H) LC/MS 287.0 (M+H) .



Etapa 3: A una solución de 6-cloro-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinato de etilo (1.0 g, 3.49 mmol) en EtOH (10 ml), se agregó LiOH (0.167 g, 6.98 mmol) como una solución acuosa 2 N a 0 °C, luego se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Cuando la reacción estaba completa, se retiró el EtOH, se agregó agua (1 ml) y se acidificó a pH 4 con HCl 1.5 N. El sólido precipitado se recolectó en un filtro y se usó en la siguiente etapa sin separación quiral. Rendimiento: 88% (0.79 g). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.37 (s amplio, 1 H) 8.52 (d, *J*=9.04 Hz, 1 H) 8.32 (d, *J*=7.03 Hz, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 5.17-5.35 (m, 1 H) 4.19 (dq, *J*=13.68, 6.99 Hz, 1 H) 2.21-2.47 (m, 2 H) 1.73-2.17 (m, 3 H) 1.47-1.57 (m, 1 H) LCMS (M+H) 259.0



Etapa 4: A una solución de ácido 6-cloro-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotínico (0.91 g, 3.52 mmol) y (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0.511 g, 4.22 mmol) en DMF (10 ml) se agregó DIPEA (1.843 ml, 10.55 mmol) y HATU (2.68 g, 7.04 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), y la capa orgánica se lavó con agua fría (3 x 20 ml) y salmuera (15 ml). Los extractos se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el compuesto crudo, que se purificó en gel de sílice, con la elución de 60 % de EtOAc en hexano para obtener 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)amino)nicotinamida (0.98 g, 2.71 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin separación quiral. RMN-¹H 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8.71 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.14-5.27 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.24-4.39 (m, 1H), 4.03 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 2.25-2.42 (m, 1H), 2.14-2.18 (m, 1H), 1.59-1.97 (m, 4H), 1.15 (dd, J = 0.80, 6.00 Hz, 6H), LCMS (M+H) 362.2



Etapa 5: A una solución de 6-cloro-N-((R)-2-

fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)-
 amino)nicotinamida (120 mg, 0.332 mmol) y 1H-pirrolo[2,3-
 b]piridin-5-carbonitrilo (47.5 mg, 0.332 mmol) en 1,4-dioxano
 (6 ml) se agregó Cs_2CO_3 (324 mg, 0.995 mmol) y Xantphos (77
 5 mg, 0.133 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno
 durante 15 min, luego se agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (121 mg, 0.133 mmol)
 y se volvió a desgasificar durante 5 min. El recipiente se
 selló, y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 16
 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de
 10 una pequeña almohadilla de CELITE®. El filtrado se
 concentró, y el material crudo se purificó mediante
 cromatografía en columna a través de gel de sílice, con la
 elución de 10 % de MeOH en DCM para obtener una mezcla
 diastereomérica de 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-
 15 N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-
 fluorotetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida. Los dos
 diastereómeros se separaron mediante SFC.

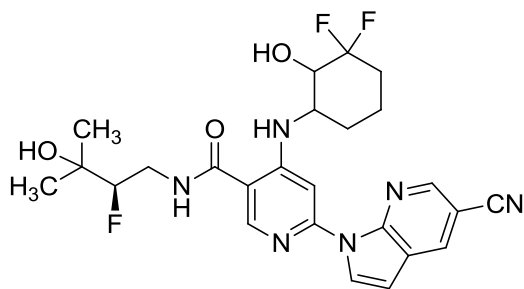
Diastereómero 1: RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.82-
 8.87 (m, 2 H) 8.74 (t, $J=5.52$ Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 8.61 (s,
 20 1 H) 8.56 (d, $J=4.02$ Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 6.90 (d, $J=4.02$
 Hz, 1 H) 5.18-5.37 (m, 1 H) 4.28-4.45 (m, 1 H) 4.06 (s
 amplio, 1 H) 3.63-3.80 (m, 1 H) 3.35-3.48 (m, 1 H) 2.43 (dd,
 $J=8.03, 5.02$ Hz, 1 H) 2.28-2.37 (m, 1 H) 1.72-2.11 (m, 4 H)
 1.17 (dd, $J=5.77, 1.25$ Hz, 6 H); LC/MS 469.2 (M+H); Condición
 25 A de HPLC, RT 8.015 min; 20 mg, 13% de rendimiento.

Diastereómero 2: RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82-8.87 (m, 2 H) 8.74 (t, *J*=5.52 Hz, 1 H) 8.68 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.56 (d, *J*=4.02 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 6.90 (d, *J*=3.51 Hz, 1 H) 5.19-5.37 (m, 1 H) 4.83 (s, 1 H) 4.28-4.45 (m, 1 H) 4.02-4.11 (m, 1 H) 3.64-3.81 (m, 1 H) 3.34-3.46 (m, 1 H) 2.53-2.59 (m, 1 H) 2.28-2.37 (m, 1 H) 1.72-2.10 (m, 4 H) 1.17 (dd, *J*=6.27, 1.25 Hz, 6 H); LC/MS 469.2 (M+H); Condición A de HPLC, RT 7.993 min; 20mg, 14% de rendimiento.

EJEMPLOS 111 y 112

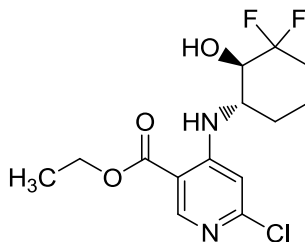
10

Diastereómeros 1 y 2



15

(111 y 112)



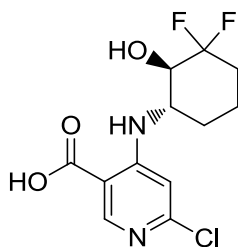
20

Etapa 1: A una solución agitada de 4,6-dicloronicotinato de etilo (650 mg, 2.95 mmol) en DMA (10 ml), se agregaron (1S,6R)-6-amino-2,2-difluorociclohexanol (491 mg, 3.25 mmol) y DIPEA (2.064 ml, 11.82 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 2 horas y se

25

enfrió a temperatura ambiente. La DMA se retiró al vacío, y el residuo se dividió en acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El producto se purificó mediante columna de gel de sílice usando 10 % de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar el producto deseado. LCMS m/z 335.3 (M+H).

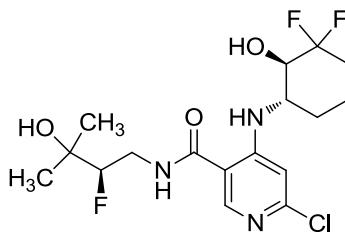
10



15

Etapa 2: A una solución agitada de 6-cloro-4-(((1S,2R)-3,3-difluoro-2-hidroxiciclohexil)amino)nicotinato de etilo (700 mg, 2.091 mmol) en etanol (5 ml), THF (10 ml) y agua (5 ml), se agregó hidróxido de litio monohidrato (263 mg, 6.27 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y se neutralizó con HCl 1.5 N para obtener un sólido blanco que se filtró y se secó para obtener el compuesto deseado. LCMS m/z 307.3 (M+H).

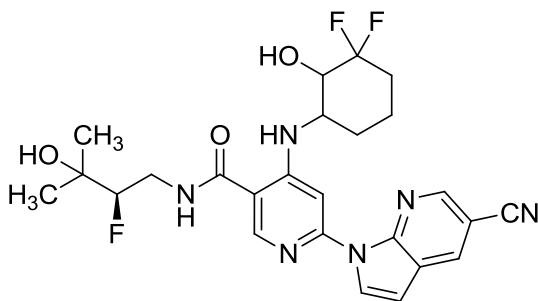
20



25

Etapa 3: A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(((1S,2R)-3,3-difluoro-2-hidroxiciclohexil)amino)nicotínico

(500 mg, 1.630 mmol) en DMF (10 ml), se agregaron (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (198 mg, 1.630 mmol), DIPEA (0.712 ml, 4.08 mmol) y HATU (620 mg, 1.630 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse, y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando 2 % MeOH\DCM para aislar el producto deseado (550 mg, 82 % de rendimiento); LCMS *m/z* 410.4 (M+H).



15

Etapa 4: Una solución agitada de 6-cloro-4-((3,3-difluoro-2-hidrox ciclohexil) amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (100 mg, 0.244 mmol), 1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (34.9 mg, 0.244 mmol), Xantphos (85 mg, 0.146 mmol) y Cs₂CO₃ (159 mg, 0.488 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó durante 5 min. Se agregó Pd₂(dba)₃ (67.0 mg, 0.073 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 5 min más, luego se calentó a 110 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice

25

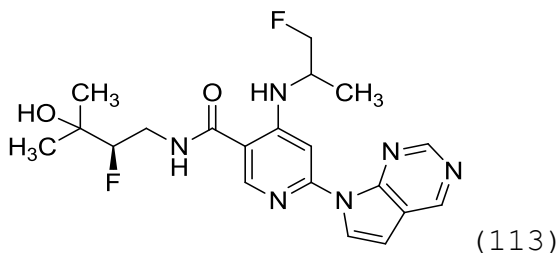
usando 3 % MeOH:DCM para aislar el producto de mezcla diastereomérica previsto (55 mg), que se sometió a separación quiral para obtener los compuestos quirales deseados.

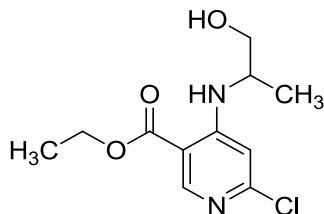
Diastereómero 1: RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8.71 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.47-8.50 (m, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 6.86 (d, J=4.02 Hz, 1 H), 4.36-4.54 (m, 1 H), 3.79-3.99 (m, 3 H), 3.43-3.57 (m, 2 H), 2.15-2.40 (m, 2 H), 1.67-1.99 (m, 3 H), 1.48-1.63 (m, 1 H), 1.32 (d, J=1.51 Hz, 6 H); LCMS m/z 517.4 (M+H), 26mg (20% de rendimiento).

Diastereómero 2: RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8.71 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48-8.49 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 6.86 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 2.40, 9.20, 48.80 Hz, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.45-3.55 (m, 1H), 2.18-2.39 (m, 2H), 1.82-1.99 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 1H), 1.54-1.69 (m, 1H), 1.31-1.32 (m, 6H); LCMS m/z 517.4 (M+H); 25mg (19% de rendimiento).

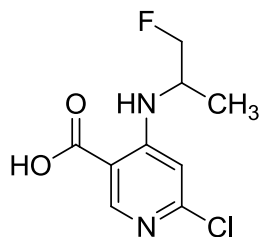
EJEMPLO 113

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





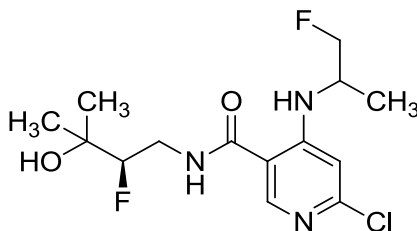
5 Etapa 1: En un vial sellado, se agitaron 4,6-
 dicloronicotinato de etilo (270 mg, 1.227 mmol), 1-
 aminopropan-2-ol (111 mg, 1.472 mmol) y DIPEA (0.262 ml,
 1.472 mmol) en 2-propanol (1 ml) y se calentaron a 100 °C
 durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se
 10 concentró y se purificó mediante una columna instantánea,
 usando 20-40 % de EtOAc en hexanos como eluyente. Se obtuvo
 6-cloro-4-((2-hidroxipropil)amino)nicotinato de etilo (269
 mg, 1.040 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco.
 RMN-¹H (400MHz, cloroformo-d) δ 9.34 (s, 1H), 9.14 (s amplio,
 1H), 7.97 (s, 1H), 5.04 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.81 (dt, J=6.5,
 15 3.4 Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.11 (d,
 J=4.2 Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.08 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.02 (d,
 J=6.4 Hz, 3H). LCMS 259.0 (M+H)⁺.



20 Etapa 2: A una solución de 6-cloro-4-((1-
 hidroxipropán-2-il)amino)nicotinato de etilo (270 mg, 1.044
 mmol) en DCM (10 ml) a -40 °C, se agregó DAST (0.276 ml,
 25

2.087 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso. La mezcla se extrajo con DCM (50 ml), se
 5 concentró para obtener un sólido amarillo. El éster se hidrolizó en hidróxido de sodio (1 N, 4.17 ml, 4.17 mmol) en un solvente mixto de THF (2 ml) y MeOH (2 ml) a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N. El producto precipitó de la mezcla.
 10 El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y éter, se secó al vacío para obtener ácido 6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotínico (189 mg, 0.812 mmol, 78% de rendimiento). RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.40 (s amplio, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H),
 15 4.59-4.36 (m, 2H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 2.21 (d, J=6.4 Hz, 3H). LCMS 233.0 (M+H)⁺.

20



25 Etapa 3: A una solución de ácido 6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotínico (189 mg, 0.812 mmol) en DMF (1 ml), se agregaron (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (103 mg, 0.853 mmol), BOP (396 mg, 0.894 mmol) y DIPEA

ambiente durante 1 h, luego se agregó agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea a través de gel de sílice (30 % de EtOAc en hexanos como eluyente) para obtener 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoropropan-2-il) amino)nicotinamida (221 mg, 0.658 mmol, 81 % de rendimiento). LCMS 336.1 (M+H)⁺.

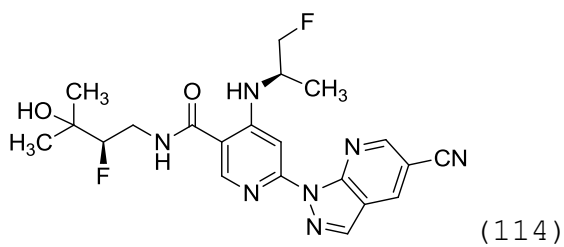
Etapas 4: A una solución de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoropropan-2-il) amino)-nicotinamida (20 mg, 0.060 mmol) en *t*-BuOH (0.6 ml) y DMA (0.1 ml), se agregaron 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7.80 mg, 0.066 mmol), BrettPhos (0.960 mg, 1.787 μ mol), precatalizador BrettPhos (1.428 mg, 1.787 μ mol) y K₂CO₃ (24.66 mg, 0.179 mmol). El vial de mezcla se purgó con N₂, se selló y se calentó a 135 °C durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener la mezcla diastereomérica de N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoropropan-2-il) amino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (7.3 mg, 0.016 mmol, 27.5 % de rendimiento). RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.90 (s amplio, 1H), 8.81 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.10-4.91 (m, 1H), 4.45-4.28 (m, 1H), 3.83-3.49 (m, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 1.47-1.36 (m, 3H), 1.18 (d, *J*=6.4 Hz, 6H). LCMS 419.2 (M+H)⁺. rt de HPLC 1.39 min, condiciones E.

5

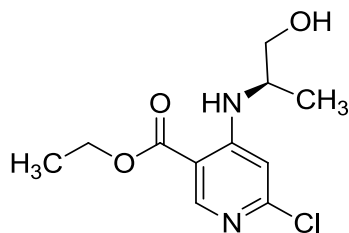
EJEMPLO 114

10 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((R)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida

15



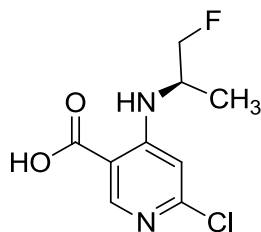
20



Etapa 1: En un vial sellado, una mezcla en
 agitación de 4,6-dicloronicotinato de etilo (400 mg, 1.818
 mmol), (R)-2-aminopropan-1-ol (150 mg, 2.000 mmol) y DIPEA
 (0.678 ml, 3.82 mmol) en isopropanol (2 ml) se calentó a 100
 25 °C durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se

purificó mediante una columna instantánea usando 30-60 % de EtOAc en hexanos para obtener 6-cloro-4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinato de (R)-etilo (418 mg, 1.616 mmol, 89 % de rendimiento). RMN-¹H (400MHz, cloroformo-d) δ 9.34 (s, 1H),
 5 9.14 (s amplio, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.04 (q, $J=7.2$ Hz, 2H),
 4.81 (dt, $J=6.5, 3.4$ Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.11 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.08 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.02 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). LCMS 259.0 (M+H)⁺.

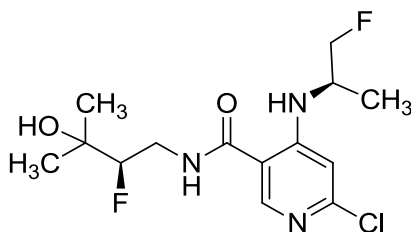
10



Etapa 2: A una solución de 6-cloro-4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinato de (R)-etilo (0.39 g, 1.508 mmol) en DCM (10 ml) a -78 °C, se agregó DAST (0.398
 15 ml, 3.02 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con NaHCO₃, se extrajo con DCM (30 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera, y se concentró. Al residuo se
 20 agregaron THF (2 ml), MeOH (2 ml) y NaOH 1 N (6.03 ml, 6.03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se neutralizó con HCl 1 N. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener ácido (R)-6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotínico (200 mg, 0.860 mmol, 57.0
 25 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN-¹H (400MHz,

DMSO- d_6) δ 13.40 (s amplio, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.59-4.36 (m, 2H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 2.21 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). LCMS (ESI) = 233.2 (M+H).

5



Etapa 3: A una solución de ácido (R)-6-cloro-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)nicotínico (40 mg, 0.172 mmol) en THF
 10 (2 ml), se agregaron (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (20.83 mg, 0.172 mmol), BOP (84 mg, 0.189 mmol), DIPEA (0.063 ml, 0.361 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna instantánea usando 30-60 % de EtOAc en
 15 hexanos para obtener 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((R)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (43 mg, 0.128 mmol, 74.5 % de rendimiento). LCMS (ESI) = 416.2 (M+H); rt de HPLC 1.25 min, condiciones E.

Etapa 4: En un vial sellado, una mezcla de 6-cloro-
 20 N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((R)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (20 mg, 0.060 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (9.01 mg, 0.063 mmol), óxido de di-terc-butyl(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (8.88 mg, 0.018 mmol),
 25 $Pd_2(dba)_3$ (8.18 mg, 8.93 μ mol), K_2CO_3 (24.70 mg, 0.179 mmol)

en dioxano (1 ml) se purgó con nitrógeno, se agitó y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
 5 ((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (5.1 mg, 10.93 μ mol, 18.34 % de rendimiento). RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (s amplio, 1H), 8.83-8.78 (m, 1H), 8.63 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 5.02-4.85 (m, 2H), 4.47-4.27 (m, 1H),
 10 3.83-3.63 (m, 1H), 1.38 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 1.33 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 1.25 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 1.17 (d, *J*=5.7 Hz, 9H). LCMS (ESI) = 443.2 (M+H); rt de HPLC 1.27 min, condiciones E.

Los ejemplos descritos en la Tabla 6 se prepararon de acuerdo con los métodos generales para los Ejemplos 115-
 15 122 usando el material de inicio y la amina adecuados.

Tabla 6

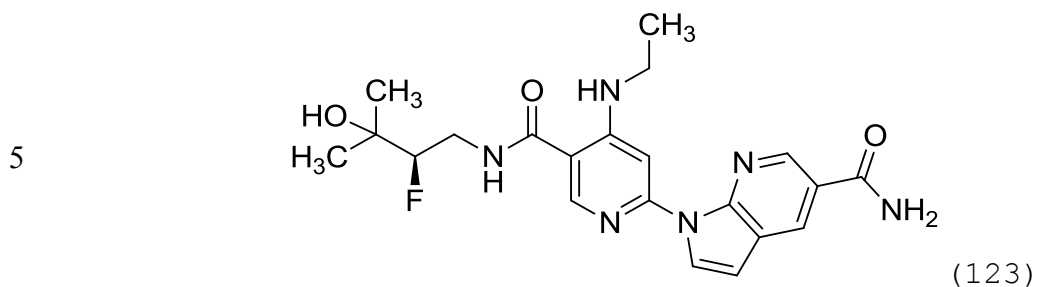
No. de ej.	Estructura	Rt de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
20 115		1.24	E	419.2
25 116		1.29	E	419.2

5	117		1.56	E	443.3
	118		1.56	E	443.3
	119		1.65	E	425.2
	120		1.57	E	425.3
	121		1.32	E	444.1
20	122		6.45	B	479.4

EJEMPLO 123

(R)-1-(4-(etilamino)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-

metilbutil) carbamoil) piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida



A una solución agitada de (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (25 mg, 0.061 mmol) en DMSO (1 ml) a

10 temperatura ambiente, se agregó KOH 5 M (0.061 ml, 0.305 mmol), luego de peróxido de hidrógeno al 35 % (69.1 mg, 0.609 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se filtró, luego el filtrado se concentró y se purificó mediante

15 HPLC preparativa para obtener el producto (R)-1-(4-(etilamino)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)-piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (3.3 mg, 12 % de rendimiento). RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.73 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.60-8.51 (m, 3H), 8.47 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s amplio, 1H),

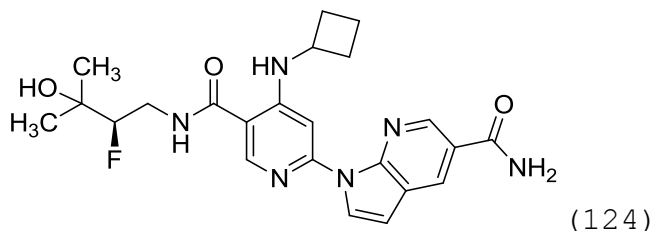
20 7.95 (s, 1H), 7.48 (s amplio, 1H), 6.84 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.60-6.58 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.44-4.28 (m, 1H), 3.81-3.63 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.17 (d, J=6.1 Hz, 6H). LCMS (M+H)⁺ = 429.1. rt de HPLC 1.22 min,

25 condiciones E.

EJEMPLO 124

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

5

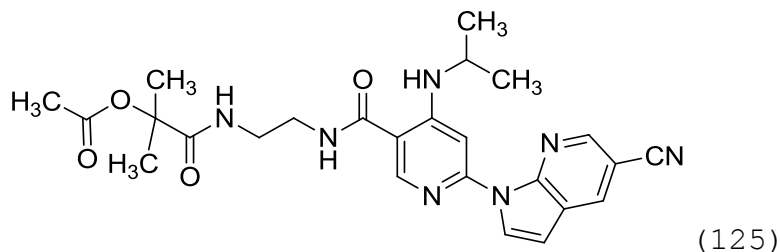


El Ejemplo 124 se preparó de acuerdo con el
 10 procedimiento general para el Ejemplo 123 sustituyendo, cuando correspondiese, las aminas necesarias en la síntesis. LCMS 455.1 (M+H)⁺. rt de HPLC 1.41 min, condiciones E.

EJEMPLO 125

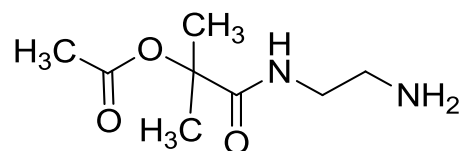
acetato de 1-((2-(6-(5-ciano-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-1-il)-
 15 4-(isopropilamino)nicotinamido)etil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo

20

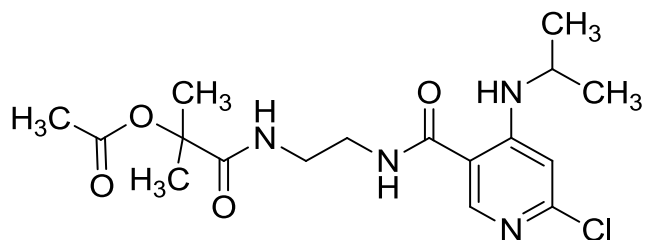


Etapa 1: A una mezcla de acetato de 1-cloro-2-
 25 metil-1-oxopropan-2-ilo (2.0 g, 12.15 mmol) en DCM (20 ml) y

TEA (3.39 ml, 24.30 mmol) se agregó (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (1.95 g, 12.15 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se
 5 secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener acetato de 1-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (2.7 g, 9.36 mmol, 77 % de rendimiento) como un aceite marrón. RMN-¹H (400MHz, CDCl₃) δ 6.85 (s amplio 1H), 4.91 (s amplio 1H), 3.36 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.60 (s,
 10 6H), 1.44 (s, 9H); LCMS 289.4 (M+H)⁺.



Etapa 2: Se disolvió acetato de 1-((2-((*terc*-
 15 butoxycarbonil)amino)etil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (2.5 g, 8.67 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se enfrió a -10 °C, y se agregó por goteo HCl (0.132 ml, 4.34 mmol, 4N en dioxano). La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y
 20 se secó para obtener acetato de ((2-aminoetil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (1.5 g, 7.97 mmol, 92 % de rendimiento), que se usó sin purificación adicional.



5 Etapa 3: Se disolvieron ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (0.5 g, 2.329 mmol) y acetato de 1-((2-aminoetil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (0.438 g, 2.329 mmol) en DMF (10 ml), se agregaron DIPEA (2.034 ml, 11.65 mmol) y HATU (0.886 g, 2.329 mmol), y la mezcla de
10 reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró todo el solvente de la mezcla de reacción, y el producto crudo se purificó mediante ISCO (columna de sílice de 24 g, MeOH/CHCl₃) para obtener acetato de 1-((2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)etil)amino)-2-metil-1-
15 oxopropan-2-ilo (0.73 g, 81 % de rendimiento) como un gel incoloro. RMN-¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.41 (d, 6H, *J* = 8Hz); LCMS 385.4 (M+H)⁺.

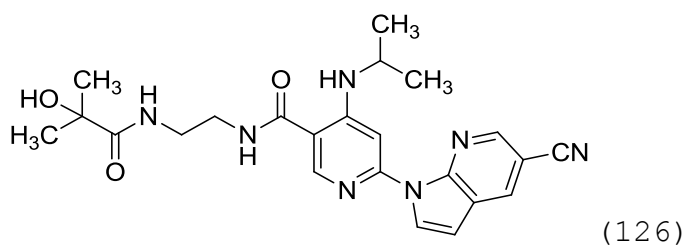
 Etapa 4: Se disolvieron acetato de 1-((2-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)etil)amino)-2-metil-1-
20 oxopropan-2-ilo (0.07 g, 0.182 mmol) y 1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (0.026 g, 0.182 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). A esta mezcla se agregaron Na₂CO₃ (0.019 g, 0.182 mmol) y agua (1 ml). El recipiente se purgó con N₂, y se
25 agregaron Xantphos (0.105 g, 0.182 mmol) y luego Pd₂(dba)₃

(0.167 g, 0.182 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 18 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. El producto se aisló mediante cromatografía en columna y se volvió a purificar mediante HPLC preparativa para obtener el
 5 producto (27 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-¹H (400MHz, MeOD₄) δ 8.7 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, *J* = 4Hz), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.38 (d, 6H, *J* = 8Hz); LCMS 490.2 (M+H)⁺.

10

EJEMPLO 126

**6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-(2-hidroxi-2-
 15 metilpropanamido)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida**



20 A una solución de acetato de 1-((2-(6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-etil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (0.1 g, 0.203 mmol) en MeCN (10 ml), se agregó K₂CO₃ (0.056 g, 0.407 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.
 25 La mezcla se filtró, y el residuo concentrado se purificó

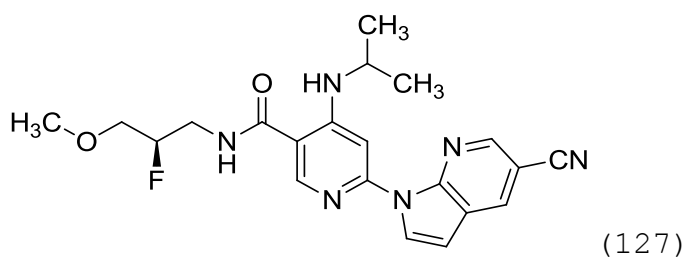
mediante TLC preparativa para obtener el producto (11 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-¹H (400MHz, MeOD₄) δ RMN-¹H (400MHz, CD₃OD) δ 8.7 (s, 1H), 8.47-8.44 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, *J* = 4Hz), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 4H), 1.37-1.35 (m, 12H); LCMS 450.2 (M+H)⁺.

10

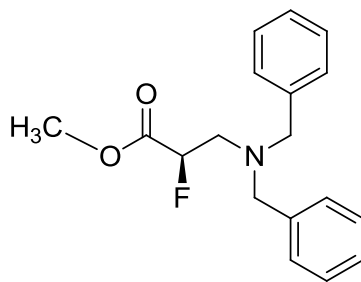
EJEMPLO 127

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

15



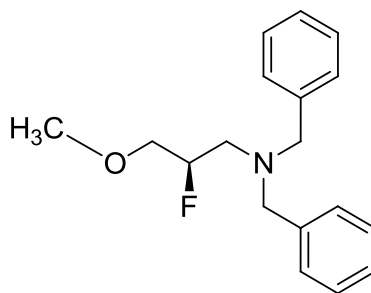
20



25

Etapa 1: A una solución agitada de 3-

(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-metilo (1.00 g, 3.32 mmol) en THF anhidro (15 ml) a 0 °C, se agregó tetrahidroborato de litio 2 N en THF (1.659 ml, 3.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 48 horas, y luego se agregó solución acuosa saturada de NH₄Cl para inactivarla. El producto se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró para obtener (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropan-1-ol (800 mg, 79 % de rendimiento) de un aceite incoloro. LCMS (M+H)⁺ 10 = 274.3.

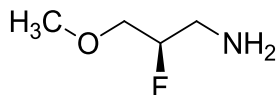


15

Etapa 2: A una solución agitada de (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropan-1-ol (400 mg, 1.463 mmol) en THF (10 ml) y DMF (10 ml) a 0 °C en nitrógeno, se agregó NaH (70.2 mg, 1.756 mmol). Después de 10 min, se agregó yodometano (0.092 ml, 1.463 mmol). Después de 30 min más, se 20 agregó NaH (70.2 mg, 1.756 mmol). Después de 10 min más, se agregó nuevamente yodometano (0.092 ml, 1.463 mmol). La mezcla se inactivó cuidadosamente con la adición de agua por goteo. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó 25 con LiCl al 10 % (2x), bicarbonato de sodio saturado (1x) y,

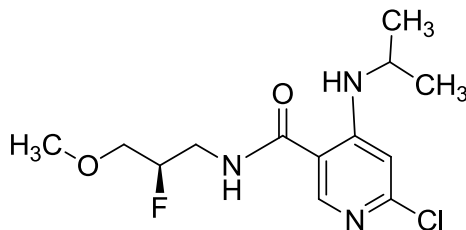
finalmente, LiCl al 10 % (1x). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar (R)-N,N-dibencil-2-fluoro-3-metoxipropan-1-amina (400 mg, 86 %) como un aceite incoloro. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 287.7$.

5



Etapa 3: En una atmósfera de nitrógeno, una botella Parr se cargó cuidadosamente con 10 % de Pd/C (74.1 mg, 0.070 mmol), y el catalizador se humedeció cuidadosamente con metanol (10 ml). El recipiente se cargó con una solución de metanol (10 ml) de (R)-N,N-dibencil-2-fluoro-3-metoxipropan-1-amina (400 mg, 1.392 mmol), y la mezcla se desgasificó evacuando el recipiente al vacío y despresurizándolo con nitrógeno. Luego, la reacción se agitó a 50 psi ($3.51\text{kg}/\text{cm}^2$) de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla se desgasificó como se describió anteriormente, y la mezcla de reacción se filtró en nitrógeno a través de un papel de filtro de fibra de vidrio. La torta de filtro se enjuagó exhaustivamente con metanol (25 ml), y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar (R)-2-fluoro-3-metoxipropan-1-amina (125 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite incoloro como producto.

25



Etapa 4: A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (250 mg, 1.167 mmol), BOP (516 mg, 1.167 mmol) y TEA (0.325 ml, 2.334 mmol) en DMF (5 ml) a 25 °C, se agregó (R)-2-fluoro-3-metoxipropan-1-amina (125 mg, 1.167 mmol). Después de 20 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con LiCl al 10 % (2x), bicarbonato de sodio saturado (1x) y, finalmente, LiCl al 10 % (1x). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró para obtener (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-metoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (300 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido color tostado. LCMS (M+H)⁺ = 304.2.

Etapa 5: Una mezcla de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-metoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (35 mg, 0.115 mmol), 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (16.49 mg, 0.115 mmol), carbonato de potasio (31.8 mg, 0.230 mmol), y 6:1 de *t*-BuOH/DMA (2 ml) en un vial para microondas de 5 ml que contenía una barra agitadora se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador BrettPhos (4.6 mg, 0.115 mmol) y se desgasificó durante 5 minutos más. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó en el microondas mientras se agitaba a 145 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto (12 mg, 24

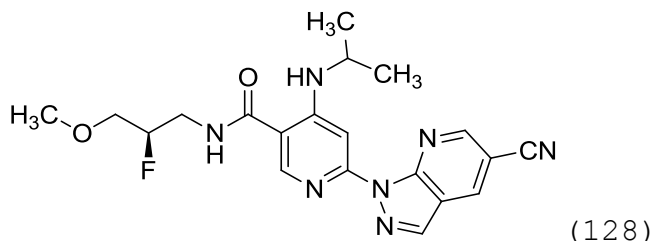
% de rendimiento). RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, *J*=1.8 Hz, 2H), 8.66 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=3.7 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 6.88 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 4.87-4.69 (m, 1H), 3.77 (dq, *J*=13.0, 6.4 Hz, 1H), 3.65-3.45 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 1.29 (d, *J*=6.1 Hz, 6H). LCMS (M+H)⁺ = 411.3 para el producto. rt de HPLC 1.88 min, condiciones E.

10

EJEMPLO 128

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

15

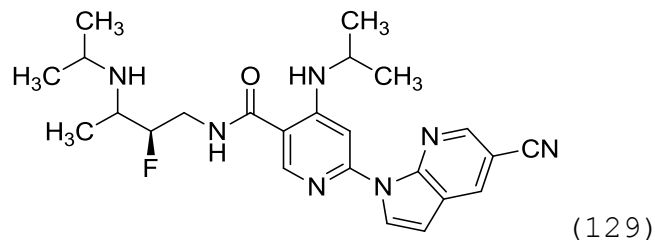


El Ejemplo 128 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 127 utilizando 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo en la etapa final. LCMS 412.2 (M⁺)⁺, rt de HPLC 1.47 min, Condiciones E.

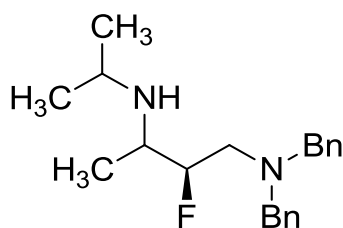
EJEMPLO 129

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

25

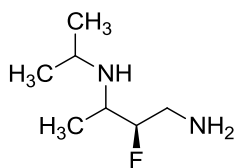


5



- 10 Etapa 1: A una solución de 4-(dibencilamino)-3-fluorobutan-2-ona (1.0 g, 3.50 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C, se agregó TEA (2.442 ml, 17.52 mmol). Después de 5 minutos, se agregaron propan-2-amina (1.036 g, 17.52 mmol) y TiCl₄ (1.159 ml, 10.51 mmol), y se continuó con la agitación a temperatura
- 15 ambiente durante la noche. Se agregó NaCNBH₄ (1.10 g, 17.52 mmol) se agregó a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó nuevamente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® usando 1:1 metanol y diclorometano y se concentró para obtener un sólido marrón.
- 20 Se agregó bicarbonato de sodio a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron en Na₂SO₄, anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un líquido color marrón. Este producto crudo se
- 25 purificó mediante cromatografía en columna para obtener

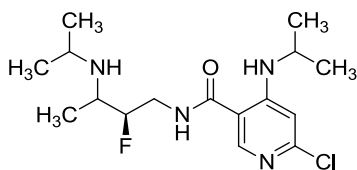
N1,N1-dibencil-2-fluoro-N3-isopropilbutan-1,3-diamina (1.06 g, 92 % de rendimiento). LCMS 329.0 (M+H)⁺.



5

Etapa 2: A una solución de (2S)-N1,N1-dibencil-2-fluoro-N3-isopropilbutan-1,3-diamina (1.0 g, 3.04 mmol) en MeOH (30 ml), se agregaron Pd/C (0.2 g, 1.879 mmol) y PdOH₂ (0.2 g, 1.424 mmol). El recipiente se cargó con gas H₂ y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® usando 500 ml de metanol, y el filtrado se concentró para obtener el producto (0.42 g, 93 % de rendimiento) como un sólido marrón. RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 5.40-5.20 (m, 1H), 3.72-3.40 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 3H), 1.31- 1.21 (m, 9H).

15



Etapa 3: Al ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (0.22 g, 1.025 mmol) en DMF (5 ml), se agregaron HATU (0.585 g, 1.537 mmol), DIPEA (0.895 ml, 5.12 mmol) y (2S)-2-fluoro-N3-isopropilbutan-1,3-diamina (0.182 g, 1.230 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de

25

etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, luego se secaron en Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-cloro-N-((2R)-2-fluoro-3-(isopropilamino)butil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (0.34 g, 96 % de rendimiento). RMN- ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.79-8.76 (m, 1H), 8.41-8.32 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.65-4.40 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 3H), 1.16 (d, 6H, $J = 8.0$ Hz), 1.07-0.93 (m, 9H); LCMS 345.4 (M+H) $^+$.

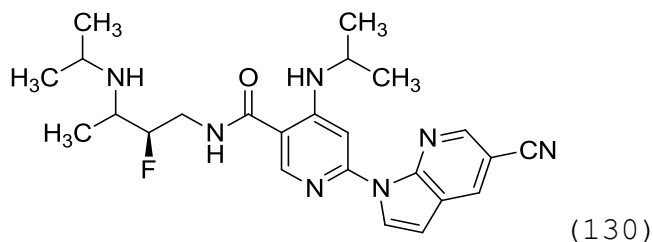
Etapa 4: Una solución de 6-cloro-N-((2R)-2-fluoro-3-(isopropilamino)butil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (0.2 g, 0.580 mmol) y 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (0.125 g, 0.870 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agregó Xantphos (0.168 g, 0.290 mmol) y 3 eq de K_2CO_3 (0.240 g, 1.740 mmol). La mezcla se purgó con N_2 , y luego se agregó Pd_2dba_3 (0.266 g, 0.290 mmol) y se purgó nuevamente durante 10 minutos. Luego, el recipiente se calentó a 110 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de CELITE® usando 1:1 metanol y diclorometano y se extrajo con HCl 1.5 N y acetato de etilo. La capa de agua se neutralizó con carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, luego se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Los

orgánicos se filtraron y se concentraron para obtener un sólido marrón que se purificó mediante cromatografía en columna y luego HPLC preparativa para obtener 12 mg de la mezcla diastereomérica. Este material se separó mediante cromatografía SFC quirál para obtener el Ejemplo 129 (5 mg) como un sólido blanquecino. RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.81-8.77 (m, 3H), 8.67 (d, 1H; J= 2.0Hz), 8.58-8.52 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J = 4Hz), 4.55-4.39 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.70-3.40 (m, 3H), 2.90-2.85 (m, 2H), 1.27 (d, 6H), J= 8.0 Hz), 1.08-0.94 (m, 9H); LCMS 452.0 (M+H)⁺.

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

EJEMPLO 130

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

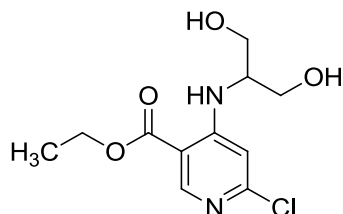
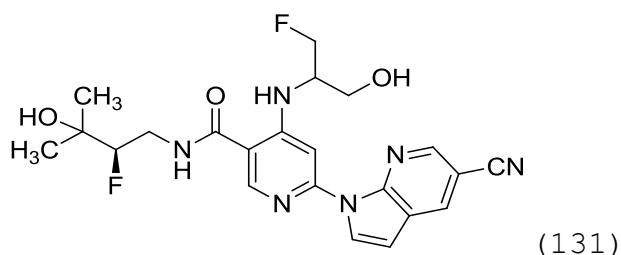


RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.81-8.80 (m, 2H), 8.67 (d, 1H, J= 2.0Hz), 8.59-8.57 (m, 2H), 8.53-8.52 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J = 4Hz), 4.61-4.46 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 3H), 1.29 (d, 6H, J= 8.0 Hz), 1.07 (d, 3H, J=8.0 Hz), 1.01 (d, 3H, J =8.0

Hz), 0.95 (d, 3H, J = 8.0 Hz); LCMS 452.0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 131

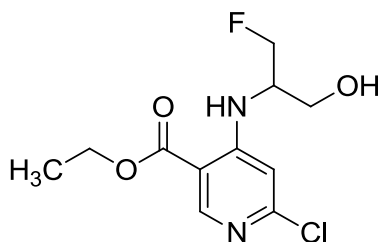
6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinamida



Etapa 1: A una solución agitada de 4,6-
 15 dicloronicotinato de etilo (6.0 g, 27.3 mmol) en DMA (100 ml),
 se agregaron DIPEA (23.81 ml, 136 mmol) y 2-aminopropan-1,3-diol
 (2.98 g, 32.7 mmol) y se calentaron a 60 °C en un matraz de
 fondo redondo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a
 temperatura ambiente, se agregó agua y se extrajo con acetato de
 20 etilo (3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se
 secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener
 el líquido de color marrón como el producto crudo requerido. El
 material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en
 columna a través de gel de sílice y EtOAc:éter de petróleo (70
 25 %) como eluyente para obtener el 6-cloro-4-((1,3-

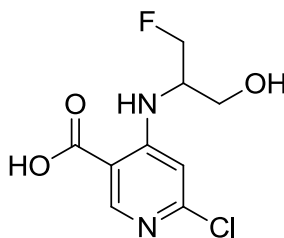
dihidroxipropan-2-il)amino)nicotinato de etilo (7.1 g, 95 % de rendimiento). LC/MS: 275.4 (M+H)⁺.

5



Etapa 2: A 6-cloro-4-((1,3-dihidroxipropan-2-il)amino)nicotinato (0.1 g, 0.364 mmol) en DCM (3 ml) a -78 °C se agregó DAST (0.096 ml, 0.728 mmol) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó lentamente bicarbonato de sodio en agua helada a la mezcla de reacción y luego se extrajo 3 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-cloro-4-((1-fluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinato de etilo (0.090 g, 89 % de rendimiento). LCMS 277.0 (M+H)⁺.

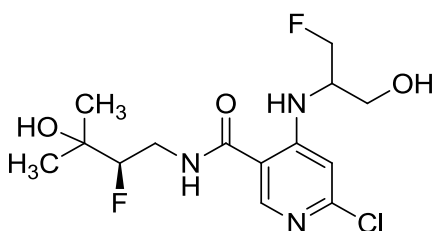
20



Etapa 3: A una solución de 6-cloro-4-((1-fluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinato de etilo (0.12 g, 0.434 mmol) en EtOH (4 ml) y agua (1 ml) se agregó LiOH (0.052 g, 2.168 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

25

ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se acidificó con HCl 1.5 N para precipitar el producto. Los sólidos blancos se filtraron y se lavaron para obtener ácido 6-cloro-4-((1-fluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)nicotínico (0.1 g, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS 249.4 (M+H)⁺.



10

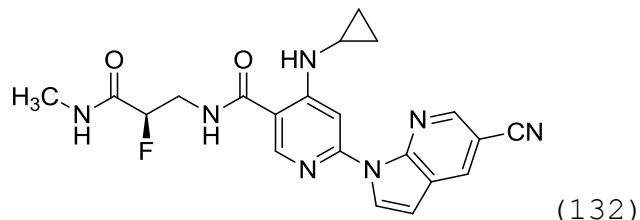
Etapa 4: A una solución de ácido 6-cloro-4-((1-fluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)nicotínico (0.1 g, 0.40 mmol) en DMF (3 ml), se agregaron HATU (0.23 g, 0.60 mmol), DIPEA (0.35 ml, 2.01 mmol) y (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0.058 g, 0.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó bicarbonato de sodio, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron en Na₂SO₄. La solución se filtró y se concentró para obtener un líquido marrón, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinamida (0.13 g, 92 % de rendimiento). LCMS 352.3 (M+H).

25

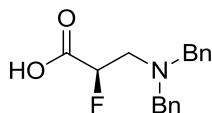
Etapa 5: A una solución de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinamida (0.15 g, 0.426 mmol) y 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (0.092 g, 0.640 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), se agregaron Xantphos (0.123 g, 0.213 mmol) y K₂CO₃ (0.177 g, 1.279 mmol). La mezcla se evacuó y se volvió a llenar con N₂, luego se agregó Pd₂(dba)₃ (0.195 g, 0.213 mmol). La mezcla se evacuó y se volvió a llenar con N₂, luego se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de CELITE® usando 1:1 de metanol y diclorometano. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna y HPLC preparativa para obtener 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinamida (3 mg, 1.5 % de rendimiento). LCMS 459.2 (M+H)⁺; RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.82-8.80 (m, 1 H), 8.70-8.64 (m, 2 H), 8.54-8.53 (m, 1 H), 8.33-8.32 (m, 1 H), 8.18-8.16 (m, 1 H), 6.91-6.90 (m, 1 H), 5.23-5.19 (m, 1 H), 4.74-4.58 (m, 3 H), 3.45-3.37 (m, 4 H), 1.20-1.17 (m, 6 H).

EJEMPLO 132

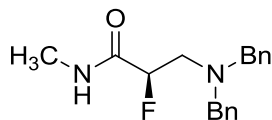
(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-(metilamino)-3-oxopropil)nicotinamida



5



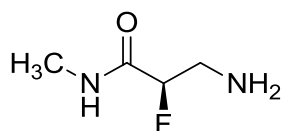
Etapa 1: 3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoato de (R)-etilo (5 g, 15.85 mmol) se absorbió en etanol (15 ml), agua (3 ml), y a esto se agregó LiOH (1.139 g, 47.6 mmol) y se agitó durante la noche. El etanol y el agua se retiraron al vacío, y la mezcla de reacción cruda se acidificó usando HCl 1.5 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con agua, se secó y se evaporó. El material crudo se purificó mediante Combiflash usando 5 % de MeOH en CHCl₃ para obtener un producto oleoso marrón (3.5 g, 77 % de rendimiento). LCMS 288.1 (M+H)⁺.



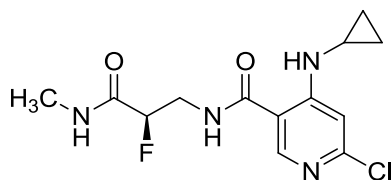
Etapa 2: Se recogió ácido (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoropropanoico (0.5 g, 1.740 mmol) en DMF (2 ml), y a esta solución se agregó metanamina (0.054 g, 1.740 mmol) junto con HATU (0.662 g, 1.740 mmol) y DIPEA (1.216 ml, 6.96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La DMF se retiró al vacío, y el producto crudo se diluyó con agua y se extrajo

25

con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con NaHCO_3 al 10 %, se secó y se evaporó. El sólido marrón crudo se purificó mediante Combiflash (columna de 12 g) usando 5 % de MeOH en CHCl_3 y se usó directamente en la siguiente reacción (quedaba un poco de material de inicio en el producto).



Etapa 3: A una solución de (R)-3-(dibencilamino)-2-fluoro-N-metilpropanamida (800 mg, 2.66 mmol) en MeOH (5 ml) se agregaron Pd/C (142 mg, 1.332 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (187 mg, 1.332 mmol). La solución se hidrogenó a 1 atm de presión durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se pasó a través de un pequeño tapón de CELITE®. El filtrado se concentró, y el producto crudo (150 mg, 47 % de rendimiento) se usó sin purificación adicional.



Etapa 4: Se recogió ácido 6-cloro-4-(ciclopropilamino)nicotínico (500 mg, 2.351 mmol) en DMF (3 ml), y a esta solución se agregó (R)-3-amino-2-fluoro-N-metilpropanamida (282 mg, 2.351 mmol) junto con HATU (894 mg, 2.351 mmol) y DIPEA (0.411 ml, 2.351 mmol). La mezcla de

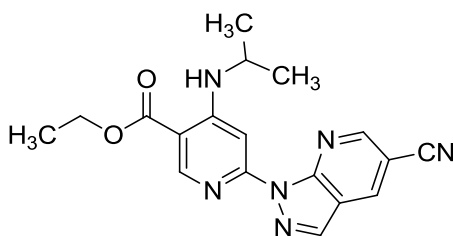
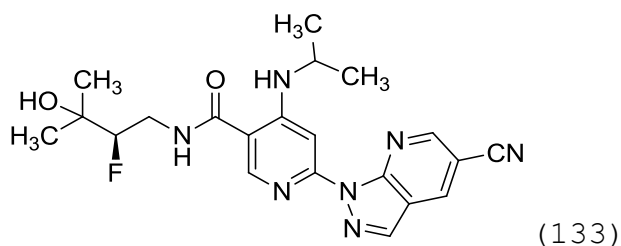
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La TLC indicó la ausencia de material de inicio. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con
5 agua, se secó y se evaporó para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (12 g, 5 % de MeOH en CHCl_3). El compuesto (340 mg, 46 % de rendimiento) se usó sin purificación adicional.

Etapa 5: A una solución de 1H-pirrolo[2,3-
10 b]piridin-5-carbonitrilo (54.6 mg, 0.381 mmol) en dioxano (5 ml):agua (1 ml), se agregaron 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (54.6 mg, 0.381 mmol), K_2CO_3 (132 mg, 0.953 mmol) y Xantphos (92 mg, 0.159 mmol) y se desgasificaron durante 10 min. A la mezcla de reacción se agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (116 mg,
15 0.127 mmol), se desgasificó nuevamente durante 10 min y luego se calentó a 110 °C durante la noche en un tubo de presión. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de una pequeña almohadilla de CELITE®. El filtrado obtenido se concentró para obtener el material crudo. El producto crudo
20 se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-(metilamino)-3-oxopropil)nicotinamida (8 mg, 0.018 mmol, 5.56 % de rendimiento). RMN- ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.86-8.81 (m, 1 H), 8.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.61-8.56
25 (m, 4 H), 8.24 (s amplio, 1 H), 6.91 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H),

5.11-4.93 (m, 1 H), 3.88-3.72 (m, 1 H), 3.61-3.48 (m, 1 H), 2.69-2.59 (m, 4 H), 0.98-0.92 (m, 2 H), 0.63-0.58 (m, 2 H); LCMS (M+H)⁺ = 422.2; rt de HPLC 7.49 min, condiciones B.

EJEMPLO 133

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

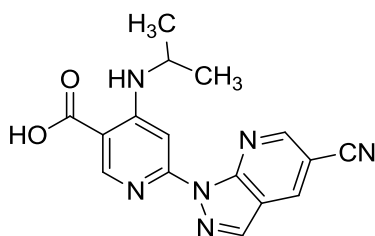


15 Etapa 1: Se disolvieron 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (1 g, 4.12 mmol) y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (0.594 g, 4.12 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en un tubo de presión a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó mediante

20 burbujeo de nitrógeno en la mezcla de reacción. Se agregaron 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0.525 g, 1.236 mmol) y fosfato de potasio dibásico (2.153 g, 12.36 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 20 min más. Se agregó Pd₂(dba)₃ (0.755 g, 0.824 mmol), y la purga con

25 nitrógeno continuó durante 5 min. La mezcla de reacción se

calentó luego a 110 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (150 ml), se filtró a través de CELITE® y se lavó con 100 ml de EtOAc. El filtrado se concentró, y el material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y EtOAc:éter de petróleo (1:1) como eluyente para obtener 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-nicotinato de etilo (100 mg, 6.44 % de rendimiento). RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, *J* = 1.5 Hz, 2 H), 9.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 2 H), 8.82 (s, 2 H), 8.68 (s, 1 H), 8.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 4.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 4.12-4.07 (m, 1 H), 3.92-3.83 (m, 2 H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.32-1.29 (m, 6 H).



Etapa 2: A la solución de 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (0.7 g, 1.998 mmol) en etanol (2 ml) y THF (10 ml), se agregó hidróxido de litio (0.5 g) en agua (0.500 ml) a temperatura ambiente en 2 porciones (en un intervalo de 4 h). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

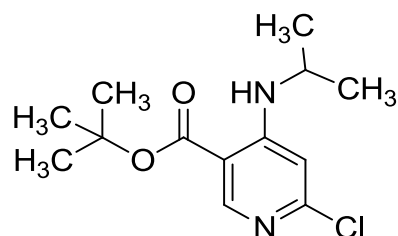
1 h. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 65 °C y se agitó durante 18 h. Se eliminó el exceso de solvente a presión reducida, se diluyó con 10 ml de agua, se enfrió a 0 °C. El pH de la mezcla de reacción se ajustó usando una
5 solución saturada de ácido cítrico (adición por goteo) a 0 °C a pH 7. El producto precipitó de la solución para obtener ácido 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotínico (0.6 g, 1.861 mmol, 93 % de rendimiento) después de la filtración. LC/MS 321 (M-H).

10 Etapa 3: A una solución agitada de ácido 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-nicotínico (0.6 g, 1.861 mmol) en DMF (2 ml), se agregaron DIPEA (0.975 ml, 5.58 mmol) y HATU (1.416 g, 3.72 mmol) y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Se agregó (R)-
15 4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0.226 g, 1.861 mmol) en DMF (2 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el exceso de DMF a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con solución de NaHCO₃ al 10 % (20 ml) y luego
20 con salmuera (20 ml). La capa orgánica se recolectó, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el material crudo, que se purificó mediante RP-HPLC para obtener (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (0.3015
25 g, 37.7 % de rendimiento). HPLC: 99 %, condición A. LC/MS:

426 (M+H). RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.05 (dd, J = 2.0, 13.6 Hz, 1 H), 8.85-8.79 (m, 1 H), 8.66-8.64 (m, 1 H), 8.60-8.55 (m, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 4.47-4.29 (m, 1 H), 3.82-3.74 (m, 1 H), 1.29-1.17 (m, 6 H).

5 De manera alternativa, el penúltimo ácido carboxílico se preparó de acuerdo con los siguientes procedimientos:

10



15

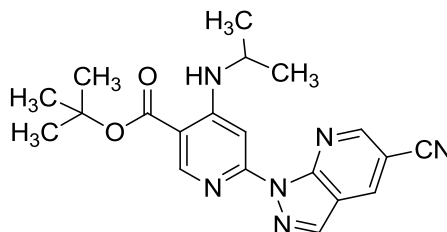
20

25

Etapa 1: Una suspensión de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (240 g, 1118 mmol) en tolueno (1800 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 litro se calentó a 90 °C. Se agregó lentamente di-*terc*-butil-acetal de la N,N-dimetilformamida (1609 ml, 6709 mmol) en tolueno (1800 ml) durante 8-9 h. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 h. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida para eliminar el exceso de solvente y obtener el material crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y EtOAc:éter de petróleo (2:8) como eluyente para obtener el compuesto del título, 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de *terc*-butilo (275 g, 91 % de rendimiento). LC/MS 271.0 (M+H).

RMN- ^1H (400MHz, CDCl_3) δ = 8.59 (s, 1 H), 8.14-8.08 (m, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 3.71-3.61 (m, 1 H), 1.57 (s, 9 H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 6 H).

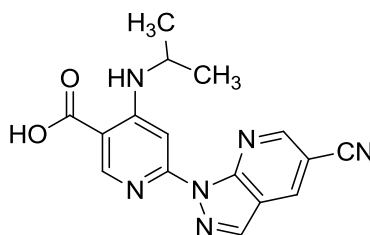
5



Etapa 2: Una solución de 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (69.2 g, 480 mmol) y 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de *terc*-butilo (130 g, 480 mmol) en 1,4-dioxano (4200 ml) en un autoclave de 10 litros se desgasificó mediante la purga con gas nitrógeno en la mezcla de reacción durante 10 min. Se agregaron Xantphos (111 g, 192 mmol) y carbonato de potasio (199 g, 1440 mmol) al autoclave, y la desgasificación continuó durante 10 min más. Se agregó Bis(dibencilidenacetona)paladio (110 g, 192 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 10 min más. El autoclave luego se calentó a una presión de 10 kg a 120 °C durante 12 h. Después de 12 h, el autoclave se enfrió a temperatura ambiente, y la masa de reacción se descargó. El solvente se retiró al vacío. Se agregaron acetato de etilo (2.5 l) y agua (2.5 l) al residuo, y la mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El CELITE® se lavó con 1 x 1000 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (1 l) y

luego con salmuera (0.5 l). La capa orgánica se recolectó, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un material crudo verde oscuro. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y EtOAc:éter de petróleo (2:8) como eluyente para obtener el compuesto deseado. El material obtenido después de la purificación se trató con MTBE para precipitar el producto 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinato de *terc*-butilo (50 g, 27.5 %). LC/MS 379.2 (M+H). RMN-¹H (400MHz, CDCl₃) δ = 8.97-8.93 (m, 2 H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.27-8.22 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 3.91-3.82 (m, 1 H), 1.61-1.52 (m, 9 H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 6 H).

15



Etapa 3: A una solución de 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinato de *terc*-butilo (42 g, 111 mmol) en DCE (277 ml) en un tubo de presión de 1 litro a temperatura ambiente se agregó TFA (86 ml, 1110 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para

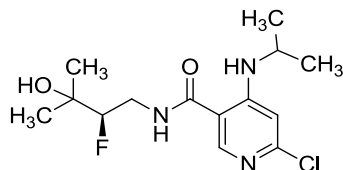
25

eliminar el exceso de solvente. El residuo obtenido se diluyó con 350 ml de agua, y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5 con solución saturada de Na_2CO_3 (21 ml). Los sólidos se agitaron durante 10 min a temperatura ambiente, se
5 filtraron y se lavaron con 200 ml de agua y se secaron al aire. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna usando gel de sílice (malla de 230-400) como fase estacionaria y MeOH:DCM (1:9) como eluyente para obtener ácido 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-
10 il)-4-(isopropilamino)nicotínico (31.05 g, 81 % de rendimiento). LC/MS 323.4 (M+H). RMN- ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ = 13.39-13.19 (s amplio 1 H), 9.05 (d, J = 19.1 Hz, 2 H), 8.80-8.64 (m, 2 H), 8.32 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 3.86-3.81 (m, 1 H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6 H).

15 Etapa 4: A una solución de (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (27.8 g, 229 mmol) en DMF (579 ml) se agregó ácido 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotínico (61.63 g, 191 mmol) y luego DIPEA (100 ml, 574 mmol) y HATU (109 g, 287 mmol). La mezcla de
20 reacción se agitó durante un total de 60 min, luego se agregó agua (20 ml) lentamente a través de un embudo de goteo. Después de la adición, la mezcla se tornó lentamente turbia y se agitó durante ~1 h, luego se agregaron 20 ml más de agua y se agitó durante 0.5 h, luego se filtró. Los sólidos se
25 lavaron con agua (2 x 20 ml) y se secaron sobre el filtro

para obtener (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (76 g, 172 mmol, 90 % de rendimiento).

5



En un vial para microondas de 5 ml, una mezcla de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (33 mg, 0.104 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (17.96 mg, 0.125 mmol) y fosfato de potasio tribásico (66.1 mg, 0.312 mmol) en dioxano (1 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. En un vial sellado separado, una mezcla en agitación desgasificada de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.75 mg, 5.19 μmol) y tetrametil *t*-Bu XPhos (5.99 mg, 0.012 mmol) en tolueno/dioxano 5:1 (0.1 ml) se calentó a 120 °C durante 5 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, esta solución se transfirió al vial que contenía la mezcla de reacción. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La LCMS detectó una relación 3.5:1 del producto deseado, y el material de inicio cloropiridina. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas más, en cuyo momento se determinó que estaba esencialmente completa según LCMS. El

solvente se evaporó, y el residuo se absorbió en DMF (5 ml). Los sólidos se eliminaron mediante filtración y se enjuagaron 3 veces con DMF (1 ml), y el filtrado y los enjuagues combinados se concentraron al vacío. El residuo se sometió a
 5 cromatografía mediante MPLC en una columna de gel de sílice de 12 g, que se eluyó a 30 ml/min con 0-5 % metanol/cloruro de metileno. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron al vacío para obtener
 10 (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (27 mg, 0.063 mmol, 61.1 % de rendimiento) como una película levemente amarilla. LCMS 426.3 (M+H)⁺. RMN-¹H (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.98 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.45 (ddd, J=49.1, 9.3,
 15 2.4 Hz, 1H), 3.99-3.83 (m, 2H), 3.51 (ddd, J=16.4, 14.5, 9.1 Hz, 1H), 1.37 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.32 (d, J=1.5 Hz, 6H).

Preparaciones de la forma cristalina N-1

A una suspensión de 1.15 gramos de (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida en agua (18 ml) se
 20 agregó acetona (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Un sólido blanco fino se recolectó mediante filtración y se enjuagó con agua. Después del secado, se obtuvieron 1.10 g (96 % de recuperación) del
 25 Ejemplo 133 como un sólido cristalino blanco.

Una solución de Ejemplo 133 (50 mg) se preparó en DMF (1 ml) a temperatura ambiente (~22 a 25 °C). La solución se evaporó hasta secarse a temperatura ambiente para obtener cristales similares a una aguja.

5 **Preparación de la forma cristalina N-2**

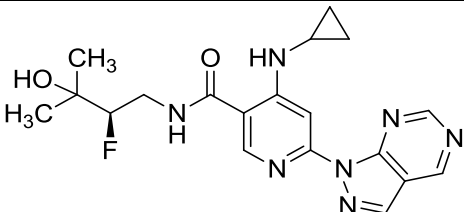
El Ejemplo 133 (25 mg) se disolvió en 2-propanol (2.5 ml) a 60-70 °C. La solución saturada se enfrió para obtener cristales con forma de aguja.

Los ejemplos en la Tabla 7 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 133 usando el material de inicio y la amina adecuados.

15

TABLA 7

20

No. de ej.	Estructura	Rt de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
134		10.84	B, 18 min grad.	400.2

25

5

10

15

20

135		6.32	A	477.9
136		6.81	A	433.9
137		6.97	A	435.9
138		6.67	A	412.0
139		6.29	A	424.4
140		6.53	B	459.6

25

5

10

15

20

25

141		9.13	A	466.5 (M-H)
142 Diastereómer o 1		9.47	A	468.5
143 Diastereómer o 2		9.50	A	468.5
144		10.68	A, 18 min. grad.	402.0
145		13.42	A, 18 min. grad.	438.0
146		1.44	E	408.2
147		7.50	B	465.8 (M+)

5

10

15

20

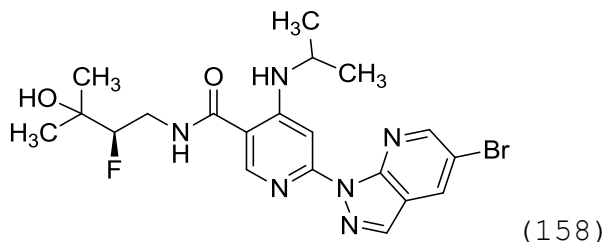
148		7.83	B	462.0
149		6.63	A	430.0
150		7.09	A	471.2 (M ⁺)
151		1.21	E	450.2
152		6.11	A	470.2 (M ⁺)
153		1.05	D	418.0

25

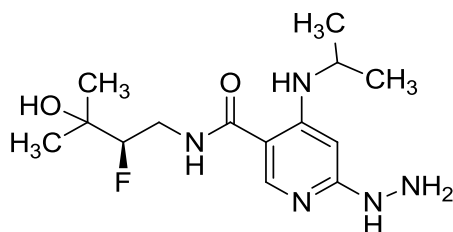
154		1.52	C	444.0
155		1.49	C	415.0
156		1.09	D	417.0
157		1.16	D	419.0

Ejemplo 158

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



5



10 Etapa 1: (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (100 mg, 0.315 mmol) e hidrato de hidrazina (3 ml, 0.315 mmol) se calentaron a 120 °C durante 2 horas en un matraz de fondo redondo. La TLC indicó el consumo completo del material de inicio, y la

15 mezcla se concentró con tolueno (2x). El material crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

 Etapa 2: A una solución agitada de (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-hidrazinil-4-(isopropilamino)nicotinamida (50 mg, 0.160 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agregó 5-bromo-2-fluoronicotinaldehído (32.5 mg, 0.160 mmol), K₂CO₃ (44.1 mg, 0.319 mmol) y CuI (3.04 mg, 0.016 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 13 horas en un tubo sellado, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el producto se

25 purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto

deseado (10 mg, 13 % de rendimiento). LCMS 479.0 (M^+).

Los ejemplos en la Tabla 8 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 133 usando el material de inicio y la amina adecuados.

5

Tabla 8

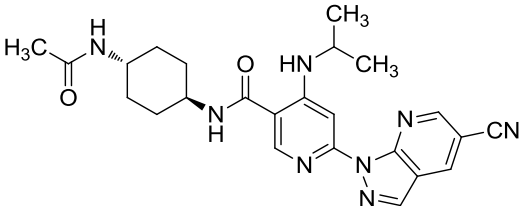
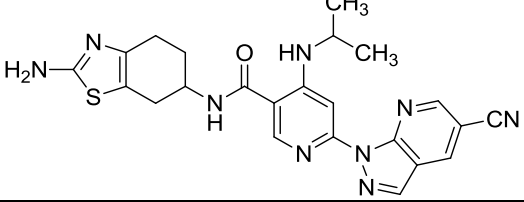
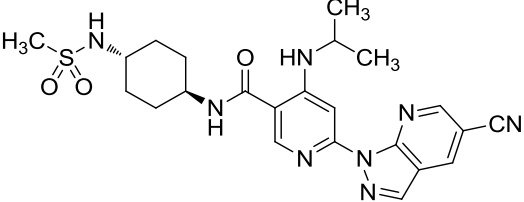
10

15

20

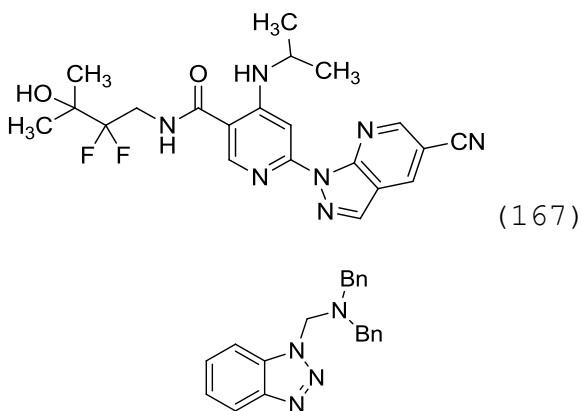
25

No. de ej.	Estructura	Rt de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
159		1.00	C	482.0
160		1.31	E	461.3
161		1.48	E	482.1
162		1.31	E	464.3
163		1.41	C	484.2

164		1.35	E	461.3
165		1.41	E	474.2
166		1.51	E	497.3

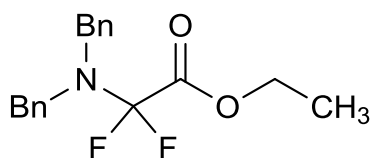
EJEMPLO 167

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



Eta pa 1: A una solución agitada de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (2 g, 16.79 mmol) en MeOH (28 ml) se agregaron dibencilamina (17.6 ml, 16.79 mmol) y formaldehído (8.1 ml, 16.79 mmol). La mezcla de reacción se tornó homogénea mediante la adición de Et₂O (10 ml) a la mezcla de

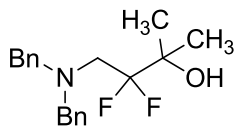
reacción y se sometió a reflujo durante 18 h. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (100 ml) y luego con solución de salmuera. Se formó un sólido blanco durante el lavado con salmuera, que se filtró. El
 5 residuo se lavó con Et₂O y se secó bajo alto vacío para obtener el producto deseado, N-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)-N-bencil-1-fenilmetanamina (4.9 g, 90 % de rendimiento). RMN-¹H (400MHz, CDCl₃-d) δ = 8.11 (td, J = 1.1, 8.1 Hz, 1 H), 7.46-7.36 (m, 10 H), 7.34-7.25 (m, 2 H), 7.24-
 10 7.20 (m, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 3.82 (s, 4 H).



Etapa 2: A una suspensión agitada de polvo de zinc
 15 (0.795 g, 12.18 mmol) en THF (20 ml) se agregó TMSCl (0.662 g, 6.09 mmol), y luego 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.360 g, 6.70 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, y se agregó por goteo una solución de N-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)-N-bencil-1-fenilmetanamina
 20 (2 g, 6.09 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (dos veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El
 25 material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea

en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y EtOAc:éter de petróleo (0-10 %) como eluyente para obtener 3-(dibencilamino)-2,2-difluoropropanoato de etilo (1.8 g, 94.6 % de rendimiento). LC/MS: 334.6 (M+H).

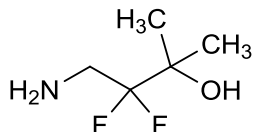
5



10

Etapa 3: A una solución de 3-(dibencilamino)-2,2-difluoropropanoato de etilo (5.5 g, 16.50 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C, se agregó por goteo bromuro de metilmagnesio (3M en éter dietílico) (16.50 ml, 49.5 mmol). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó en Na₂SO₄ y se concentró para obtener 4-(dibencilamino)-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol (5 g, 90 % de rendimiento). LC/MS: 320.2 (M+H).

15

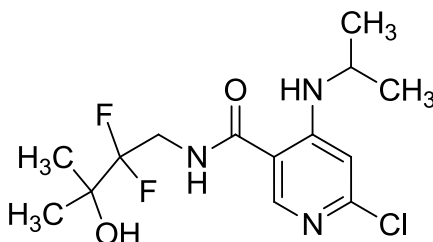


20

Etapa 4: A una solución de 4-(dibencilamino)-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol (5 g, 15.65 mmol) en MeOH (50 ml) se agregaron Pd/C ((2.5 g, 23.49 mmol) y PdOH₂ (2.5 g, 15.65 mmol), y luego se hidrogenó a 1 atm de presión durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se

25

pasó a través de un pequeño tapón de CELITE®. El filtrado se concentró para obtener 4-amino-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol (2 g, 91 % de rendimiento). El producto se usó sin purificación adicional. RMN-¹H (400MHz, metanol-d₄) δ = 3.14
 5 (t, J = 16.3 Hz, 2 H), 1.30 (t, J = 1.1 Hz, 6 H).

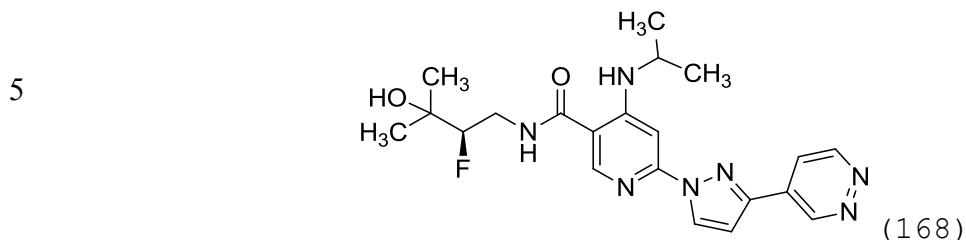


10 Etapa 5: A una solución de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (1 g, 4.66 mmol) en DMF (10 ml), DIPEA (2.441 ml, 13.98 mmol), se agregaron HATU (1.771 g, 4.66 mmol) y 4-amino-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol (0.778 g, 5.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se
 15 diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ al 10 % y se secaron en Na₂SO₄. El filtrado se concentró para obtener 6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-etilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (1 g, 60 % de rendimiento).
 20 LC/MS 336.2 (M+H).

Etapa 6: Se disolvieron 6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (0.15 g, 0.447 mmol) y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (0.064 g, 0.447 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en un tubo de presión a temperatura ambiente. Se agregaron Xantphos (0.258 g, 0.447 mmol) y Na₂CO₃ (0.142 g, 1.340 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 20 min. Se agregó Pd₂(dba)₃ (0.205 g, 0.223 mmol) a la mezcla de reacción, y la purga se continuó durante 5 min. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 15 % de MeOH:DCM (150 ml) y se filtró a través de CELITE®. El CELITE® se lavó con 15 % de MeOH:DCM (50 ml), y el filtrado se concentró para obtener el material crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y 5-6% MeOH\CHCl₃ como eluyente para obtener el compuesto. El material obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa. LC/MS 444.4 (M+H)⁺. HPLC 7.322 min, Condición A. RMN-¹H (400MHz DMSO-d₆) δ 9.09-9.03 (m, 2 H), 8.89-8.85 (m, 1 H), 8.67 (d, J = 10.5 Hz, 2 H), 8.58-8.53 (m, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 5.41 (s amplio 1 H), 3.92 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.29-1.22 (m, 12 H)

EJEMPLO 168

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



Etapa 1: En un vial de vidrio de paredes gruesas, una mezcla de bromhidrato de 4-bromopiridazina (156 mg, 0.650 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-pirazol (422 mg, 1.301 mmol) (preparada mediante el método de Rault, et. al.; Tetrahedron Letters 47 (2006) 4665-4669), se desgasificó con fosfato de potasio 0.5 M (acuoso) (5.20 ml, 2.60 mmol), y THF (5 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. Se agregó precatalizador XPhos, segunda generación (CAS # [1310584-14-5]) (51.2 mg, 0.065 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos más. El vial se selló, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas, en cuyo momento se determinó que estaba completa según LCMS. El THF se evaporó con un flujo de nitrógeno, y la mezcla acuosa restante se extrajo tres veces con éter dietílico (5 ml). Las fases de éter combinadas se lavaron una vez con carbonato de sodio saturado y una vez con salmuera, luego se secaron en sulfato de sodio y se

10

15

20

25

concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía mediante MPLC en una columna de gel de sílice de 24 g, que se eluyó a 40 ml/min con 15-95 % acetato de etilo/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se
5 concentraron al vacío para obtener 4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)piridazina (123 mg, 0.445 mmol, 68.4 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS = 276.5 (M+H)⁺.

Etapa 2: Una solución de 4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)piridazina (123
10 mg, 0.445 mmol) en diclorometano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, en cuyo momento se determinó que la mezcla de reacción estaba completa según LCMS, en función del consumo completo del material de inicio,
15 y un solo pico de producto con m/z = 177. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se concentró dos veces de diclorometano para eliminar el TFA residual. El residuo se agitó en bicarbonato de sodio saturado (1.5 ml) durante 5 minutos, luego la mezcla turbia se extrajo 4 x con acetato de
20 etilo (3 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se trituroó con éter dietílico (3 ml), y el polvo color ámbar resultante se recolectó mediante filtración, se enjuagó dos veces con éter dietílico (0.5 ml) y se secó al vacío para
25 obtener 42 mg de polvo color ámbar. La LCMS de este material

detectó $m/z = 177.0$, que fue consistente con (3-(piridazin-4-il)-1H-pirazol-1-il) metanol, resultante de la descomposición parcial del grupo protector SEM. En un vial de 2 ml, el polvo se suspendió en etanol (1 ml), y la mezcla se trató con
5 HCl 5 M en agua (0.445 ml, 2.225 mmol) (5 eq). El vial se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se trató cuidadosamente con bicarbonato de sodio saturado (1 ml). La mezcla turbia se agitó durante 10 minutos, luego se
10 extrajo 4 x con acetato de etilo (2 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío para obtener 4-(1H-pirazol-3-il)piridazina (29 mg, 0.198 mmol, 44.6 % de rendimiento). LCMS = 147.3 (M+H)⁺.

Etapa 3: En un vial para microondas de 2 ml, una
15 mezcla de 6-cloro-4-(isopropilamino) nicotinato de etilo (46.8 mg, 0.193 mmol), 4-(1H-pirazol-3-il)piridazina (31 mg, 0.212 mmol), y NaOtBu (37.1 mg, 0.386 mmol) en tolueno (1 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador tBu XPhos, primera
20 generación (CAS # [1142811-12-8]) (13.24 mg, 0.019 mmol) y se desgasificó durante 5 minutos más. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó con agitación a 150 °C durante 20 minutos, en cuyo momento se determinó que estaba completa según la LCMS. El tolueno se evaporó, y el residuo se
25 absorbió en 1:1 metanol/agua (2 ml). La mezcla se trató con

LiOH (6.93 mg, 0.289 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, con calentamiento suave ocasional mediante una pistola caliente. La LCMS mostró que la reacción estaba esencialmente completa. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se concentró dos veces de isopropanol y se secó al vacío para obtener 4-(isopropilamino)-6-(3-(piridazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de litio como un sólido marrón que se usó en el estado en que se encontraba en la siguiente etapa. LCMS = 325.2 (M+H)⁺ del ácido carboxílico protonado.

10 Etapa 4: Una mezcla en agitación de (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (46.0 mg, 0.380 mmol), 4-(isopropilamino)-6-(3-(piridazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de sodio (65.8 mg, 0.19 mmol) y TEA (0.053 ml, 0.380 mmol) se trató con BOP (126 mg, 0.285 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, en cuyo momento se determinó que estaba completa según LCMS, en función del consumo completo del nicotinato de inicio. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 0-100 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el

15

20

25

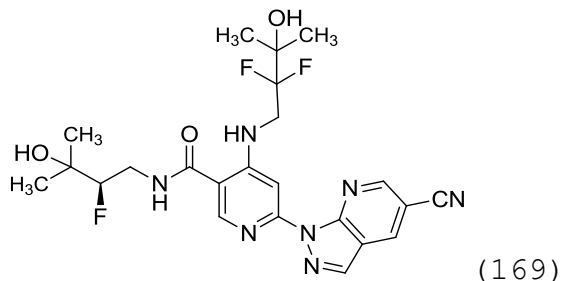
producto deseado se combinaron y se secaron mediante
 evaporación centrífuga para obtener (R)-N-(2-fluoro-3-
 hidroxibutil)-4-(isopropilamino)-6-(3-(piridazin-4-
 il)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (21 mg, 0.045 mmol, 23.53 %
 5 de rendimiento), 98264-072-01. LCMS = 428.2 (M+H)⁺. rt de
 HPLC = 1.32 min, condiciones E. RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ
 9.88 (s, 1H), 9.35 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.85-8.76 (m, 2H), 8.69
 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (dd, J=5.5, 1.8 Hz,
 1H), 7.40 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.45-4.28 (m, 1H),
 10 3.99-3.88 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.1 Hz, 6H),
 1.18 (d, J=6.7 Hz, 6H). Cabe aclarar que un protón de la
 cadena lateral fluoro-alquilo y el protón isopropilmetilo se
 ocultan mediante la señal de agua a 3.7-3.3 ppm en este
 espectro.

15

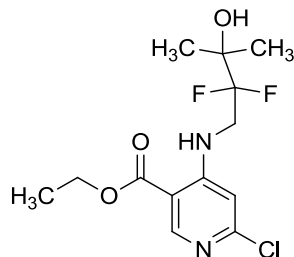
EJEMPLO 169

**(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((2,2-
 difluoro-3-hidroxibutil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxibutil)nicotinamida**

20



25

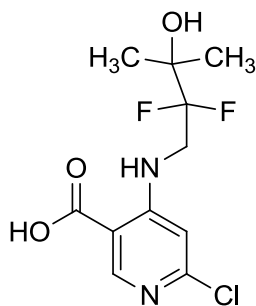


5

Etapa 1: A una solución agitada de 4,6-dicloronicotinato de etilo (0.5 g, 2.272 mmol) y 4-amino-3,3-difluoro-2-metilbutan-2-ol (0.379 g, 2.73 mmol) en DMA (2ml), se agregó DIPEA (1.191 ml, 6.82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el material crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (12 g, 40 % de EtOAc:éter de petróleo). Se obtuvo 6-cloro-4-((2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-
 10 nicotinato de etilo (0.7 g, 95 % de rendimiento). LC/MS 323.2 (M+H).

15

20

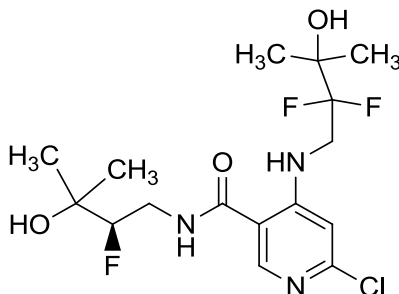


25

Etapa 2: A una solución de 6-cloro-4-((2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil) amino)nicotinato de etilo (0.3 g, 0.930 mmol) en etanol (5 ml) y agua (2 ml), se agregó

hidróxido de litio (0.067 g, 2.79 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró completamente hasta secarse, y el residuo se acidificó con solución de HCl 1.5 N a pH 4-5. El sólido resultante se filtró para obtener ácido (S)-6-cloro-4-((2,2-fluoropropan-2-il)amino)nicotínico (0.25 g, 90 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC/MS 295 (M+H).

10



15

20

25

Etapa 3: A una solución de ácido 6-cloro-4-((2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)nicotínico (0.4 g, 1.357 mmol) en DMF (5 ml), se agregaron DIPEA (0.711 ml, 4.07 mmol), HATU (0.516 g, 1.357 mmol) y (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0.197 g, 1.629 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Los extractos se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el material crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (24 g, 80 % de EtOAc:éter de petróleo). El compuesto, (R)-6-cloro-4-((2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-

metilbutil)nicotinamida (180 mg, 32.7 % de rendimiento) se aisló como un aceite marrón claro. LC/MS 398.2 (M+H).

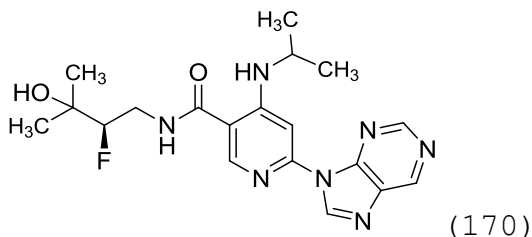
Etapa 4: Una mezcla de 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (36.2 mg, 0.251 mmol) en dioxano (10 ml) en un tubo de presión a temperatura ambiente se desgasificó mediante burbujeo de gas nitrógeno en la mezcla de reacción durante 5 min. Se agregaron Xantphos (29.1 mg, 0.050 mmol) y K₂CO₃ (104 mg, 0.754 mmol) en la mezcla de reacción y se desgasificó durante 5 min más. Se agregó (R)-6-cloro-4-((2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (100 mg, 0.251 mmol) en la mezcla de reacción y se desgasificó durante 5 min más. Se agregó Pd₂(dba)₃ (46.0 mg, 0.050 mmol) a la mezcla de reacción, y la purga se continuó durante 5 min más. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 100 °C y se agitó durante 18 h en condiciones cerradas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 15 % de MeOH:DCM (150 ml) y se filtró a través de CELITE®. El CELITE® se lavó con 15 % de MeOH: DCM (50 ml), y el filtrado se concentró para obtener el material crudo. El material crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa. LC/MS 506.2 (M+H)⁺. HPLC 7.322 min, Condición F. RMN-¹H (400MHz, MeOH-d₄) δ = 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.61-8.54 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 4.55-4.38 (m, 1 H), 4.03 (t, J = 16.1 Hz, 4 H), 3.51 (d, J = 1.5 Hz, 2 H), 1.42-1.38 (m, 6 H), 1.32 (d, J = 2.0

Hz, 6 H) .

EJEMPLO 170

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

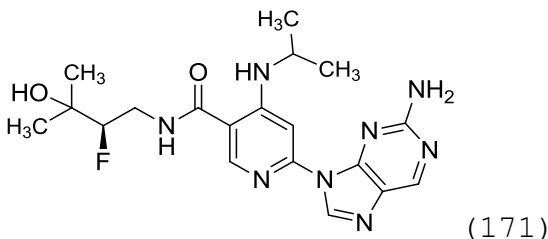
5



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-
 10 6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida y purina mediante las condiciones usadas en el Ejemplo 1. La LCMS detecta m/z = 401.6 (M⁺). rt de HPLC = 1.17, método F. RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.85 (t, J=5.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.89 (s amplio, 1H), 4.50-4.27 (ddd, J=1.5, 9.9, 49.4 Hz, 1H), 3.89-3.64 (m, 2H), 1.31 (d, J=5.9 Hz, 6H), 1.18 (d, J=6.4 Hz, 6H) .

EJEMPLO 171

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



25

En un vial para microondas de 5 ml, una mezcla de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (35 mg, 0.110 mmol), 7H-purin-2-amina (22.32 mg, 0.165 mmol) y ácido fosfórico en polvo, sal de potasio (58.4 mg, 0.275 mmol) en tolueno (1 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (21.18 mg, 0.044 mmol) y Pd₂(dba)₃ (10.09 mg, 0.011 mmol) y se desgasificó durante 5 minutos más. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó con agitación a 100 °C durante 18 horas, en cuyo momento se determinó que la mezcla de reacción estaba completa según LCMS. El tolueno se evaporó, y el residuo se absorbió en DMF (2 ml). La solución se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 0-100 % de B durante 10 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener (R)-6-(2-amino-9H-purin-9-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-

metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (14 mg, 29 % de
rendimiento). LCMS = 417.2 (M+H)⁺. rt de HPLC = 1.13 min,
condiciones E. RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.82-8.75 (m, 2H),
8.71 (s, 1H), 8.64 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.97 (s,
5 1H), 6.79 (s amplio, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.44-4.29 (m, 1H),
3.90 (dq, J=12.9, 6.4 Hz, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 1.28 (d,
J=6.4 Hz, 6H), 1.18 (d, J=6.9 Hz, 6H).

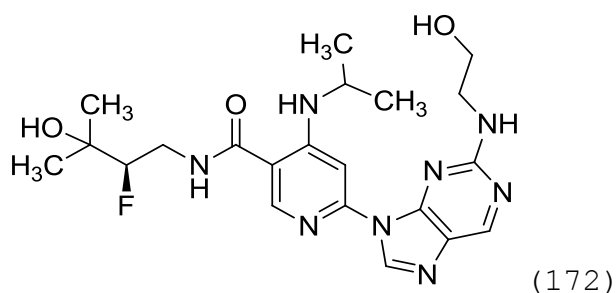
10

EJEMPLO 172

**(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-(2-
hidroxietil)amino)-9H-purin-9-il)-4-**

15

(isopropilamino)nicotinamida



20

Etapa 1: En un vial sellado, una mezcla en
agitación de 2-cloro-9H-purina (69 mg, 0.446 mmol) y 2-
aminoetanol (0.243 ml, 4.02 mmol) en etanol (0.75 ml) se
calentó a 160 °C durante 1 hora, en cuyo momento se determinó
25 que la mezcla de reacción estaba completa según LCMS. El

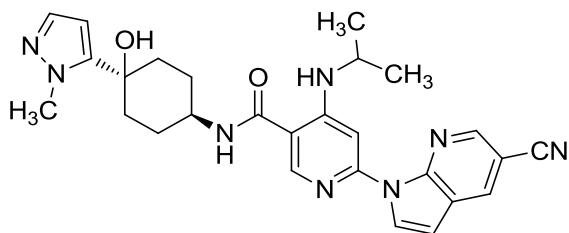
etanol se evaporó, y el residuo se sometió a cromatografía mediante MPLC en una columna de gel de sílice de 12 g, que se eluyó a 30 ml/min con un gradiente de 5 % a 15 % de metanol/cloruro de metileno en 12 volúmenes de columna, luego
5 con 15 % de metanol/cloruro de metileno para completar la elución del producto principal. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron al vacío para obtener 2-((9H-purin-2-il)amino)etanol (43 mg, 0.240 mmol, 53.8 % de rendimiento). LCMS m/z = 180 (M+H)⁺.

10 Etapa 2: En un vial para microondas de 5 ml, una mezcla de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (30 mg, 0.094 mmol), 2-((9H-purin-2-il)amino)etanol (20.30 mg, 0.113 mmol) y ácido fosfórico en polvo, sal de potasio (40.1 mg, 0.189 mmol) en
15 tolueno (0.5 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (9.08 mg, 0.019 mmol) y Pd₂(dba)₃ (4.32 mg, 4.72 μmol) y se desgasificó durante 5 minutos más. El
20 vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó con agitación a 110 °C durante 6 horas, en cuyo momento se determinó que estaba completa según la LCMS. Los solventes se evaporaron, y el residuo se absorbió en DMF (2 ml). El producto se aisló de la solución mediante LC/MS preparativa
25 con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18,

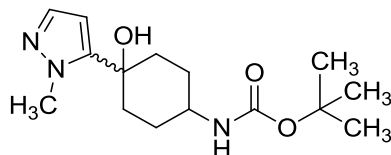
19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 5-50% de B durante 25 minutos, luego una retención de 10 minutos a 50% de B; flujo: 25 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((2-hidroxietil)amino)-9H-purin-9-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (24 mg, 0.052 mmol, 55.2 % de rendimiento). LCMS m/z = 461.2 (M+H)⁺. rt de HPLC = 1.18 min, condiciones E. RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.78 (t, J =5.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (d, J =7.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.04 (s amplio, 1H), 7.33 (s amplio, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.77 (t, J =5.2 Hz, 1H), 4.44-4.28 (m, 1H), 3.84 (d, J =7.3 Hz, 1H), 3.78-3.64 (m, 1H), 3.61 (q, J =5.7 Hz, 2H), 3.51-3.45 (m, 3H, picos parcialmente ocultos por pico de agua), 1.28 (d, J =6.1 Hz, 6H), 1.17 (d, J =6.7 Hz, 6H).

EJEMPLO 173

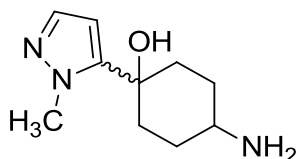
6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



(173)

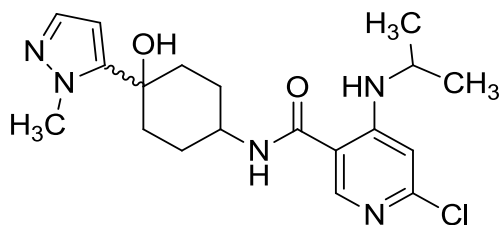


Etapa 1: Una solución de 1-metil-1H-pirazol (1.012
 5 ml, 12.18 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a -78°C , y se
 agregó n-BuLi (4.87 ml, 12.18 mmol). La mezcla se agitó a
 temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se agregó
 una solución de (4-oxociclohexil)carbamato de *terc*-butilo
 (1.299 g, 6.09 mmol) en THF (10 ml), y la mezcla se agitó a
 10 temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción
 se preparó inactivándola con agua, evaporando el THF,
 agregando EtOAc y lavando el producto con agua (2x). La capa
 orgánica se secó (sulfato de sodio), y el solvente se retiró
 al vacío para obtener 1.061g de un aceite amarillo viscoso
 15 que se purificó mediante cromatografía en columna para
 obtener una mezcla de isómeros *cis* y *trans* (0.85 g, 46 % de
 rendimiento). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 7.40–7.33 (m, 1H),
 6.24–6.00 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.48 (s amplio, 1H), 4.12–
 4.00 (m, 3H), 2.23–1.80 (m, 6H), 1.73–1.59 (m, 2H), 1.50–1.43
 20 (m, 9H). Cabe destacar que había dos conjuntos de picos de
 vinilo en una relación de 3:1 que designó la relación de los
 productos *trans*/*cis*.



Etapa 2: Se disolvió (4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (0.85 g, 2.88 mmol) en DCM (20 ml), y a esta solución se agregó HCl (4 N en dioxano) (7.19 ml, 28.8 mmol). El contenido se agitó a temperatura ambiente. La reacción parecía estar precipitándose y, por ello, se agregó más MeOH para ayudar a que el producto se hiciera más soluble. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se evaporó de cloruro de metileno 3x para retirar los rastros de HCl. El sólido así obtenido se secó bajo vacío doméstico para obtener 0.75 g de un sólido amarillo claro que se usó sin purificación adicional: RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31-8.14 (m, 3H), 7.39 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.14 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.82 (s amplio, 5H).

15



Etapa 3: Se mezclaron 4-amino-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol, HCl (200 mg, 0.863 mmol), ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (185 mg, 0.863 mmol), base de Hunig (0.754 ml, 4.32 mmol) y PyBOP (898 mg, 1.726 mmol) y se agitaron en DMF (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH 1 N, y se agregó EtOAc. Las capas se separaron, y la capa orgánica se enjuagó con NaOH 1

25

N (2x) y salmuera (1x), se secó (sulfato de sodio), y el solvente se retiró al vacío para obtener 1.25 g de un sólido oleoso marrón. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 245 mg (69 % de rendimiento) de una
5 mezcla con una relación 4-5:1 entre isómeros trans e isómeros cis. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.42-8.25 (m, 2H), 7.33-7.19 (m, 1H), 6.74-6.61 (m, 1H), 6.25-6.02 (m, 1H), 5.22-5.08 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 3H), 3.88-3.69 (m, 2H), 2.11-1.60 (m, 7H), 1.20 (d, J=6.6 Hz, 1H),
10 1.16 (d, J=6.4 Hz, 5H), 1.09-1.09 (m, 1H).

Etapa 4: Una mezcla de 6-cloro-N-(4-hidroxí-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (40 mg, 0.102 mmol), 1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (29.2 mg, 0.204 mmol), carbonato de potasio
15 (56.4 mg, 0.408 mmol), y 6:1 *t*-BuOH/DMA (1.5 ml) se mezcló en un vial para microondas de 5 ml que contenía una barra agitadora magnética y se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador BrettPhos (4.08 mg, 5.10 μmol) y se
20 desgasificó durante 5 minutos más. El vial se selló, y la reacción se calentó en el microondas mientras se agitaba a 145 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con DMF, se filtró, se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto del isómero trans (17.5
25 mg, 33 % de rendimiento). RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (d,

J=1.7 Hz, 1H), 8.68 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.65-8.59 (m, 2H), 8.53 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.89 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.11 (d, J=1.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88-3.71 (m, 2H), 2.05 (d, J=12.1 Hz, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.29 (d, J=6.4 Hz, 7H); LCMS 499.3 (M+H)⁺; rt de HPLC 2.10 min, condiciones E. El producto del isómero cis menor se obtuvo en 8 % de rendimiento.

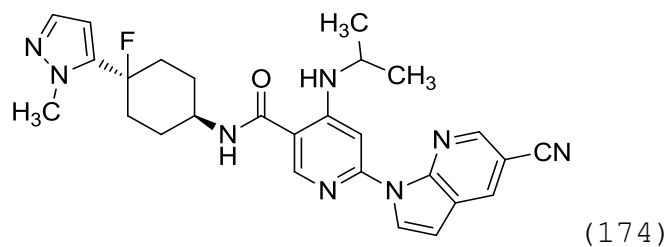
10

15

EJEMPLO 174

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida

20



A una suspensión de 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-

25

il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (8.3 mg, 0.017 mmol) en DCM seco (0.5 ml) a -0 °C en N₂ se agregó DAST (4.40 µl, 0.033 mmol). La mezcla se conservó a 0 °C durante 0.5 h. Se agregó más DAST (4.40 µl, 0.033 mmol) y se agitó durante 5 30 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaOH acuoso 1 M. La mezcla se diluyó con EtOAc, las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró para obtener 10.6 mg de un sólido amarillo claro. El material crudo se purificó 10 mediante HPLC preparativa para obtener 2.1 mg (23 % de rendimiento) del producto deseado. RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60-8.55 (m, 2H), 8.52 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.47 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.89 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.99-3.87 (m, 4H), 15 3.83-3.72 (m, 1H), 2.30 (s amplio, 2H), 2.08-1.71 (m, 6H), 1.28 (d, J=6.1 Hz, 6H); LCMS 501.4 (M+H)⁺; rt de HPLC 1.71 min, condiciones E.

Las fracciones de HPLC separadas contenían el isómero cis, que también se aisló con 20 % de rendimiento.

20 Los ejemplos en la Tabla 9 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 173 y 174 usando el material de inicio y la amina adecuados.

Tabla 9

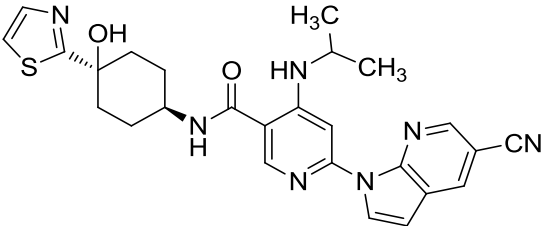
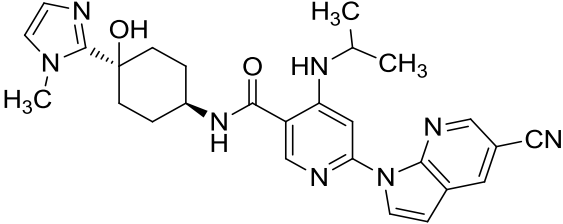
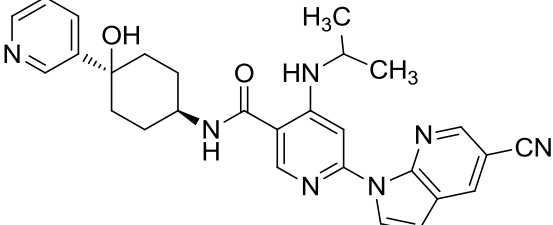
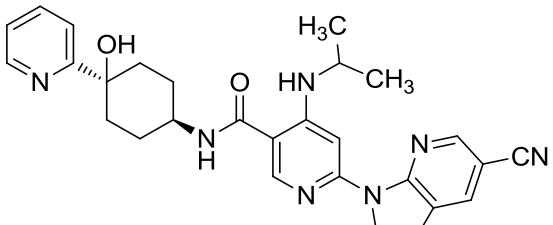
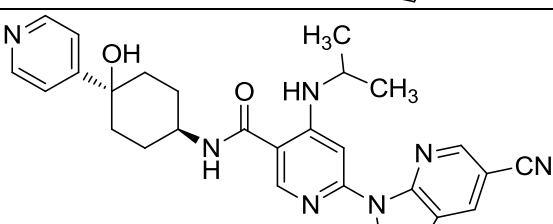
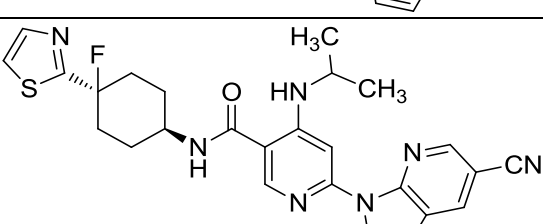
25	No. de ej.	Estructura	Rt de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
----	------------	------------	------------------	---------------	------

5

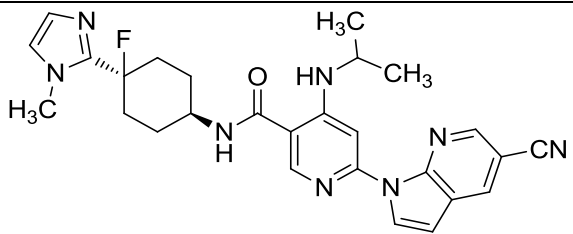
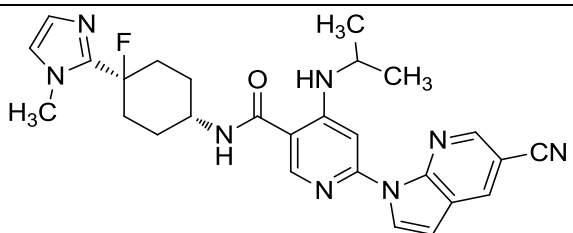
10

15

20

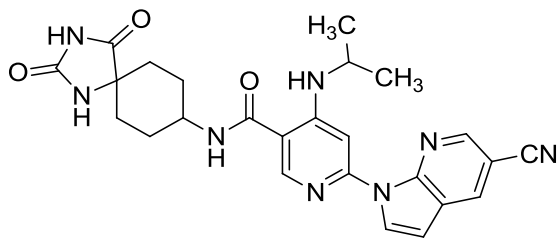
175		1.90	E	502.1
176		1.55	E	499.3
177		1.74	E	496.3
178		1.92	E	496.3
179		1.75	E	496.4
180		2.22	E	504.4

25

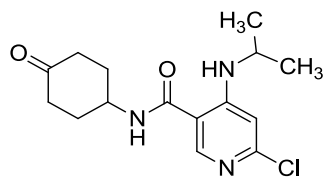
181		1.92	E	501.3
182		2.04	E	501.3

EJEMPLO 183

10 **6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida**

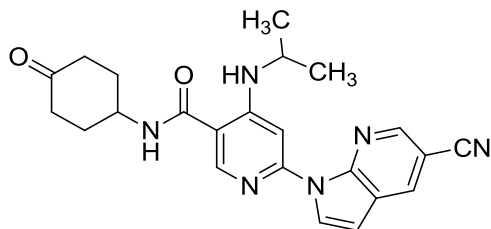


(183)



Etapa 1: Se agregaron 4-aminociclohexanona, HCl
 20 (200 mg, 1.337 mmol), ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (287 mg, 1.337 mmol), base de Hunig (2.335 ml, 13.37 mmol) y PyBOP (1391 mg, 2.67 mmol) a DMF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH

1 N, y se agregó EtOAc. Las capas se separaron, y la capa orgánica se enjuagó con NaOH 1 N (2x), salmuera (1x), se secaron (sulfato de sodio), y el solvente se eliminó al vacío para obtener 1.10 g de un aceite color ámbar que se purificó
 5 mediante cromatografía en columna para obtener el producto deseado (0.314 g, 76 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.47-8.41 (m, 1H), 8.37 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.40-4.12 (m, 1H), 3.76 (dd, J=13.8, 6.5 Hz, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H),
 10 2.13-1.97 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.4 Hz, 6H); LCMS 310.1 (M+H)⁺.



15

Etapa 2: Una mezcla de 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-(4-oxociclohexil)nicotinamida (40 mg, 0.129 mmol), 1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (37.0 mg, 0.258 mmol), carbonato de potasio (71.4 mg, 0.516 mmol) y 6:1 *t*-BuOH/DMA
 20 (1.5 mL) se mezcló en un vial para microondas de 5 ml que contenía una barra agitadora magnética y se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador BrettPhos (5.16 mg, 6.46 μmol) y se desgasificó durante 5 minutos más. El vial se selló, y la
 25 reacción se calentó en el microondas mientras se agitaba a

145 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se preparó agregando agua y EtOAc, filtrando los sólidos, separando las capas y lavando la capa orgánica con agua (2 x), salmuera (1 x), secándola (sulfato de sodio) y eliminando el solvente al vacío para obtener 0.0800 g de un vidrio marrón. El producto se usó sin purificación adicional. LCMS 417.3 (M+H)⁺.

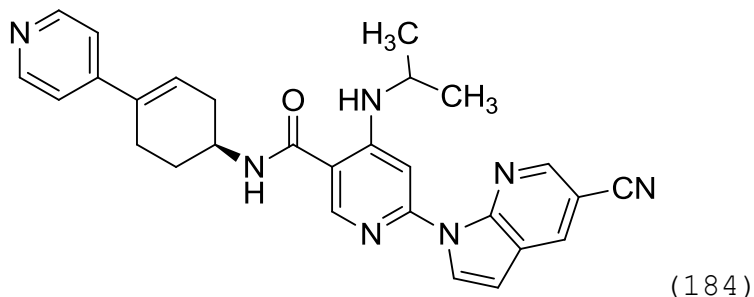
Etapa 3: 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(4-oxociclohexil)nicotinamida (0.080 g, 0.192 mmol) se disolvió en EtOH (0.4 ml). Se disolvieron 10 carbonato de amonio (0.240 g, 2.497 mmol) y KCN (0.031 g, 0.480 mmol) en agua (0.4 ml). Las dos mezclas se mezclaron y se agitaron en un vial con tapón de septo de 20 ml, equipado con una barra agitadora magnética a 80 °C durante 3 horas. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla. Las capas se 15 separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (2x), salmuera (1x), se secó (sulfato de sodio), y el solvente se eliminó al vacío para obtener un cristal color tostado. El residuo se disolvió en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado (12.7 mg, 13 % de rendimiento).

20 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.66 (s amplio, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63-8.55 (m, 1H), 8.54-8.46 (m, 3H), 8.38 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.89 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.83-3.65 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 1H), 2.07-1.49 (m, 7H), 1.29 (d, J=6.4 Hz, 6H). LCMS 487.1 (M+H)⁺; rt de HPLC 1.23 min, 25 condiciones F.

EJEMPLO 184

(S)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(4-(piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)nicotinamida

5



10 A una solución de 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-hidroxi-4-(piridin-4-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (7.77 mg, 0.016 mmol) en DCM anhidro (0.5 ml) a 0 °C en N₂ se agregó DAST (4.14 µl, 0.031 mmol). La mezcla se mantuvo a 0 °C durante

15 1.5 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de NaOH acuoso 1 M. La mezcla se diluyó con EtOAc, las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró para obtener 8.6 mg de un sólido rosa. El sólido crudo se purificó mediante HPLC

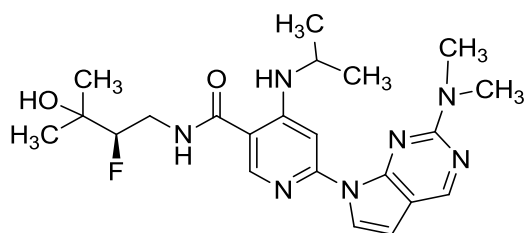
20 preparativa para obtener el producto deseado (6.2 mg, 79 % de rendimiento). RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.76 (d, J=5.7 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, J=4.0 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (d, J=5.7 Hz, 2H), 6.94-6.81 (m, 2H), 4.12 (s amplio, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.51 (s amplio, 1H),

25 1H), 2.72-2.58 (m, 3H), 2.43 (d, J=11.1 Hz, 1H), 2.07 (s

amplio, 1H), 1.81 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J=6.1$ Hz, 6H).
LCMS 478.3 (M+H)⁺; rt de HPLC 2.05 min, condiciones E.

EJEMPLO 185

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



(185)

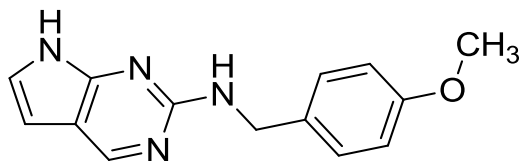
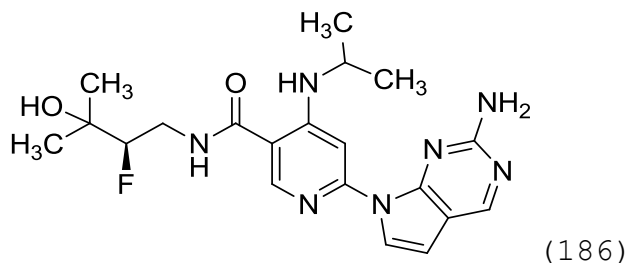
En un vial para microondas de 5 ml, una mezcla de
(R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-
(isopropilamino)nicotinamida (24 mg, 0.076 mmol), N,N-
dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (14.70 mg, 0.091
mmol) y K₂CO₃ (41.8 mg, 0.302 mmol) en 3:1 *terc*-
butanol/dioxano (0.6 ml) se desgasificó con burbujeo de
nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con
precatalizador BrettPhos (3.02 mg, 3.78 μmol), se desgasificó
durante 5 minutos más, y el vial se selló. La mezcla de
reacción se calentó con agitación a 120 °C durante 18 horas,
en cuyo momento se determinó que la mezcla de reacción estaba
completa según LCMS. El solvente se evaporó, y el residuo se
absorbió en DMF (2 ml). La solución se filtró y se purificó
mediante HPLC preparativa para obtener (R)-6-(2-
(dimetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-fluoro-

3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (20 mg, 0.044 mmol, 57.9 % de rendimiento). LCMS (ESI) = 444.3 (M+H). RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.74-8.68 (m, 2H), 8.63 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.7 Hz, 1H), 4.85 (s amplio, 1H), 4.46-4.27 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.78-3.64 (m, 1H), 3.23 (s, 6H), 1.28 (d, J=6.1 Hz, 6H), 1.18 (d, J=6.7 Hz, 6H). LCMS (ESI) = 444.3 (M+H); rt de HPLC 1.82 min, condiciones E.

EJEMPLO 186

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

15



20 Etapa 1: En un vial sellado, una mezcla en agitación de 2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (167 mg, 1.087 mmol) y (4-metoxifenil)metanamina (0.563 ml, 4.35 mmol) en etanol (2 ml) se calentó a 120 °C durante 38 horas. La LCMS de la mezcla detectó materiales de inicio y un nuevo pico con m/z = 255, coherente con el producto previsto.

25

Después de enfriarse, el producto precipitó de la mezcla. Los sólidos se recolectaron mediante filtración, se lavaron dos veces con etanol (0.5 ml) y se secaron al vacío para obtener N-(4-metoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina
5 (87 mg, 0.342 mmol, 31.5 % de rendimiento) como un polvo blanquecino. El filtrado y los enjuagues combinados se devolvieron al vial de reacción, que luego se tapó. El contenido del vial se agitó a 130 °C durante 7 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. El volumen de la solución
10 se redujo a ~1 ml. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se enjuagó dos veces con etanol y se secó al vacío para obtener una segunda cosecha de 55 mg como un polvo incoloro. Los dos cultivos se combinaron para obtener N-(4-metoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina
15 (142 mg, 0.558 mmol, 51.4 % de rendimiento). LCMS 255.0 (M+H)⁺.

Etapa 2: En un vial para microondas de 5 ml, una mezcla de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (35 mg, 0.110 mmol), N-(4-
20 metoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (33.6 mg, 0.132 mmol) y K₂CO₃ (60.9 mg, 0.441 mmol) en *tert*-butanol/dioxano 3:1 (0.6 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador BrettPhos (4.40 mg, 5.51 µmol), se desgasificó
25 durante 5 minutos más, y el vial se selló. La mezcla de

reacción se calentó con agitación a 120 °C durante 3 horas, en cuyo momento se determinó que estaba completa según la LCMS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMF (5 ml) y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía mediante MPLC en una columna de gel de sílice de 12 g, que se eluyó a 30 ml/min con 3 % de metanol/cloruro de metileno. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron al vacío para obtener (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(2-((4-metoxibencil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (34 mg, 0.063 mmol, 57.6 % de rendimiento). Se suspendieron 24 mg en cloruro de metileno y se trataron con TFA (0.2 ml, 2.60 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La LCMS no detectó ninguna conversión al compuesto desprotegido. Se retiró una alícuota de 50 µl, y el DCM se evaporó con un flujo de nitrógeno. El residuo se absorbió en TFA (100 µl), y la mezcla se agitó a 80 °C en un vial sellado durante 20 minutos. La LCMS mostró una conversión pura al material desprotegido. El DCM se evaporó del volumen de mezcla de reacción, y el residuo se trató con TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 minutos, en cuyo momento se determinó que estaba completa según la LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se

concentró dos veces de DCM y una vez de IPA para eliminar el TFA residual. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (R)-6-(2-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (11 mg, 0.026 mmol, 24 % de rendimiento). RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.56-8.49 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.51 (s amplio, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.45-4.27 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.81-3.61 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.1 Hz, 6H), 1.17 (d, J=6.7 Hz, 6H). LCMS (ESI) = 416.2 (M+H); rt de HPLC 1.25 min, condiciones E.

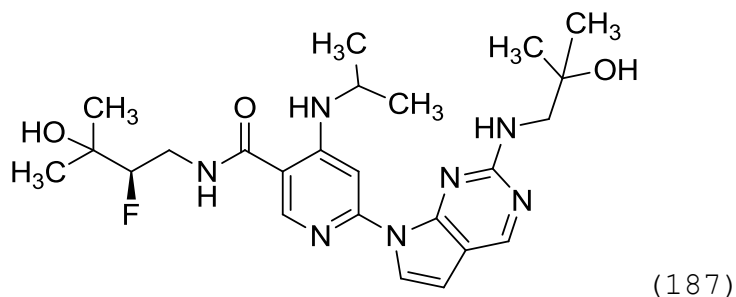
15

20

EJEMPLO 187

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

25



5 En un vial para microondas de 5 ml, una mezcla de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (25 mg, 0.079 mmol), 1-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol (19.5

10 mg, 0.094 mmol) y K_2CO_3 (43.5 mg, 0.315 mmol) en *terc*-butanol/dioxano 3:1 (0.6 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador BrettPhos (3.14 mg, 3.93 μ mol), se desgasificó durante 5 minutos más, y el vial se selló. La mezcla de

15 reacción se calentó con agitación a 130 °C durante 2 horas, en cuyo momento se determinó que estaba completa según la LCMS. Los solventes se evaporaron, y el residuo se absorbió en DMF (2 ml). La solución se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-

20 metilbutil)-6-(2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (25 mg, 0.050 mmol, 63.9 % de rendimiento). RMN- ^1H (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.65-8.58 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.67-6.54 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.48-4.28 (m, 1H), 3.98-3.85

(m, 1H), 3.79-3.61 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 1.22-1.10 (m, 12H). LCMS (ESI) = 488.2 (M+H); rt de HPLC 1.50 min, condiciones E.

Los ejemplos resaltados en la Tabla 10 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 186 y 187 usando el material de inicio y la amina adecuados.

Tabla 10

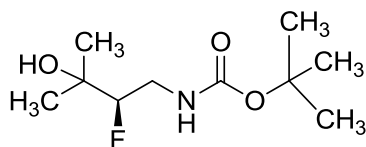
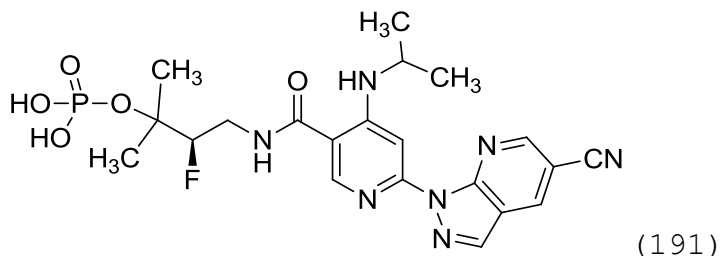
No. de ej.	Estructura	Rt de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
188		1.34	E	460.2
189		1.43	E	486.3
190		1.42	E	486.2

Ejemplo 191

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

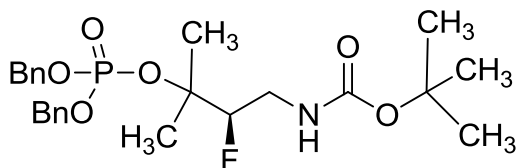
metilbutan-2-ilo

5



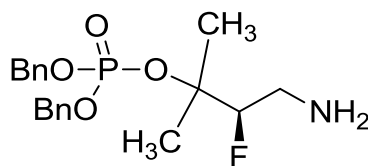
Etapa 1: A una solución de (R)-4-amino-3-fluoro-2-
 10 metilbutan-2-ol (10 g, 83 mmol) en DCM (100 ml), se agregaron
 TEA (23.01 ml, 165 mmol) y BOC₂O (21.08 ml, 91 mmol). La
 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la
 noche. La mezcla se dividió en agua y DCM y la capa orgánica
 se lavó consecutivamente con agua, HCl 1.5 N y salmuera. La
 15 capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró para obtener
 (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamato de (R)-*terc*-butilo
 (16.2 g, 73.2 mmol, 89% de rendimiento). RMN-¹H (DMSO-d₆, 400
 MHz) δ 6.93 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.26 (m,
 1H), 3.05 (M, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.10 (m, 6H).

20



Etapa 2: A una solución de (2-fluoro-3-hidroxi-3-
 25 metilbutil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (13.0 g, 58.8 mmol)

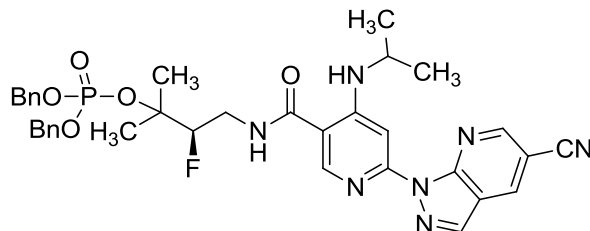
en DCM (130 ml) se agregó diisopropilfosforamidita de dibencilo (29.6 ml, 88 mmol) y 1H-tetrazol (261 ml, 118 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó H₂O₂ (4.87
 5 ml, 58.8 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó luego con DCM (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de EtOAc en DCM) para obtener (3-
 10 ((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-2-fluoro-3-metilbutil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (18 g, 37.4 mmol, 64% de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.35 (m, 10H), 7.08 (m, 1H), 5.00 dd, J = 3.2, 8.0 Hz, 4H), 4.42 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 9H);
 15 LCMS 482.5 (M+H)⁺.



Etapa 3: A una solución de (3-
 20 ((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-2-fluoro-3-metilbutil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (3.2 g, 6.65 mmol) en DCM (5 ml) se agregó HCl (20 ml, 80 mmol) como solución de 4M en dioxano y luego se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM y se alcalinizó con solución
 25 acuosa de amoníaco. Las capas se separaron, y la capa

orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-il fosfato de dibencilo (2.2 g, 5.77 mmol, 87 % de rendimiento). LCMS 382.1 (M+H)⁺.

5



Etapa 4: A una solución de ácido 6-(5-ciano-1H-
 10 pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotínico
 (1.1 g, 3.41 mmol) en DCM (20 ml) se agregaron DIPEA (2.98
 ml, 17.06 mmol) y HATU (2.60 g, 6.83 mmol). La mezcla se
 agitó durante 10 min, y se agregó (R)-4-amino-3-fluoro-2-
 metilbutan-2-il-fosfato de dibencilo (1.665 g, 3.75 mmol).
 15 La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura
 ambiente. La mezcla se dividió luego en agua y DCM, y la
 capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Los extractos
 orgánicos se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se
 concentraron. El producto se aisló mediante cromatografía en
 20 columna (5 % de MeOH en DCM) para obtener (4-(6-(5-ciano-1H-
 pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-
 3-fluoro-2-metilbutan-2-il)fosfato de (R)-dibencilo (1.65 g,
 2.406 mmol, 70.5% de rendimiento). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 9.06 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 9.02 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.92 (t,
 25 J=5.52 Hz, 1 H) 8.65-8.66 (m, 2 H) 8.57 (d, J=7.53 Hz, 1 H)

7.34-7.41 (m, 11 H) 5.05 (dd, $J=7.53$, 5.02 Hz, 4 H) 4.58-4.74 (m, 1 H) 3.69-3.84 (m, 2 H) 3.36-3.52 (m, 1 H) 1.54 (d, $J=9.04$ Hz, 6 H) 1.23-1.26 (m, 6 H); LCMS 686.2 (M+H).

Etapa 5: A una solución de (4-(6-(5-ciano-1H-
 5 pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-fluoro-2-metilbutan-2-il)fosfato de (R)-dibencilo (2.55 g, 3.72 mmol) en 1,2-dicloroetano se agregó una solución de TFA (57.3 ml, 744 mmol) en 15 ml de 1,2-dicloroetano, y la mezcla
 10 resultante se agitó a 35 °C durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío a 35 °C y se codestiló con tolueno (dos veces) y con CHCl_3 (dos veces). El producto se aisló mediante HPLC preparativa para obtener fosfato de dihidrógeno de (R)-4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-
 15 b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ilo (1.36 g, 72% de rendimiento). RMN- ^1H (DMSO- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$, 400 MHz) δ 9.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.62 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.29 (s,
 20 3H), 1.26 (s, 3H); LCMS 504.0 (M-H) $^+$.

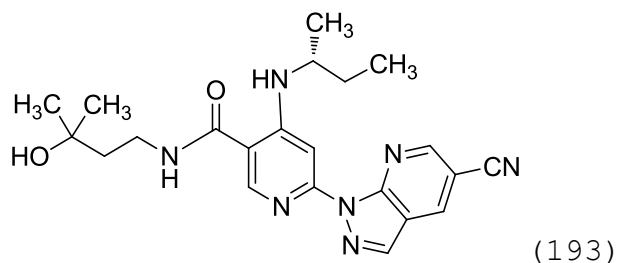
Ejemplo 192

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

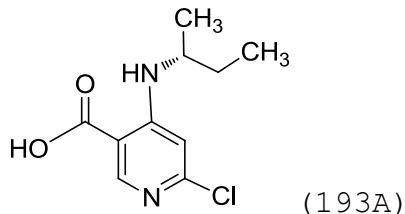
Una solución del Ejemplo 133, (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida, (45 mg, 0.106 mmol) se enfrió en acetonitrilo (5 ml) a -20 °C. Se agregó HCl en éter dietílico (0.106 ml, 0.106 mmol). La mezcla se agitó durante 2 min y luego se calentó a -50 °C. Se agregó agua (5 ml) y la mezcla se congeló. Los solventes se eliminaron en una liofilizadora para obtener clorhidrato de (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (40 mg, 81% de rendimiento) como un polvo blanquecino.

EJEMPLO 193

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



Intermediario 193A: ácido (R)-4-(sec-butilamino)-6-cloronicotínico

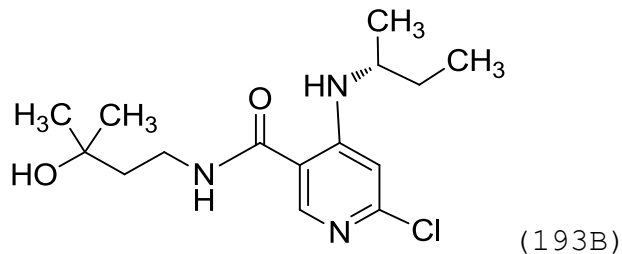


5 Una mezcla de 4,6-dicloronicotinato de etilo (0.6 g, 2.73 mmol), (R)-butan-2-amina (0.219 g, 3 mmol) y DIPEA (0.521 ml, 3 mmol) en i-PrOH (2 ml) se calentó a 85 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió y los solventes se eliminaron *al vacío*. Se agregaron MeOH (2 ml), THF (2 ml) y NaOH 1 N (5.45 ml, 5.45 mmol), y la mezcla se agitó a

10 temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N, y los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración. LCMS 229.2 (M+H); RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.36 (s amplio, 1H), 3.25-3.16 (m, 2H), 1.61-

15 1.53 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 9H), 0.88 (t, J=7.2 Hz, 3H).

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



20 A una solución de ácido (R)-4-(sec-butilamino)-6-cloronicotínico (98 mg, 0.43 mmol) en DMF (0.5 ml) se

25

agregaron DIPEA (0.16 ml, 0.9 mmol), 4-amino-2-metilbutan-2-
 ol (49 mg, 0.47 mmol) y BOP (209 mg, 0.47 mmol). La mezcla
 de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La
 mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con
 5 acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se
 secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El material
 crudo se purificó mediante cromatografía en columna para
 obtener (R)-4-(sec-butilamino)-6-cloro-N-(3-hidroxi-3-
 metilbutil)nicotinamida (105 mg, 78% de rendimiento) como un
 10 aceite amarillo pálido.

Ejemplo 193:

Una mezcla de (2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-
 tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina de di-*terc*-butilo (9.2
 mg) y Pd₂(dba)₃ (7.3 mg) en tolueno/dioxano (5:1, 0.5 ml) se
 15 purgó con N₂, se selló y se calentó a 120 °C durante 5 min y
 se enfrió a temperatura ambiente. Una mezcla separada de
 (R)-4-(sec-butilamino)-6-cloro-N-(3-hidroxi-3-
 metilbutil)nicotinamida, 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-
 carbonitrilo y K₃PO₄ en 1,4-dioxano (0.5 ml) se purgó con N₂.
 20 El catalizador preformado se agregó y la mezcla se purgó con
 N₂ y se calentó a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción
 se enfrió y el producto se purificó directamente mediante
 HPLC preparativa para obtener (R)-4-(sec-butilamino)-6-(5-
 ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-
 25 metilbutil)nicotinamida (7.6 mg, 11% de rendimiento). LCMS

422.22, Rt 1.56 min, condiciones E; RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, J=14.8 Hz, 2H), 8.68-8.48 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 1.74-1.50 (m, 4H), 1.20 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.15 (s, 6H), 0.93 (t, J=7.4 Hz, 3H).

Los ejemplos en la Tabla 11 se prepararon de acuerdo con los métodos generales para el Ejemplo 193 usando el material de inicio y la amina adecuados.

Tabla 11

No. de ej.	Estructura	Rt de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
194		1.05	H	418.0
195		1.44	C	431.0
196		7.21	B	426.0

5

10

15

20

197		7.4	B	453.2
198		7.11	B	434.2
199		1.71	H	378.0
200		1.74	E	440.4
201		1.36	F	449.23
202		6.66	A	458.2

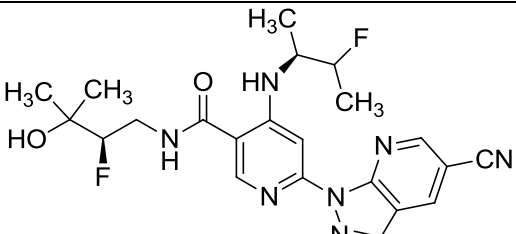
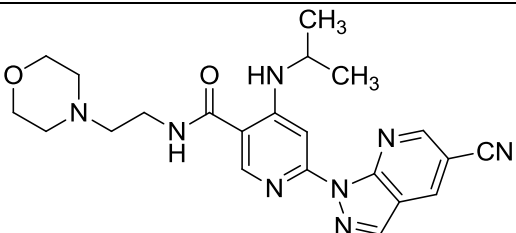
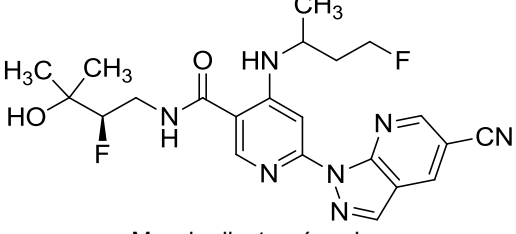
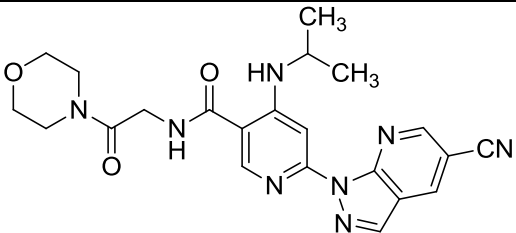
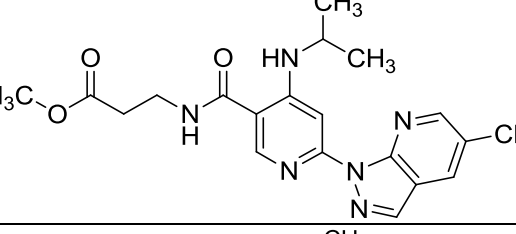
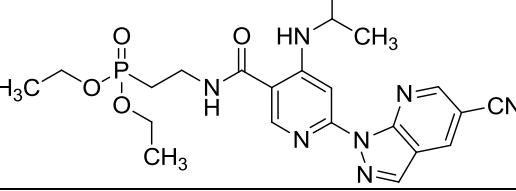
25

5

10

15

20

203	 Diastereómero 2	6.65	A	458.2
204		5.31	A	435.4
205	 Mezcla diastereómerica	6.45	A	458.2
206		1.3	E	449.2
207		1.41	E	408.17
208		1.46	E	486.19

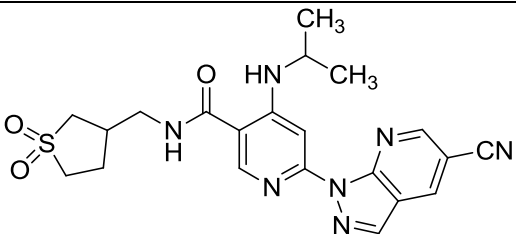
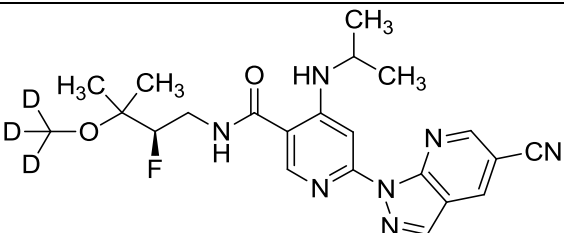
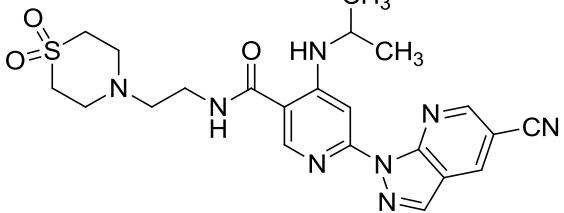
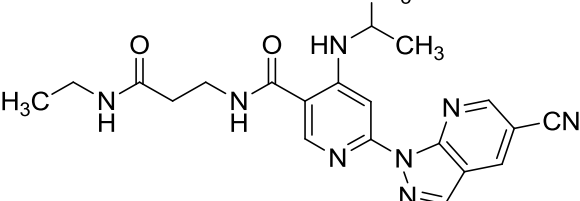
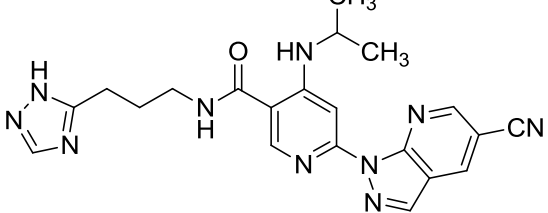
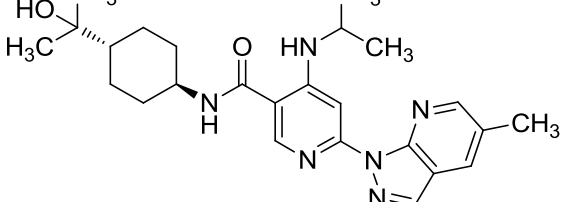
25

5

10

15

20

209	 racémica	1.29	E	454.16
210		1.64	E	443.3
211		1.34	E	483.19
212		1.34	E	421.2
213		1.3	E	431.2
214		1.71	C	451.2

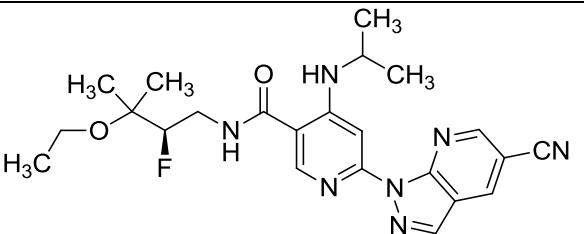
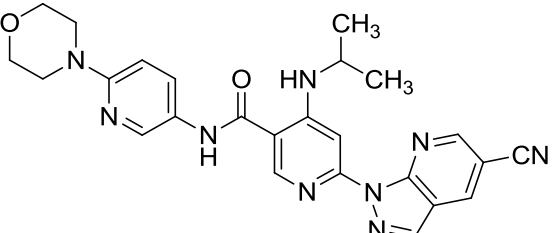
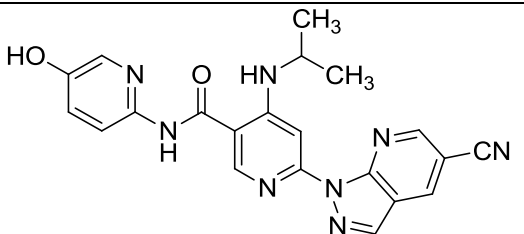
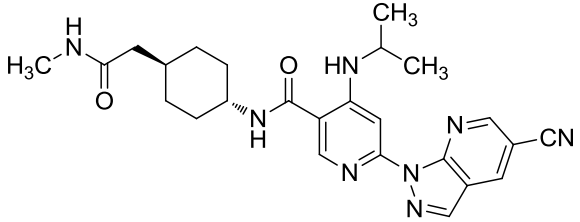
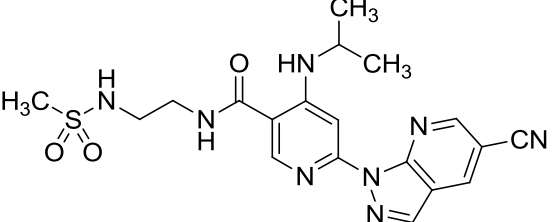
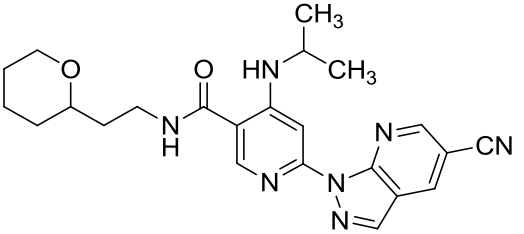
25

5

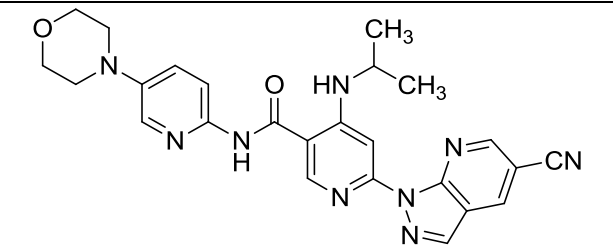
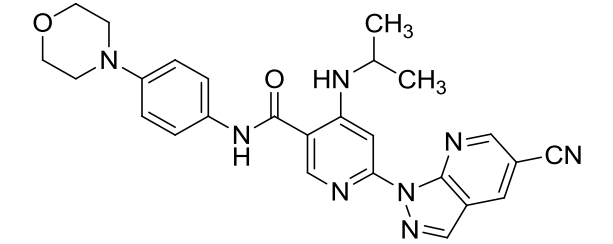
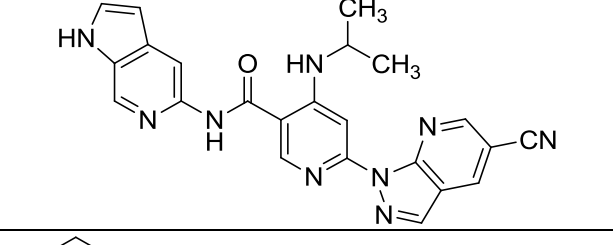
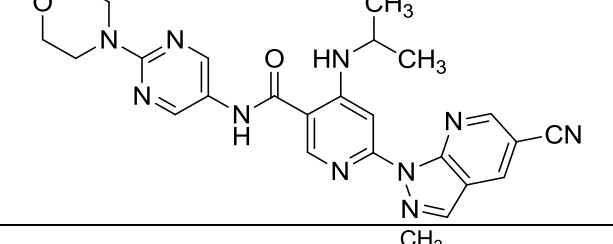
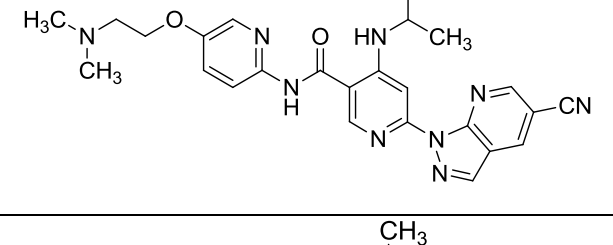
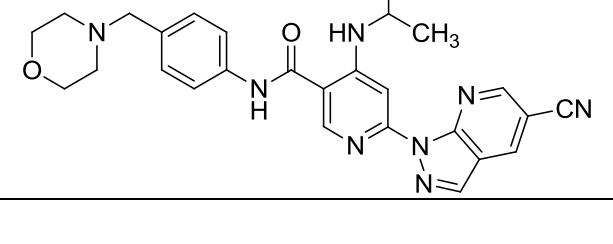
10

15

20

215		1.85	E	454.3
216		1.6	E	484.21
217		1.44	E	415.16
218		1.39	E	475.4
219		6.04	A	441.0 (M-H)
220	 Racémica	8.3	B	434.2

25

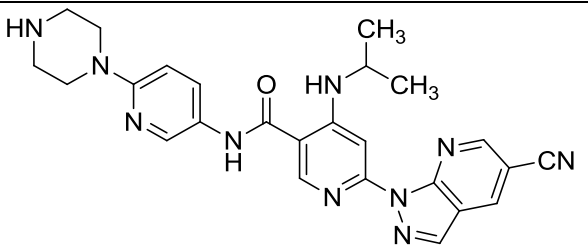
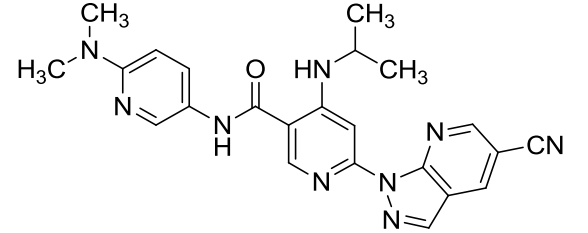
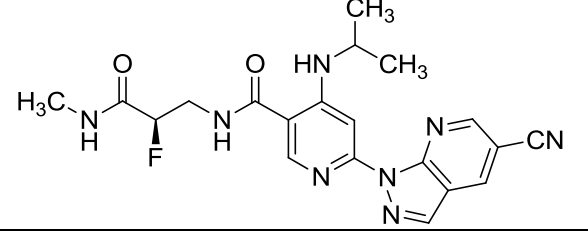
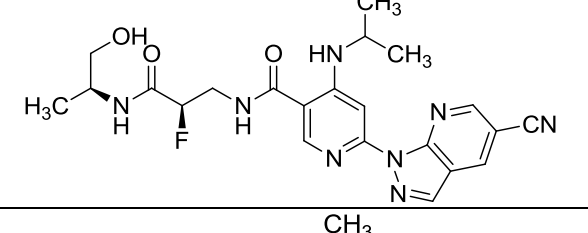
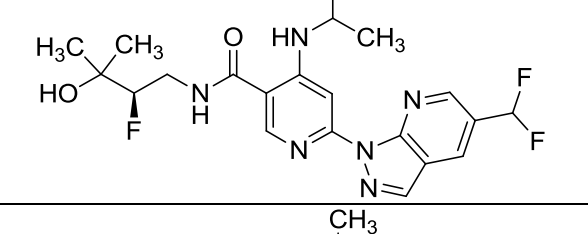
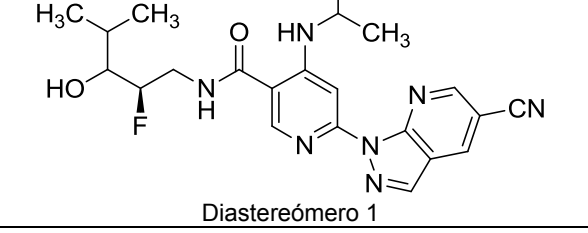
5	221		1.67	E	484.21
	222		1.75	E	483.22
	223		1.67	E	438.17
15	224		1.67	E	485.21
	225		1.29	E	486.23
	226		1.7	E	497.23

5

10

15

20

227		1.21	E	483.23
228		1.71	E	442.2
229		11.82	B	425.2
230		5.71	A	46.2
231		6.89	A	451.2
232	 Diastereómero 1	7.16	A	440.2

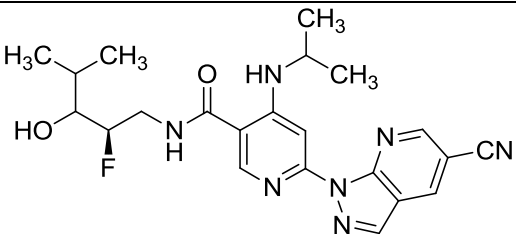
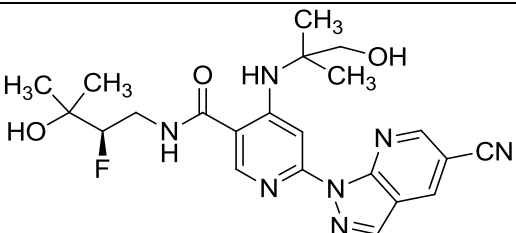
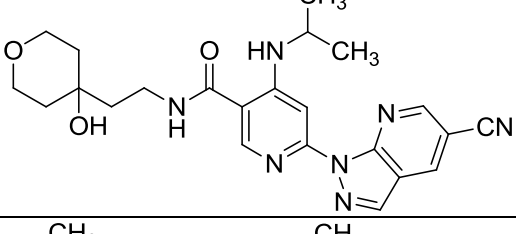
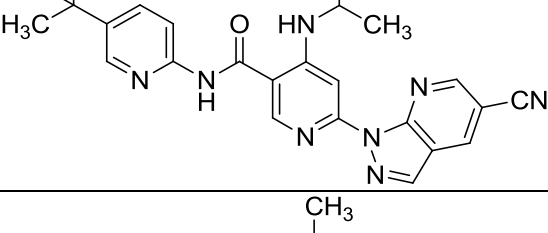
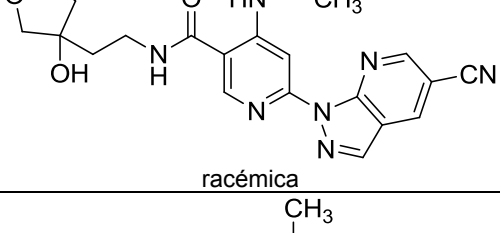
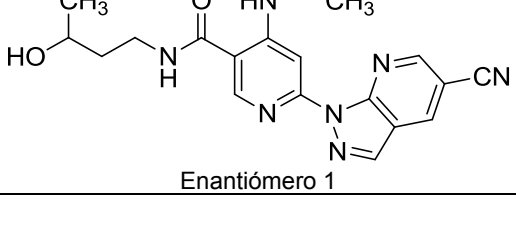
25

5

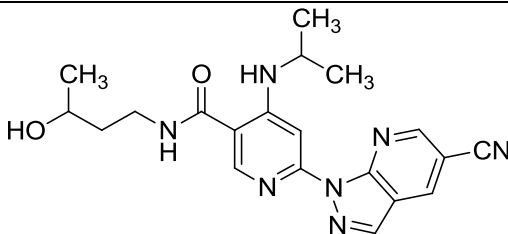
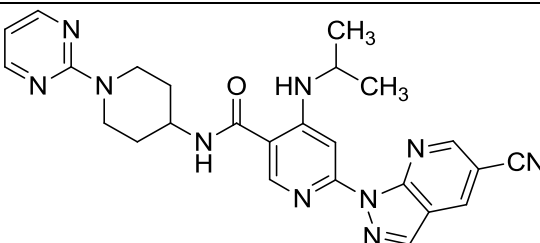
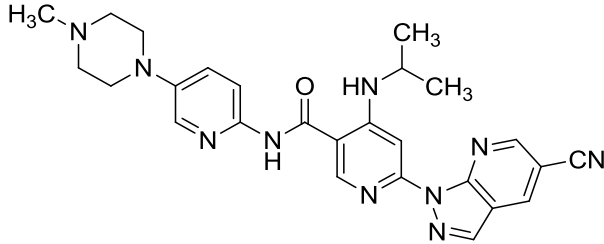
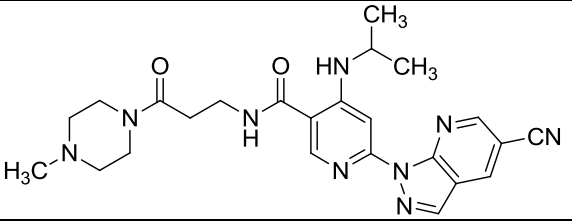
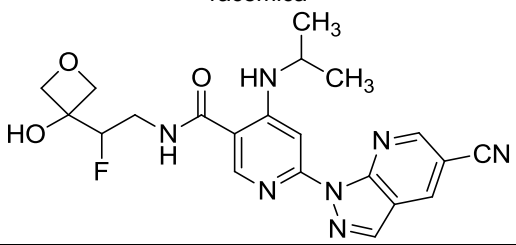
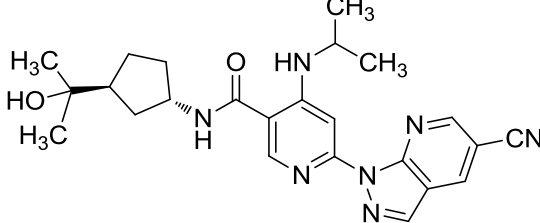
10

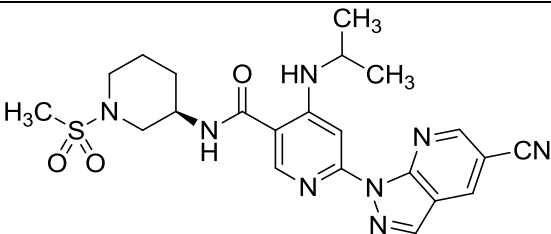
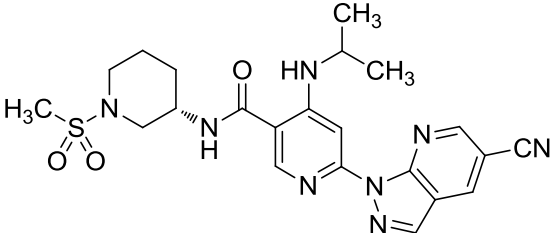
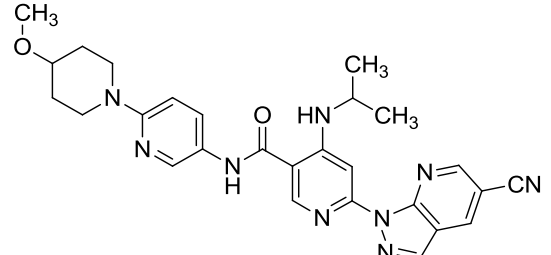
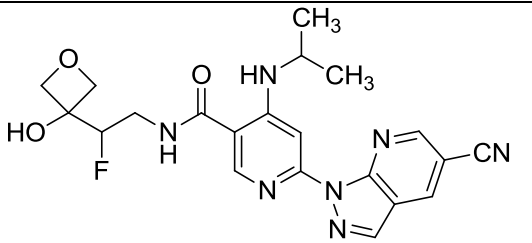
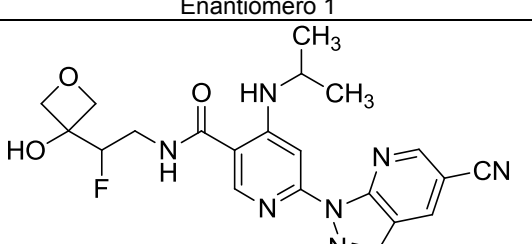
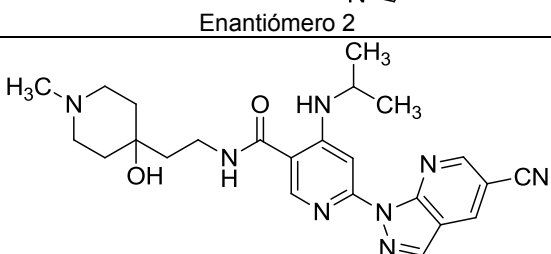
15

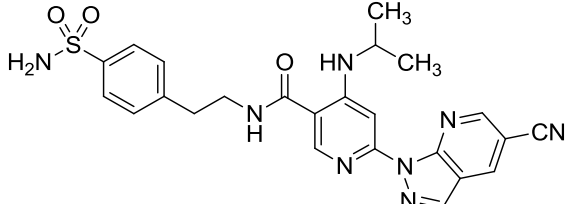
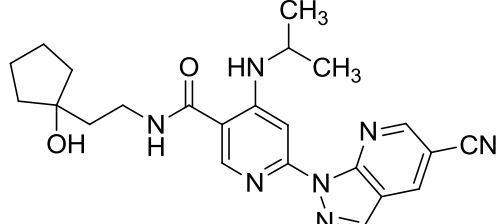
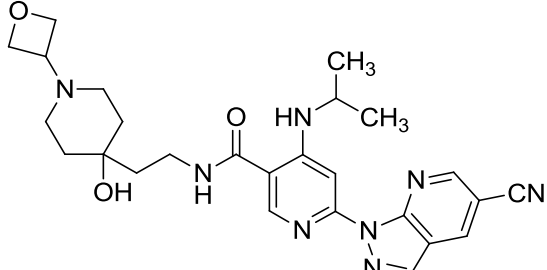
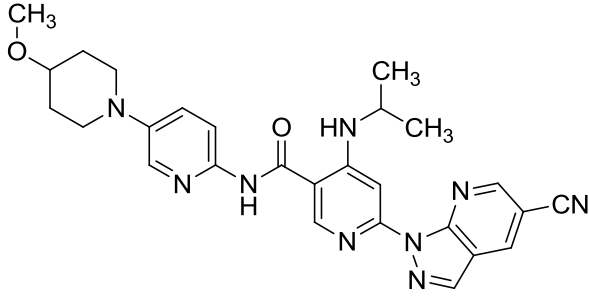
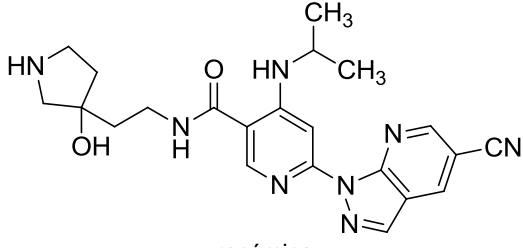
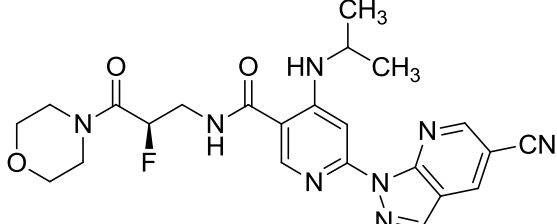
20

233	 Diastereómero 2	7.37	A	440.2
234		1.04	G	456.0
235		1.24	E	450.22
236		1.62	E	457.2
237	 racémica	1.29	E	436.2
238	 Enantiómero 1	11.82	A	394.2

25

5	239	 Enantiómero 2	11.82	A	394.2
	240		6.61	A	483.2
	241		1.45	E	497.25
	242		1.16	G	462.2
	243	racémica 	0.94	I	440.3
20	244		1.51	E	448.2

5	245		1.44	E	483.1
	246		1.44	E	483.1
	247		1.72	E	512.24
15	248	 Enantiómero 1	0.92	I	440.3
	249	 Enantiómero 2	0.93	I	440.3
20	250		1.01	E	463.25

251		6.75	A	505.4
252		1.65	E	434.3
253		1.14	E	505.25
254		1.87	E	512.24
255	 racémica	0.97	E	435.22
256		6.8	B	481.3

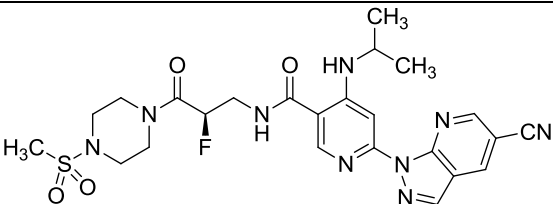
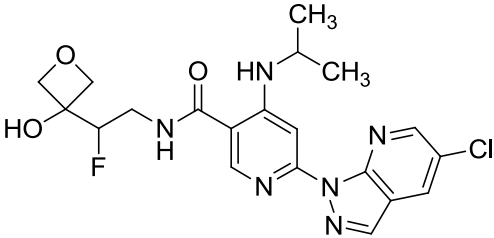
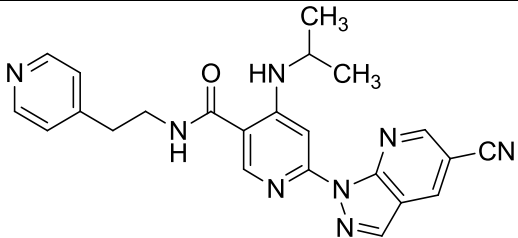
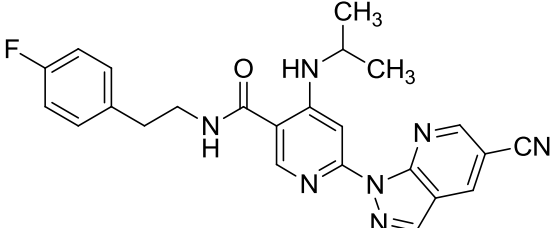
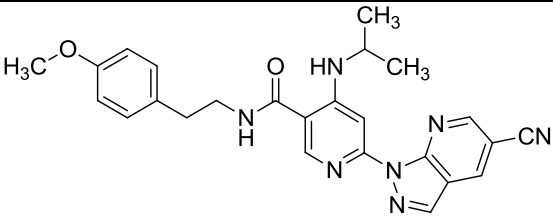
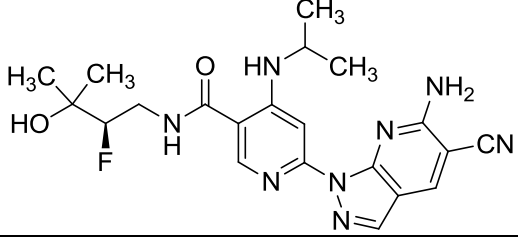
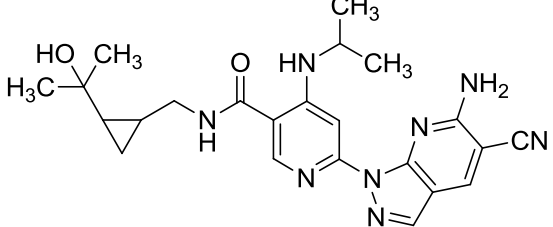
5

10

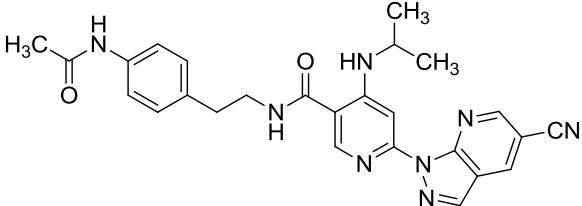
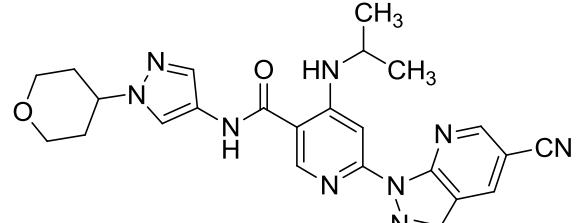
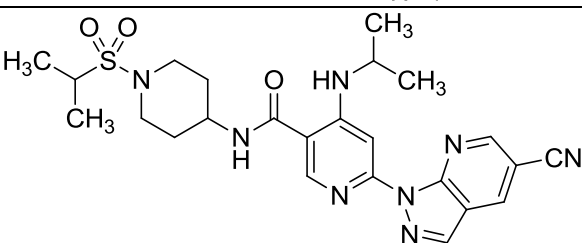
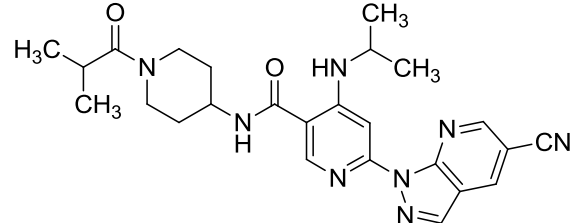
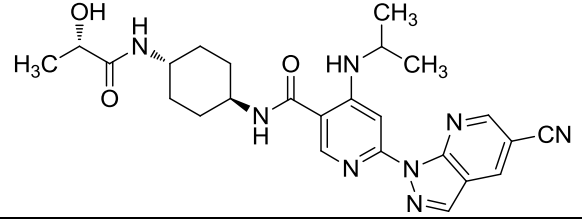
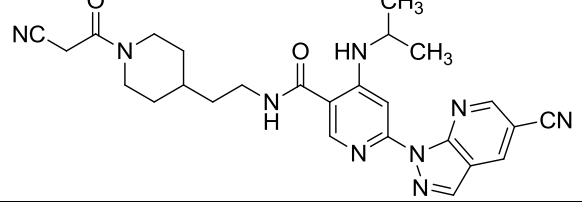
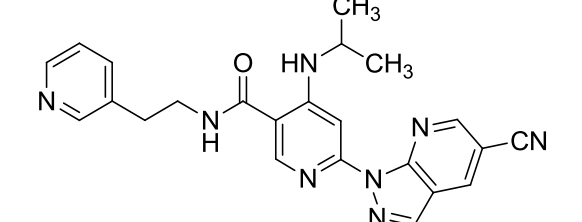
15

20

25

257		7.17	B	558.4
258	 Enantiómero 2	1.55	E	449.2
259		0.87	H	427.0
260		1.5	H	444.0
261		1.46	H	456.0
262		1.34	E	441.2
263		6.77	A	434.4

	Enantiómero 2			
5	264	6.48	A	471.4
	Enantiómero 1			
10	265	6.47	A	471.4
	Enantiómero 2			
15	266	0.84	H	447.3
	267	1.46	H	494.3
20	268	1.36	C	444.3
	269	1.65	C	597.2

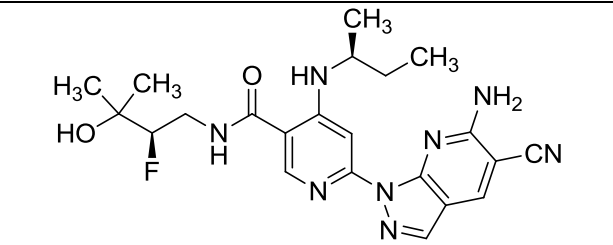
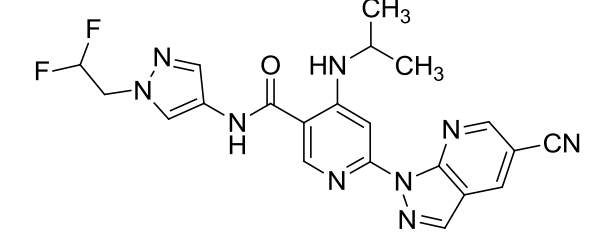
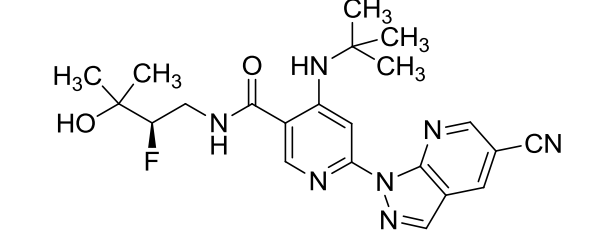
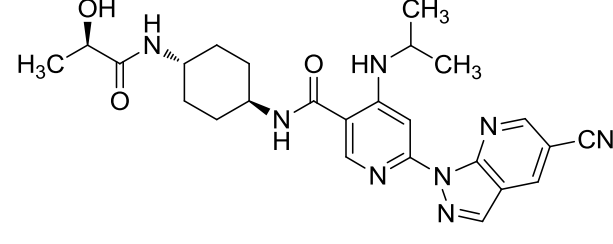
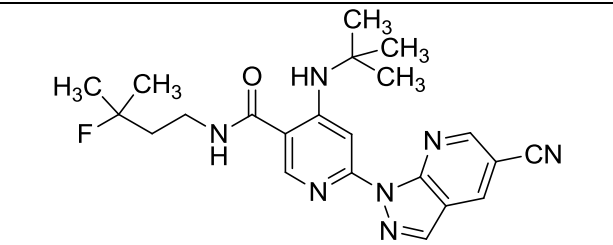
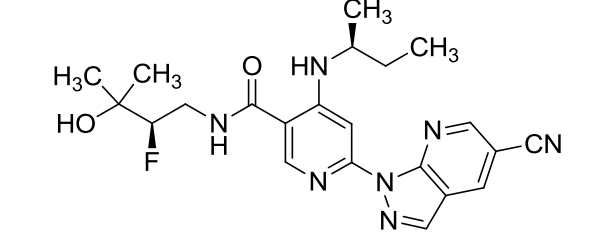
5	270		1.15	H	483.3
	271		1.47	C	472.3
	272		2.4	G	511.2
	273		2.27	G	475.2
	274		6.11	A	491.2
20	275		2.12	G	500.2
	276		2.07	G	427.2

5

10

15

20

284		1.43	E	455.22
285		2.46	G	452.2
286		1.62	E	440.2
287		2.2	C	491.2
288		1.67	E	410.2
289		1.25	E	440.21

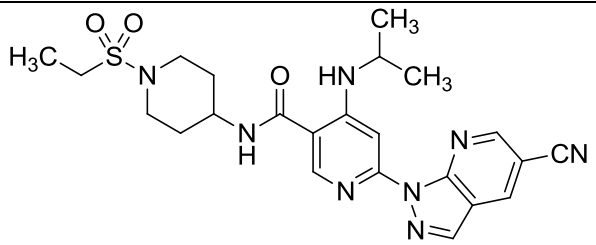
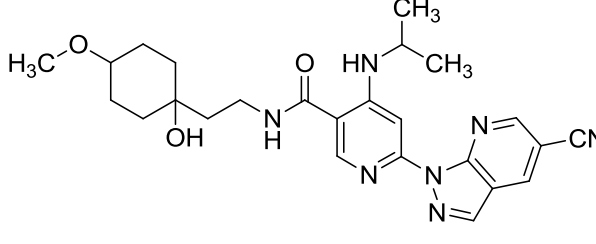
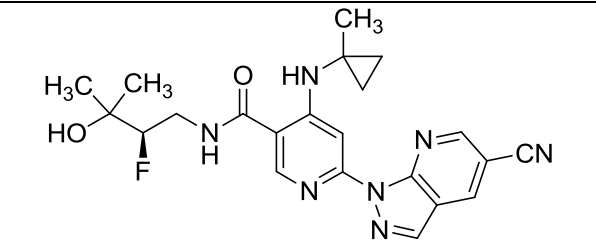
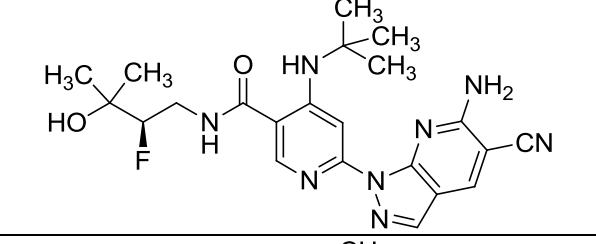
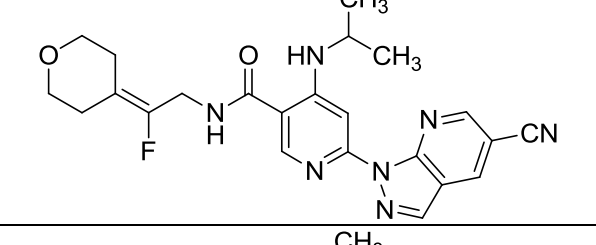
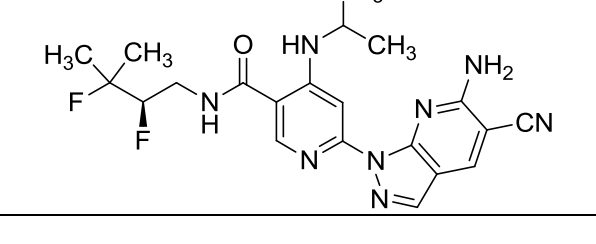
25

5

10

15

20

290		2.43	G	497.2
291		1.48	E	478.25
292		1.45	E	438.2
293		1.39	E	455.2
294		6.60	A	450.2
295		1.60	E	443.2

25

5

10

15

20

296		1.23	D	464.3
297		1.5	E	480.17
298		1.93	E	392.3
299		1.66	E	405.3
300		1.21	E	455.22
301		1.44	E	495.18

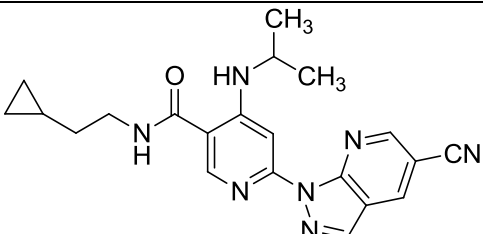
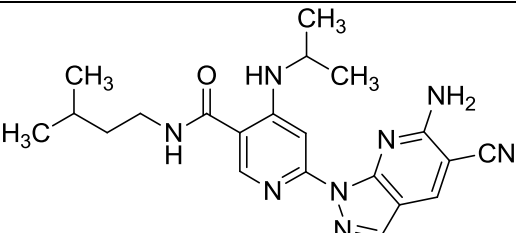
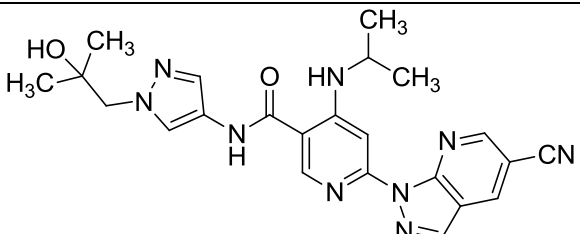
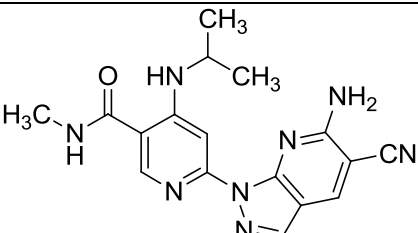
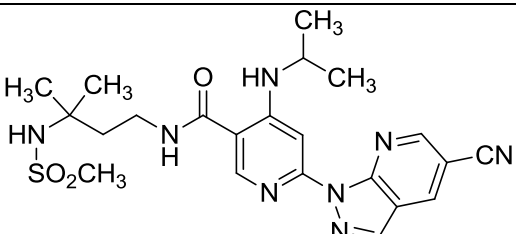
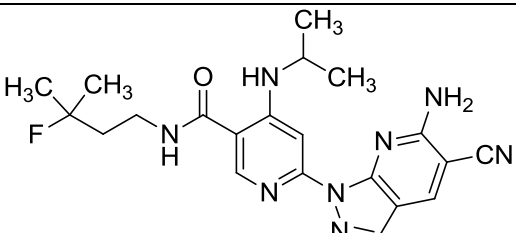
25

5

10

15

20

302		1.77	E	390.2
303		1.77	E	407.3
304		6.99	B	460.2
305		1.21	E	351.2
306		1.46	C	485.3
307		1.62	E	425.21

25

5

10

15

20

25

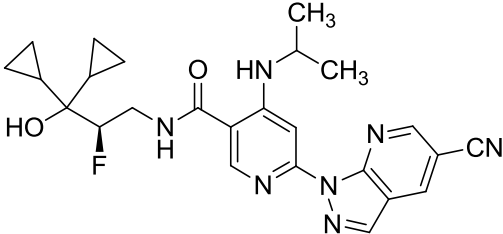
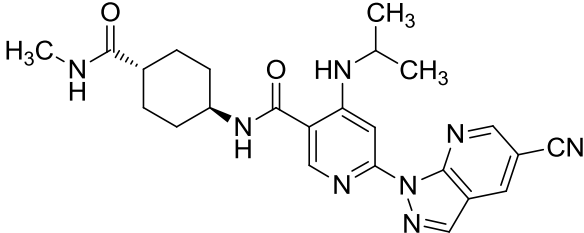
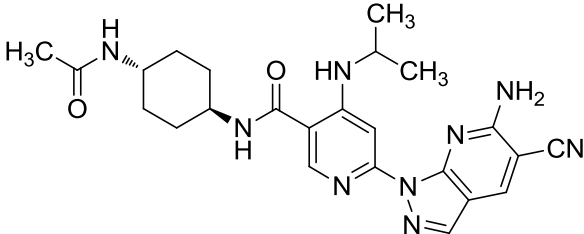
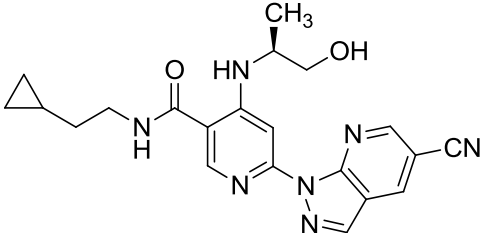
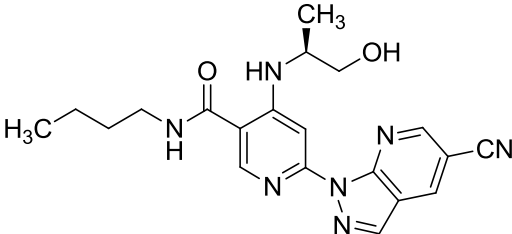
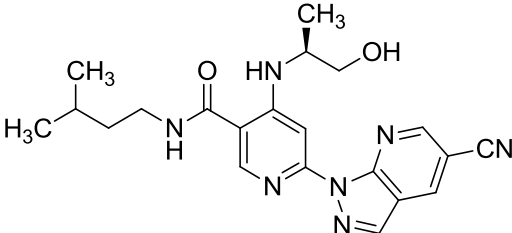
308		1.83	E	428.3
309		1.66	C	526.3
310		1.26	D	434.3
311		0.87	D	416.3
312		0.83	J	410.1
313		1.45	C	498.3
314		1.84	C	476.3

5

10

15

20

315		1.78	C	478.3
316		1.30	E	476.3
317		1.30	E	476.3
318		1.32	E	406.3
319		1.3	E	394.3
320		1.44	E	408.3

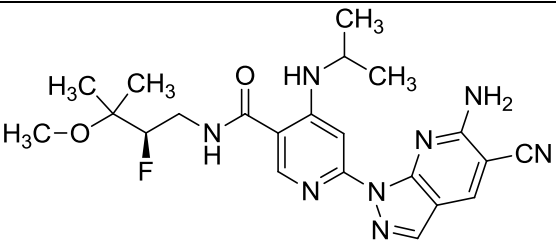
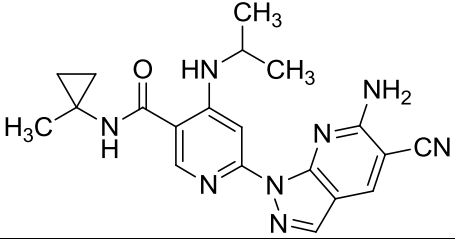
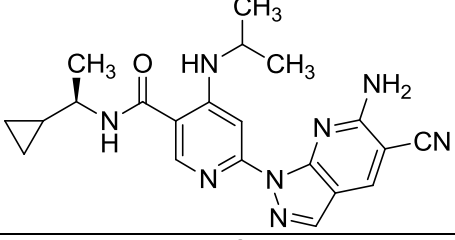
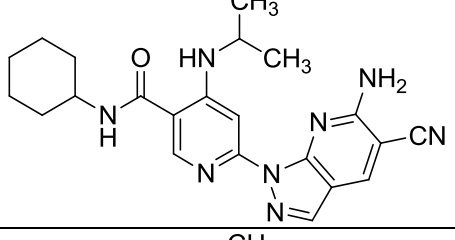
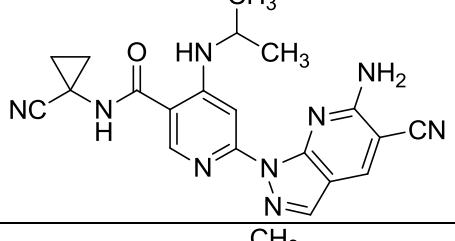
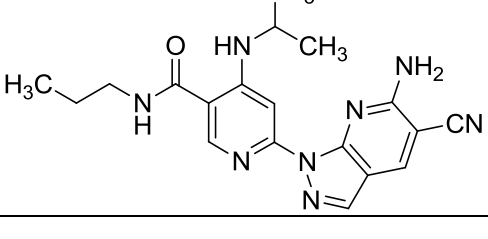
25

5

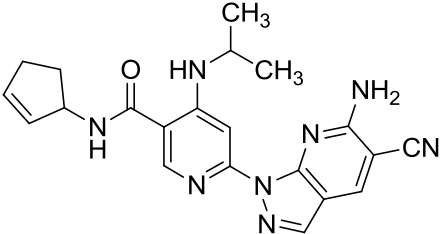
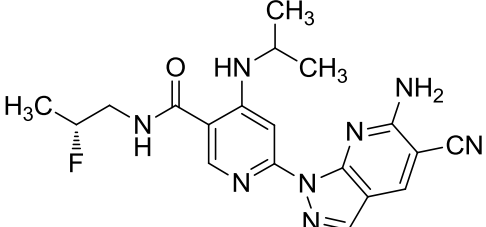
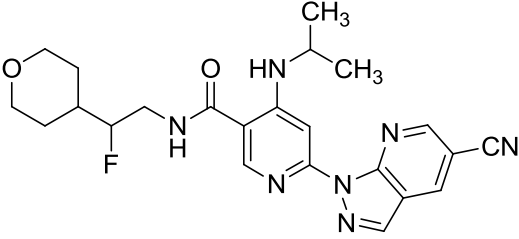
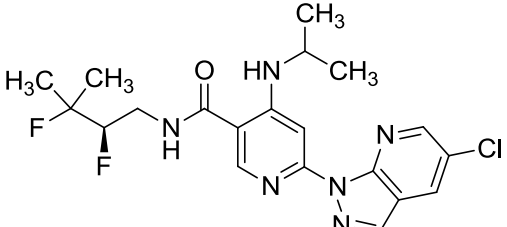
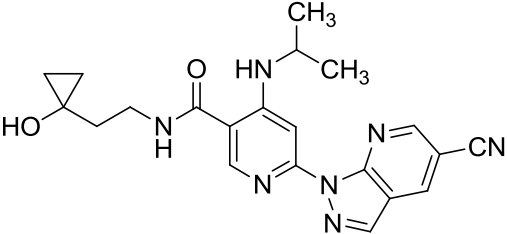
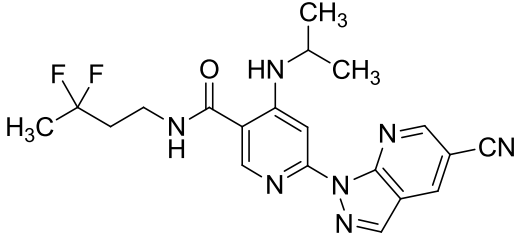
10

15

20

321		1.59	E	455.4
322		1.51	E	391.3
323		1.66	E	405.3
324		1.8	E	419.3
325		1.42	E	402.3
326		1.51	E	379.3

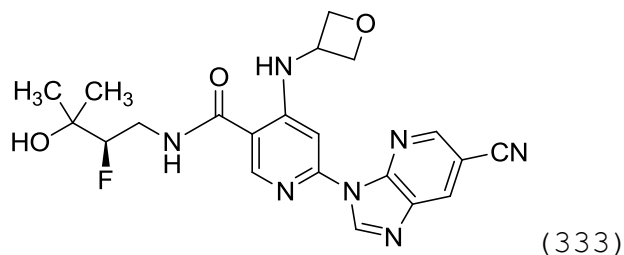
25

327		1.95	E	403.3
328		1.48	E	397.3
329	 Enantiómero 2	7.06	A	452.2
330		1.96	C	437.2
331		1.41	E	406.19
332		1.73	E	414.18

EJEMPLO 333

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

5



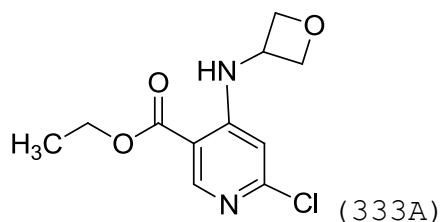
Intermediario

333A:

6-cloro-4-(oxetan-3-

ilamino)nicotinato de etilo

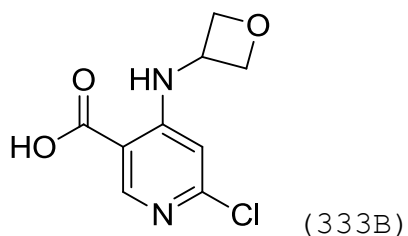
10



El 4,6-dicloronicotinato de etilo (3.91 g, 17.79 mmol) se colocó en un tubo sellado, en DMA (10 ml) y se agregaron oxetan-3-amina (1.3 g, 17.79 mmol) y DIPEA (12.43 ml, 71.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 25 °C y se diluyó luego con acetato de etilo, se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en un volumen mínimo de DCM (20 ml), se cargó con gel de sílice 60-120, se purificó mediante ISCO, que se eluyó a 15 % EtOAc\éter de petróleo. 6-cloro-4-(oxetan-3-ilamino) nicotinato de etilo (2.4 g, 7.74 mmol, 43.5 % de rendimiento) se aisló como un líquido incoloro. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.56-8.60

(m, 1 H) 8.45 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 4.87-4.93 (m, 2 H) 4.77-4.87 (m, 1 H) 4.46-4.52 (m, 2 H) 4.34 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H) 1.30-1.37 (m, 3 H).

Intermediario 333B: ácido 6-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)nicotínico

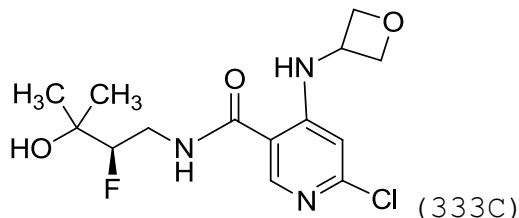


10 A una solución agitada de 6-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinato de etilo (2.35 g, 9.16 mmol) en una mezcla de THF (10 ml), etanol (4 ml) y agua (4 ml), se agregó LiOH (0.658 g, 27.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se concentró completamente. El residuo resultante se

15 disolvió en agua (5 ml) y se acidificó a pH 4 usando una solución de ácido cítrico acuoso saturado. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron para obtener ácido 6-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)nicotínico (1.9 g, 79% de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN-¹H (400

20 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.92 (s amplio, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 4.87-4.93 (m, 2 H) 4.75-4.84 (m, 1 H) 4.43-4.49 (m, 2 H).

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



5 A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)nicotínico (0.6 g, 2.62 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se agregaron DIPEA (2.292 ml, 13.12 mmol), HATU (1.996 g, 5.25 mmol), y luego (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0.318 g, 2.62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 25 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La solución orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se purificó en gel de sílice usando 3.5 % MeOH/ cloroformo para obtener (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxibutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (0.6 g, 65.3% de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.91 (d, *J*=6.53 Hz, 1 H) 8.83 (t, *J*=5.52 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 4.86-4.92 (m, 2 H) 4.83 (s, 1 H) 4.71-4.77 (m, 1 H) 4.27-4.46 (m, 3 H) 3.63-3.79 (m, 1 H) 3.34-3.45 (m, 1 H) 1.17 (dd, *J*=5.52, 1.51 Hz, 6 H). LCMS *m/z* 332 (M+H).

10

15

20

Ejemplo 333:

En un vial adecuado para calentamiento, una mezcla de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxibutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (34.5 mg, 0.104 mmol), 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (15 mg, 0.104 mmol) y ácido

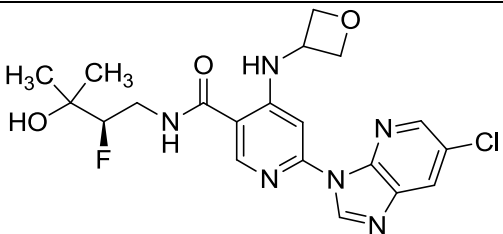
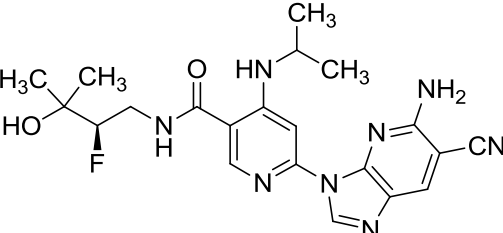
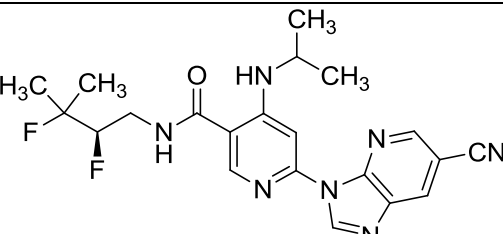
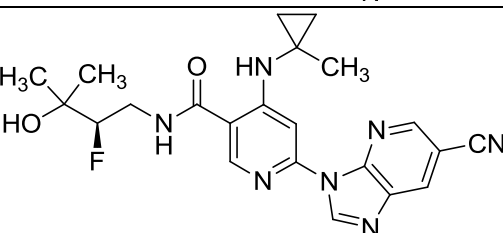
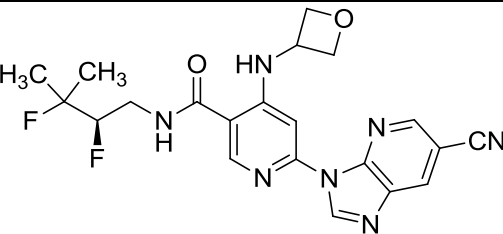
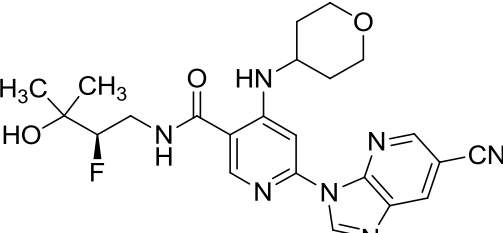
25

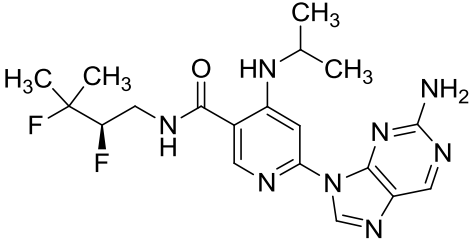
fosfórico en polvo, sal de potasio tribásico (66.3 mg, 0.312 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. En un vial sellado separado, una mezcla en agitación desgasificada de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.76 mg, 5.20 μmol) y tetrametil *t*-Bu XPhos (6.00 mg, 0.012 mmol) en tolueno/dioxano 5:1 (0.1 ml) se calentó a 120 °C durante 5 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, esta solución se transfirió al vial que contenía la mezcla de reacción. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas, en cuyo momento se determinó que estaba completa según la LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2 ml), se filtró y se concentró *al vacío*. El producto se purificó mediante HPLC para obtener (R)-6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (13 mg, 26 % de rendimiento). LCMS 440.3 (M+H)⁺. rt de HPLC 1.24 min, condiciones E. RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (s, 1H), 9.07 (d, J=4.7 Hz, 1H), 9.00 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.91 (t, J=5.2 Hz, 1H), 8.87 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.00 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.57 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.44 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.84-3.66 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.4 Hz, 7H).

Los ejemplos en la Tabla 12 se prepararon de acuerdo con los métodos generales para el Ejemplo 333 usando el material de inicio y la amina adecuados.

Tabla 12

No. de ej.	Estructura	Rt de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
5	334	1.42	E	521.3
10	335	1.52	E	426.4
	336	1.54	E	424.3
15	337	1.48	E	426.2
20	338	1.55	E	438.3
	339	1.9	E	435.2

5	340		1.45	E	449.2
	341		1.28	E	441.2
	342		1.79	E	428.2
	343		1.6	E	438.1
	344		1.49	E	442.1
20	345		1.29	E	468.2

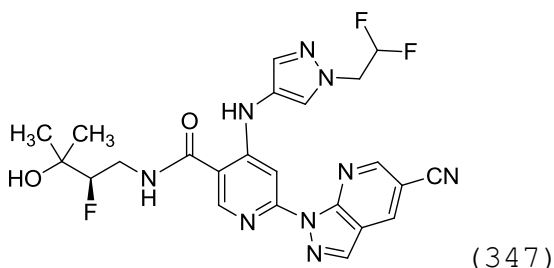
346		1.52	E	419.1
-----	---	------	---	-------

5

EJEMPLO 347

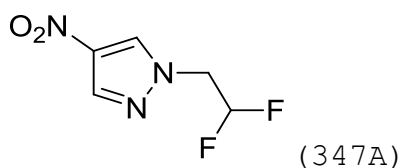
(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida

10



Intermediario 347A: 1-(2,2-difluoroetil)-4-nitro-1H-pirazol

15

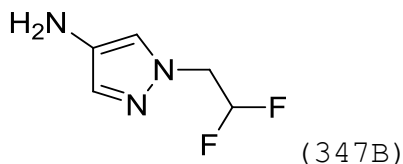


A una solución agitada de 4-nitro-1H-pirazol (5g, 44.2 mmol) en DMF (60 ml) se agregó K₂CO₃ (12.22 g, 88 mmol) durante un período de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, se agregó 1,1-difluoro-2-yodoetano (11.03 g, 57.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 90 °C. La mezcla de reacción se dividió luego en agua (150 ml) y EtOAc (150 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La

capa EtOAc combinada se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener producto crudo. El producto se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 1-
 5 (2,2-difluoroetil)-4-nitro-1H-pirazol (5.2 g, 60% de rendimiento) como un sólido de color tostado. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.75 (td, J=15, 3.5 Hz, 2H).

Intermediario 347B: 1-(2,2-difluoroetil)-4-amino-1H-pirazol

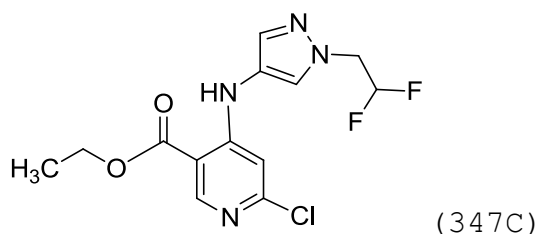
10



En una atmósfera de nitrógeno, una botella Parr se cargó cuidadosamente con 10 % de Pd en carbono (1.56 g, 1.47
 15 mmol), y el catalizador se humedeció cuidadosamente con MeOH (50 ml). El recipiente se cargó con una solución de 1-(2,2-difluoroetil)-4-nitro-1H-pirazol (5.2 g, 29.4 mmol), y la mezcla se desgasificó evacuando el recipiente al vacío y represurizándolo con hidrógeno. La mezcla se hidrogenó a 15
 20 psi (1.05kg/cm²) durante 6 horas. La mezcla se desgasificó, y la mezcla de reacción se filtró en nitrógeno a través de un papel de filtro de fibra de vidrio. La torta de filtro se enjuagó exhaustivamente con metanol (200 ml de volumen de enjuague total), y el filtrado y los enjuagues combinados se
 25 concentraron al vacío para obtener 1-(2,2-difluoroetil)-4-

amino-1H-pirazol (5.2 g, 62% de rendimiento). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.07 (s, 1H), 6.99 (d, J=0.9 Hz, 1H), 6.38-6.10 (m, 1H), 4.40 (td, J=15.1, 4.0 Hz, 2H), 3.18 (m, 2H).

Intermediario 347C: 6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino) nicotinato de etilo



10

Una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (0.6 g, 2.73 mmol), 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina (0.401 g, 2.73 mmol) y DIPEA (2.381 ml, 13.63 mmol) en DMA (12 ml) se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la DMA, y se agregó agua. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 veces) y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. Los extractos se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para obtener un líquido marrón. Este producto

crudo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinato de etilo (0.78 g, 86% de rendimiento).

20

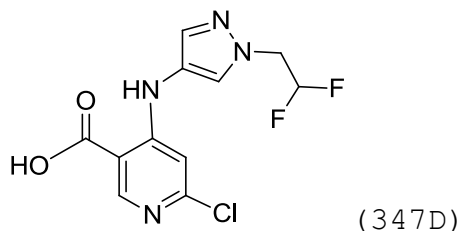
25

RMN-¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.61-6.19 (m, 1H), 4.64 (td, J=15.2, 3.6 Hz, 2H), 4.36 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.41-1.29

(m, 3H).; LCMS m/z 331.0 (M+H).

Intermediario 347D: ácido 6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotínico

5

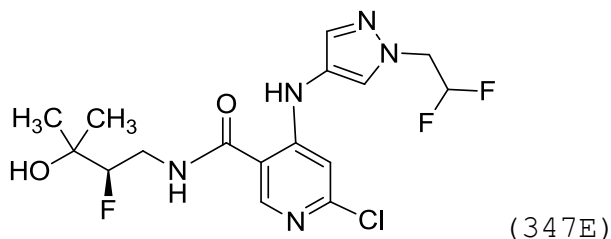


A una solución de 6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino) nicotinato de etilo (0.4 g, 1.21 mmol) en etanol (10 ml) y agua (4 ml), se agregó LiOH (0.09 g, 3.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el etanol, y el residuo se acidificó con HCl 1.5N. El sólido blanco formado se recolectó y se usó sin purificación adicional (0.35 g, 96% de rendimiento). LCMS m/z 303.0 (M+H).

15

Intermediario 347E: (R)-6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida

20



A una solución de ácido 6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotínico (0.4 g, 1.322

25

mmol) en DMF (8 ml), se agregaron HATU (0.75 g, 2 mmol), DIPEA (1.15 ml, 6.6 mmol) y (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (0.19 g, 1.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó
 5 bicarbonato de sodio, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, y luego se secaron en Na₂SO₄ anhidro. El filtrado se concentró en un líquido marrón que se purificó mediante cromatografía en columna para
 10 obtener (R)-6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (0.51 g, 95% de rendimiento). RMN-¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.95 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (d, J=0.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60-6.18 (m, 1H), 4.85
 15 (s, 1H), 4.62 (td, J=15.1, 3.8 Hz, 2H), 4.48-4.25 (m, 1H), 3.85-3.61 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 1H), 1.20-1.12 (m, 6H); LCMS m/z 406.0 (M+H).

Ejemplo 347:

A una solución de (R)-6-cloro-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (0.1 g, 0.25 mmol) y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (0.043 g, 0.3 mmol) en 1,4-dioxano se agregaron Xantphos (0.057 g, 0.1 mmol), K₂CO₃ (0.102 g, 0.74 mmol), LiCl (10.45 mg, 0.246 mmol) y ZnCl₂ (6.72 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y
 25

se agregó tris(dibenciliden)dipaladio (0.090 g, 0.1 mmol). La mezcla de reacción se purgó nuevamente con nitrógeno durante 10 minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 110 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® usando metanol y diclorometano 1:1, y se extrajo con HCl 1.5N y acetato de etilo. La capa de agua se neutralizó con carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron en Na₂SO₄, anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un sólido marrón. El producto se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxipropil)metilbutil)nicotinamida (10 mg, 8% de rendimiento). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.04 (s, 1H), 9.09-8.95 (m, 3H), 8.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.55-6.13 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.67 (td, J=15.2, 3.8 Hz, 2H), 4.52-4.30 (m, 1H), 3.89-3.66 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 1.19 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 6H). LCMS m/z 514.2 (M+H).

Los ejemplos descritos en la Tabla 13 se prepararon de acuerdo con los métodos generales para el Ejemplo 347 usando el material de inicio y la amina adecuados.

Tabla 13

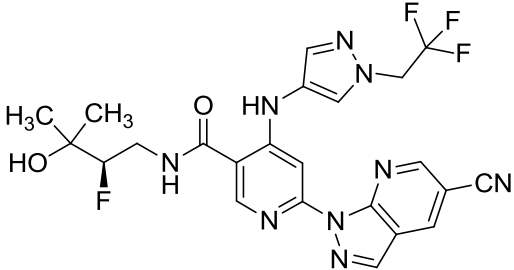
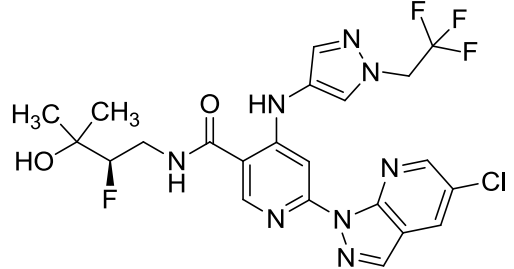
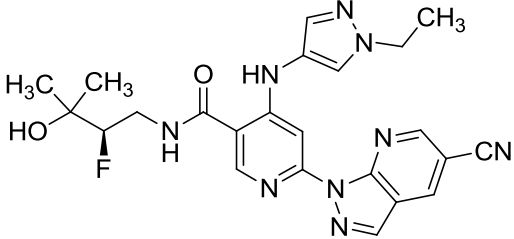
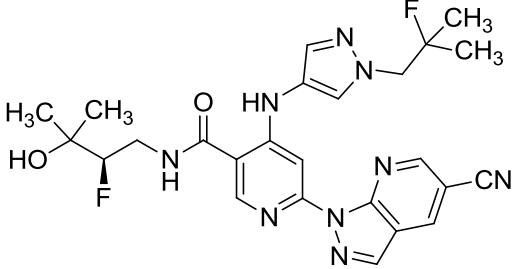
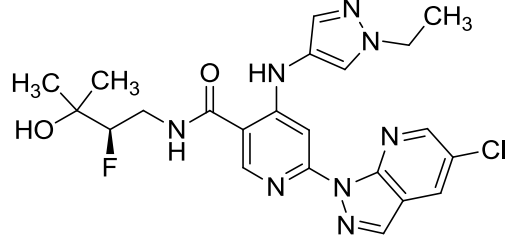
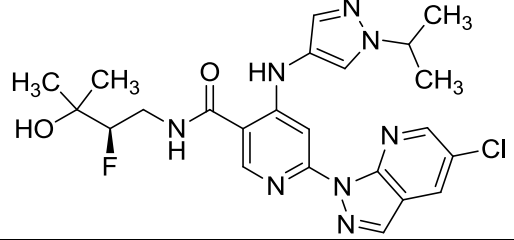
No. de ej.	Estructura	Rt de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
5	348	5.92	A	506.2
10	349	1.85	C	534.2
15	350	11.24	B	522.2
15	351	1.38	C	523.3
20	352	1.30	C	543.3

5

10

15

20

353		1.35	C	532.3
354		1.53	C	541.3
355		1.18	C	478.3
356		1.32	C	524.3
357		1.37	C	487.3
358		1.50	C	501.3

25

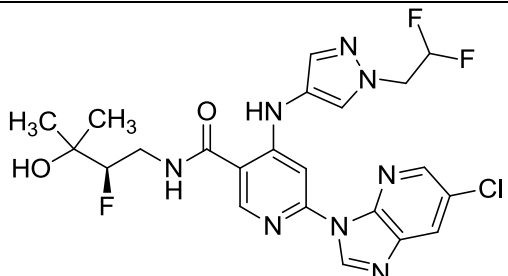
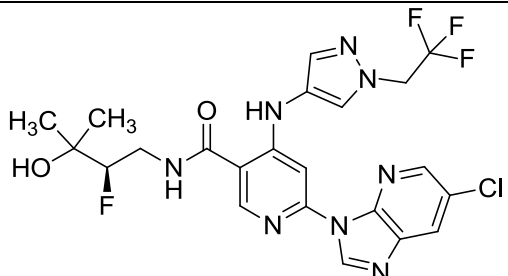
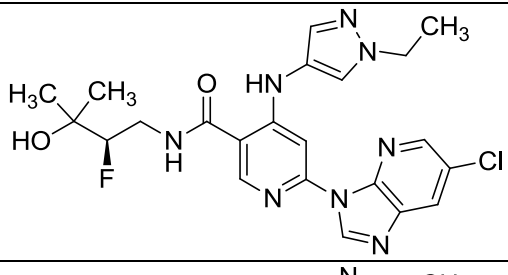
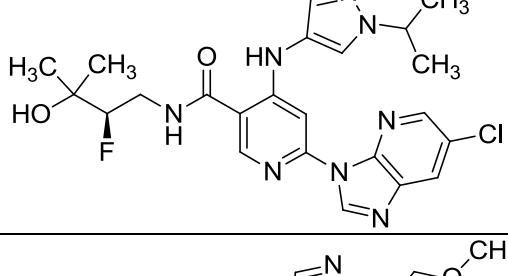
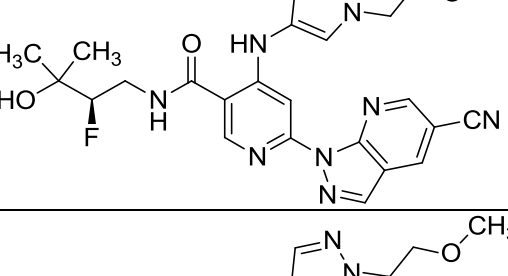
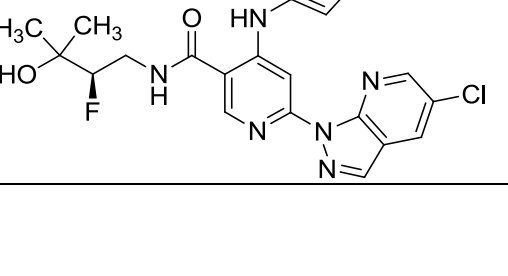
5

10

15

20

25

359		1.43	C	523.3
360		1.57	C	541.3
361		1.43	C	487.3
362		1.58	C	501.3
363		1.08	C	508.3
364		1.26	C	517.3

10

15

20

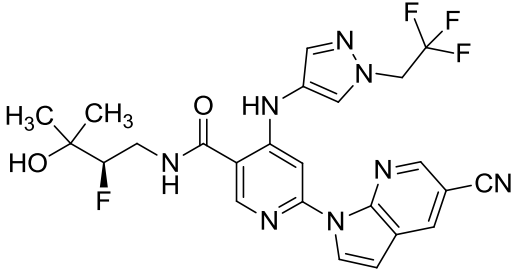
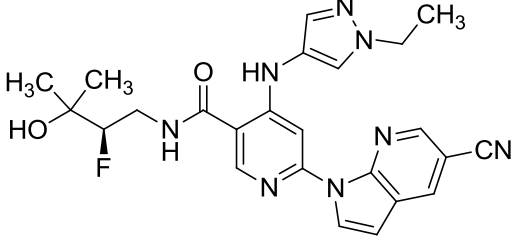
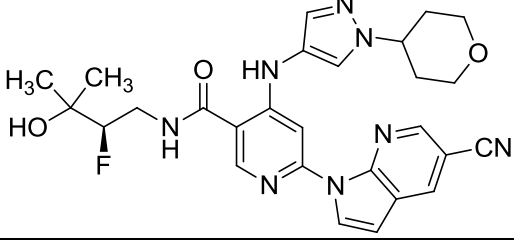
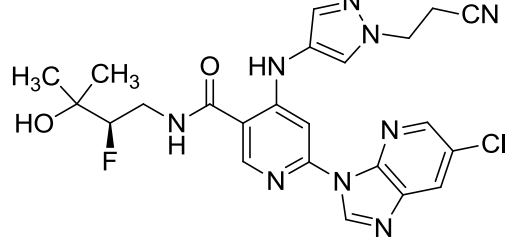
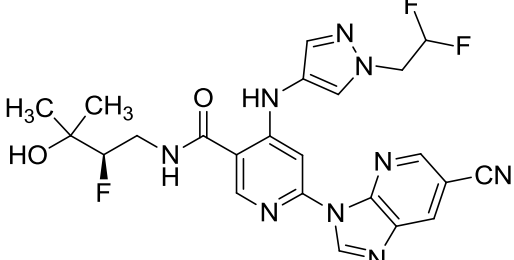
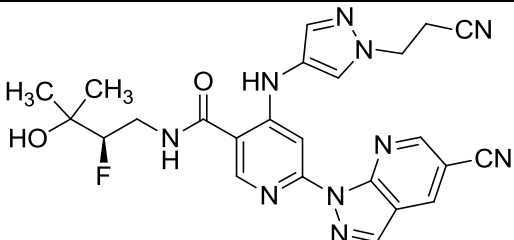
25

5

10

15

20

371		1.62	C	531.3
372		1.63	C	477.3
373		1.44	C	533.3
374		1.33	C	512.3
375		1.34	C	514.3
376		1.00	C	503.3

25

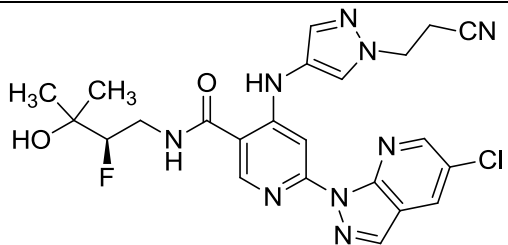
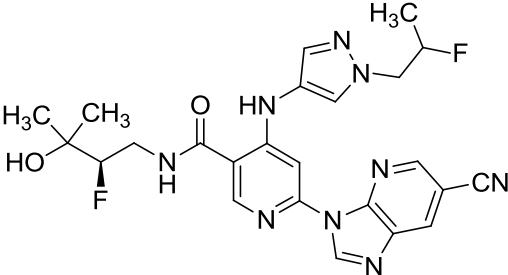
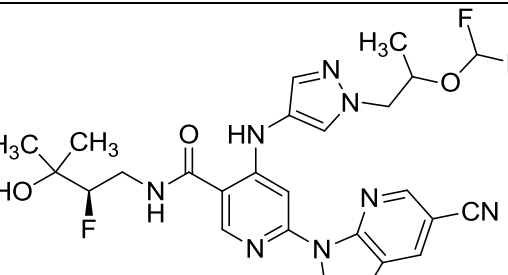
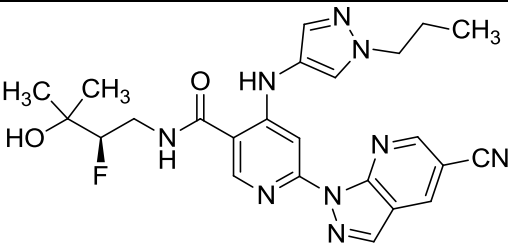
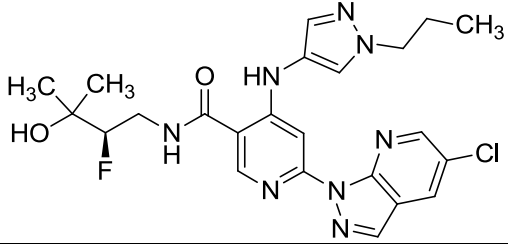
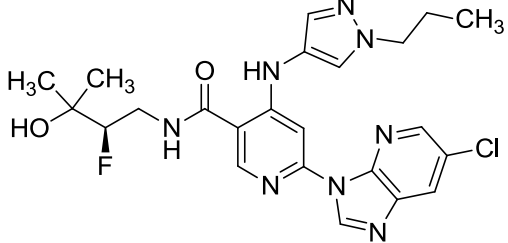
5

10

15

20

25

377		1.26	C	512.3
378	 Mezcla diastereomérica	1.35	C	510.3
379	 Mezcla diastereomérica	1.48	C	558.3
380		1.36	C	492.3
381		1.55	C	501.3
382		1.64	C	501.3

5

10

15

20

383		1.67	C	491.3
384		1.31	C	507.3
385		6.39	A	526.2 (M-H)
386		7.22	A	519.2 (M-H)
387		1.06	C	464.3
388		1.33	C	452.3

25

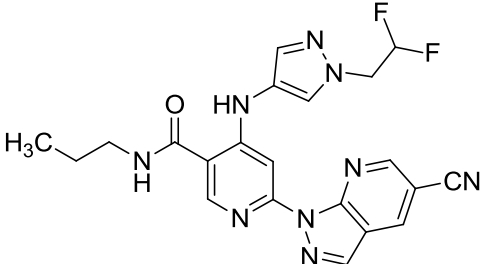
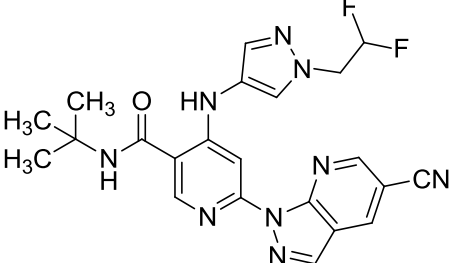
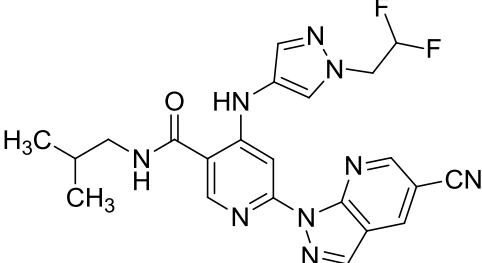
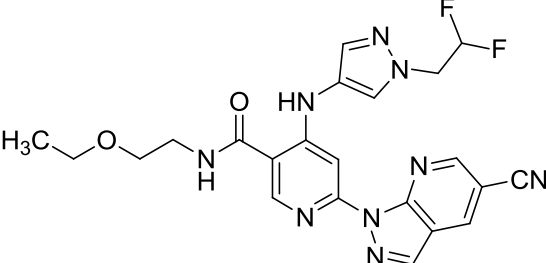
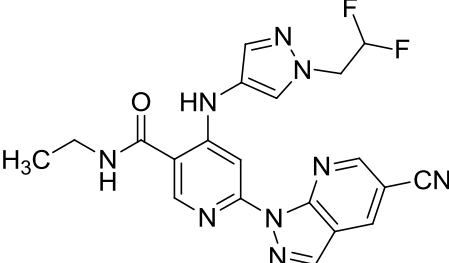
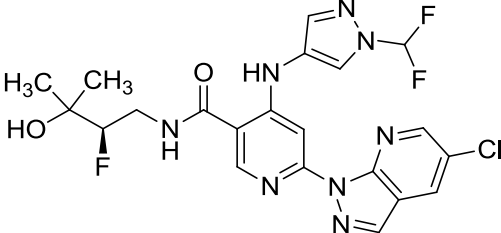
5

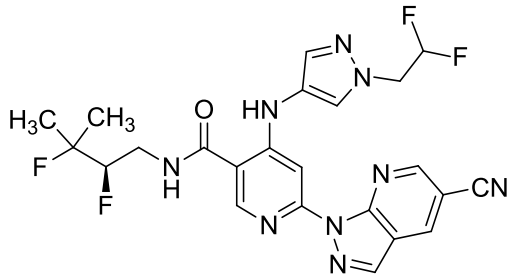
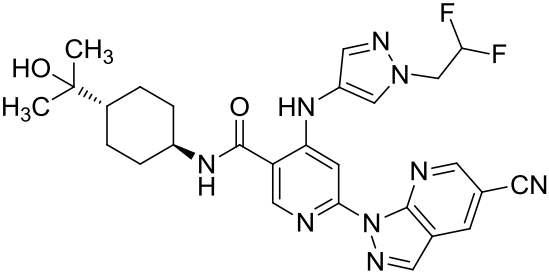
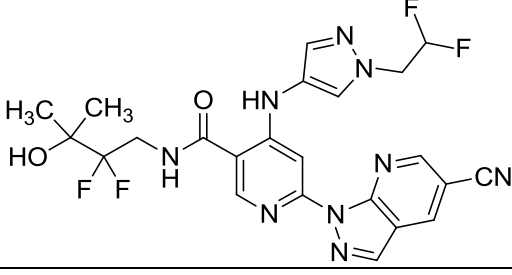
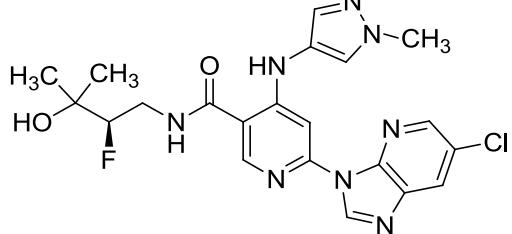
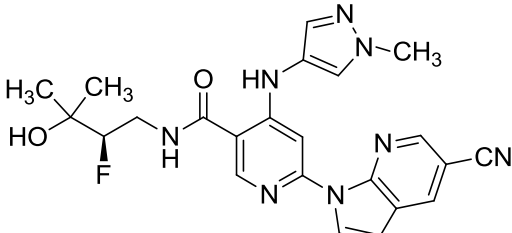
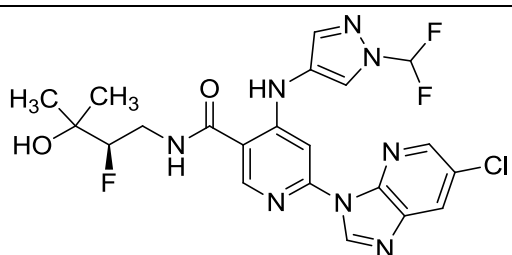
10

15

20

25

389		1.13	C	452.3
390		1.26	C	466.3
391		1.48	C	466.3
392		1.27	C	482.3
393		1.00	H	438.2
394		7.75	B	507.0 (M-H)

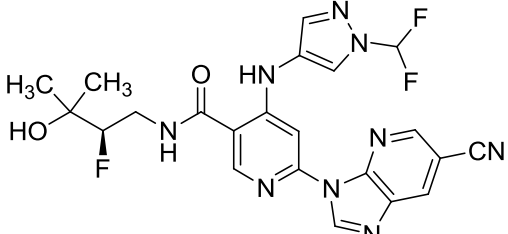
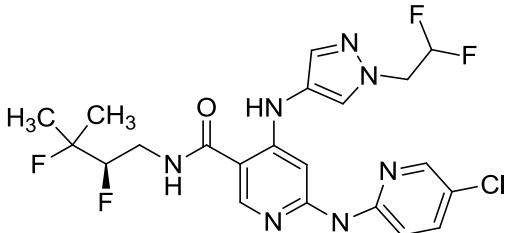
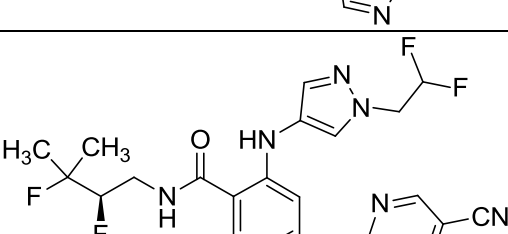
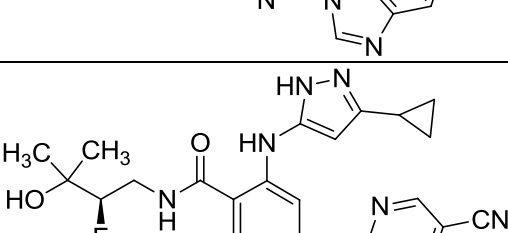
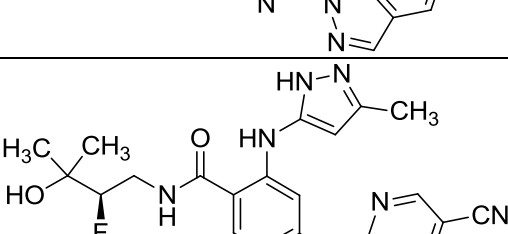
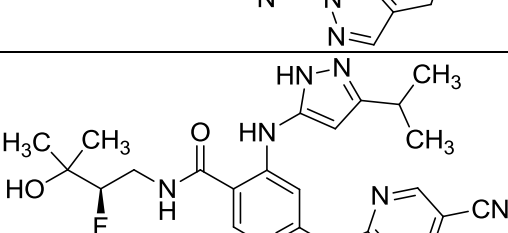
5	395		1.26	C	516.3
	396		1.36	C	550.3
	397		1.23	C	532.3
	398		1.29	C	473.3
	399		1.32	C	463.3
	400		1.66	C	509.3

5

10

15

20

401		1.43	C	500.3
402		1.80	C	525.3
403		1.63	C	516.3
404		7.10	B	490.2
405		6.37	B	464.2
406		7.43	B	490.2 (M-H)

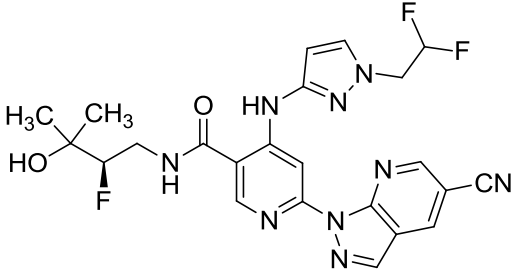
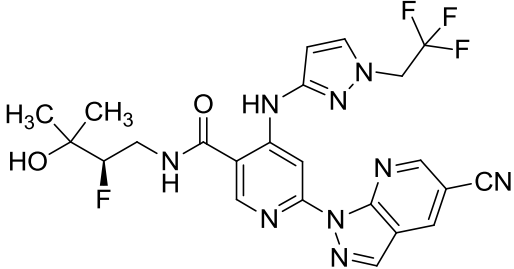
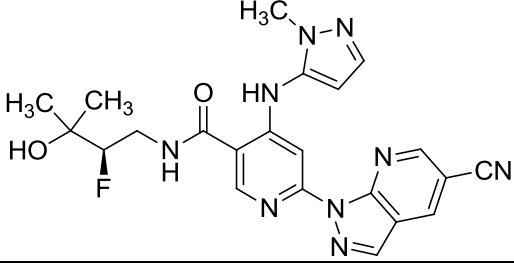
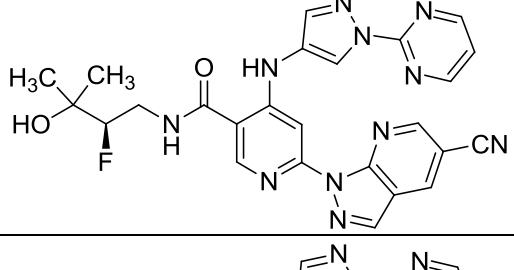
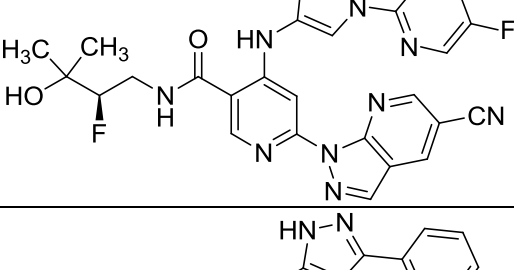
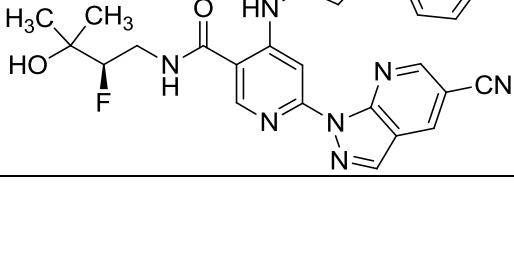
25

5

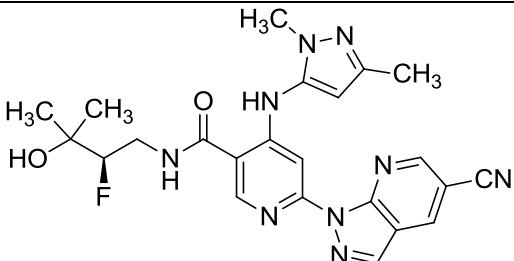
10

15

20

407		1.32	C	514.3
408		1.38	H	532.3
409		6.52	B	464.2
410		6.65	A	528.2
411		7.11	A	546.2
412		8.23	A	526.4

25

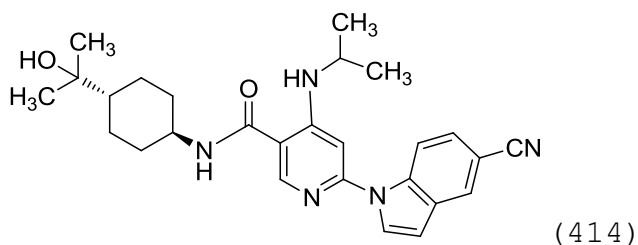
413		6.65	B	478.2
-----	---	------	---	-------

5

EJEMPLO 414

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

10



Intermediario

414A:

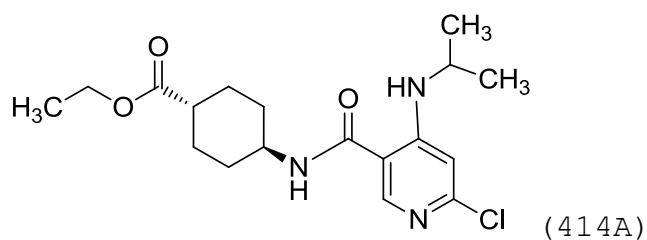
4-(6-cloro-4-

(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexancarboxilato

de

15

(1R,4R)-etilo



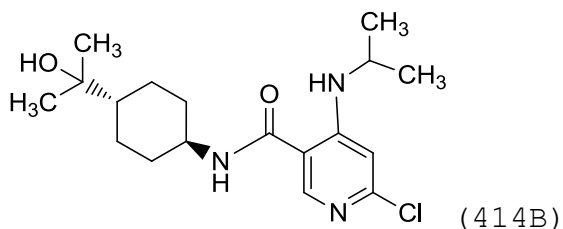
20

A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-(ciclopropilamino)nicotínico (0.4 g, 1.86 mmol) en DMF (5 ml), se agregaron HATU (1.06 g, 2.8 mmol), DIPEA (0.74 ml, 9.3 mmol) y (1R,4R)4-amino-1-metilciclohexanol (0.38 g, 2.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó bicarbonato de sodio y la mezcla

25

de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera luego se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Los extractos se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)-ciclohexancarboxilato de (1R,4R)-etilo (0.6 g, 88% de rendimiento). Este producto se usó directamente en la siguiente etapa.

10 Intermediario 414B: 6-cloro-N-((1R,4R)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida



15

A una solución de 4-(6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexancarboxilato de (1R,4R)-etilo (0.3 g, 0.816 mmol) en THF (8 ml) se agregó MeMgBr (0.816 ml, 2.45 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregó bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, y luego se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Los extractos se filtraron y se concentraron para obtener el producto

20

25

crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-cloro-N-((1R,4R)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (0.26 g, 90% de rendimiento). LCMS m/z / 354.4 (M+H).

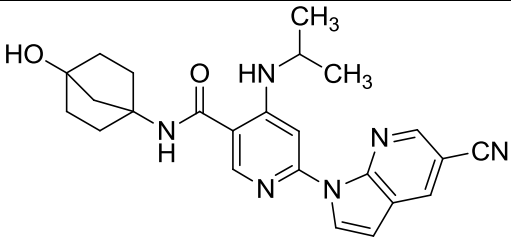
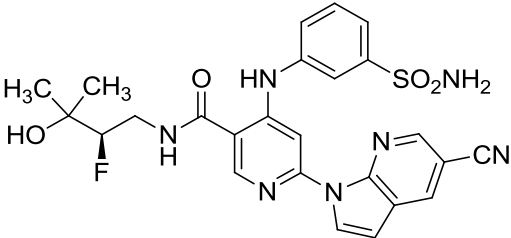
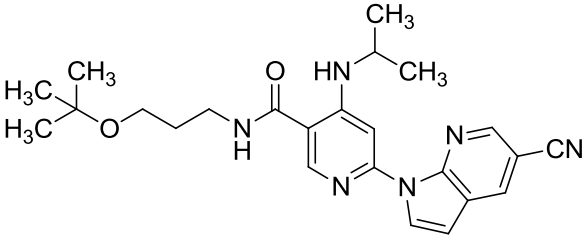
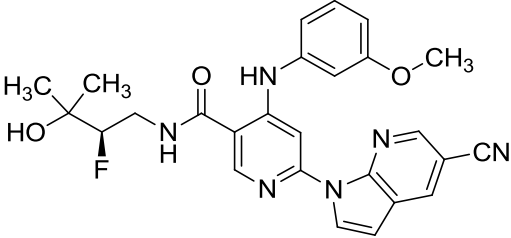
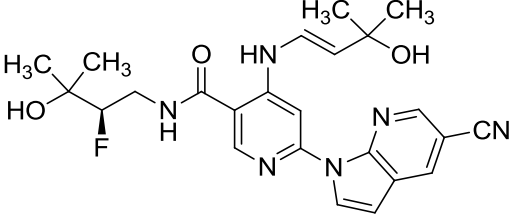
5 Ejemplo 414:

Una solución de 6-cloro-N-((1R,4R)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (100 mg, 0.283 mmol), 1H-indol-5-carbonitrilo (60.3 mg, 0.424 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se purgó con nitrógeno durante 2 min. Se agregaron Xantphos (65.4 mg, 0.113 mmol), Cs₂CO₃ (368 mg, 1.130 mmol) y Pd₂(dba)₃ (104 mg, 0.113 mmol), y el recipiente se purgó con nitrógeno durante 5 min. La reacción se selló y se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió, se concentró y se disolvió en 10 % MeOH/CHCl₃. El material se filtró a través de CELITE® y se concentró. El producto se purificó mediante tlc preparativa (50% EtOAc:PE) para obtener el producto deseado (20 mg, 14% de rendimiento). rt de HPLC 9.33 min, condiciones B; LCMS m/z 458.2 (M+H); RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.64-8.47 (m, 3H), 8.29 (d, J =7.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J =3.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J =1.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J =8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.91-6.81 (m, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.96 (d, J =7.5 Hz, 1H), 3.76-3.62 (m, 1H), 1.96-1.79 (m, 4H), 1.40-1.01 (m, 17H).

Los ejemplos en la Tabla 14 se prepararon de acuerdo con los métodos generales para el Ejemplo 414 usando

el material de inicio y la amina adecuados.

TABLA 14

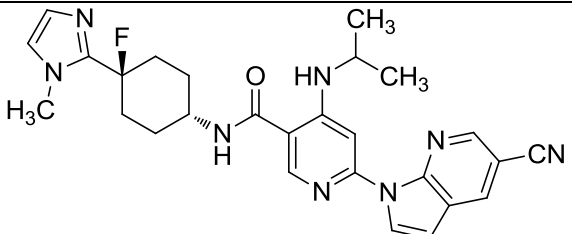
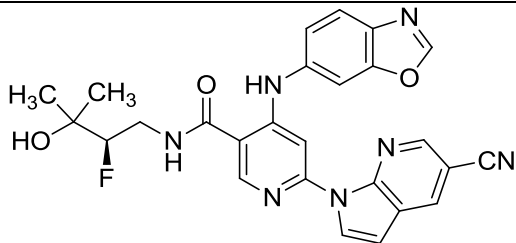
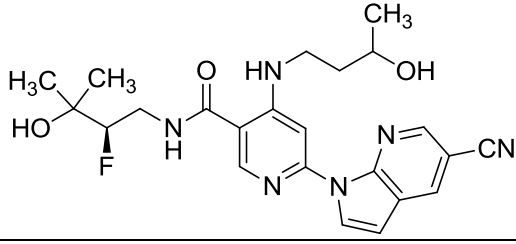
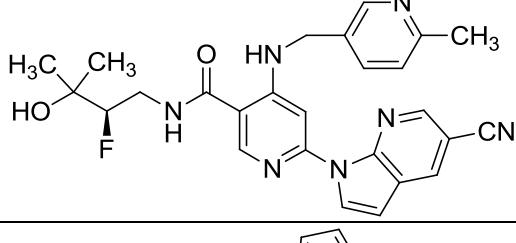
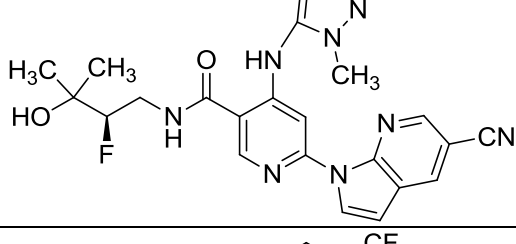
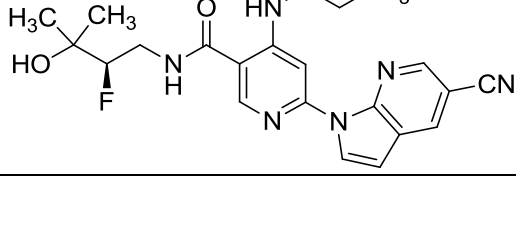
No. de ej.	Estructura	Rt de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
5 415		1.78	E	431.2
10 416		1.51	E	538.1
15 417		2.29	E	435.4
418		1.85	E	489.3
20 419		1.59	C	467.0

5

10

15

20

420		1.29	F	501.3
421		1.69	E	500.2
422		1.30	C	455.0
423		1.35	C	489.0
424		1.39	C	463.0
425		1.45	D	479.0

25

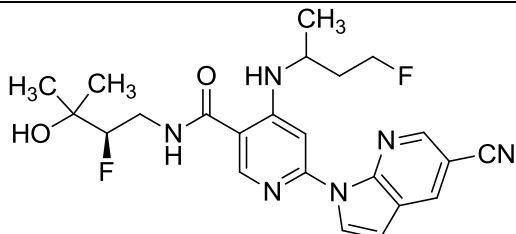
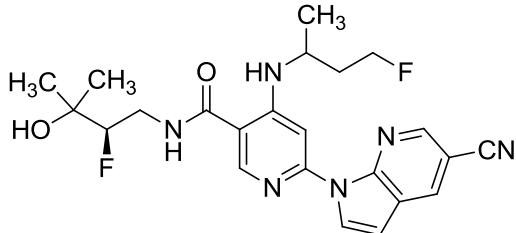
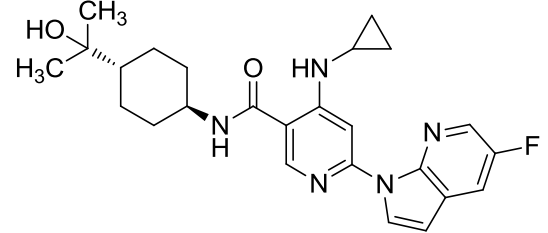
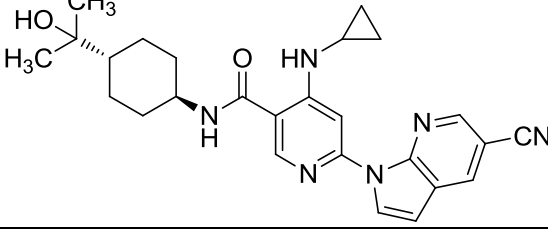
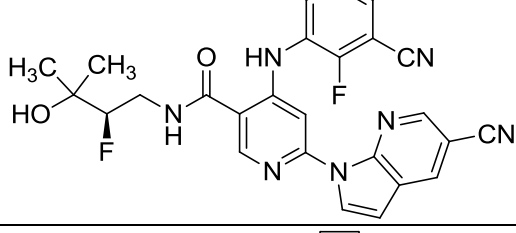
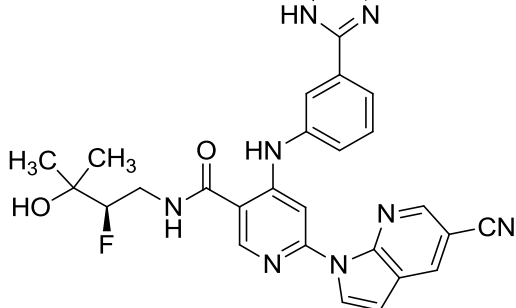
5

10

15

20

25

426	 Diastereómero 1	8.29	A	457.2
427	 Diastereómero 2	8.30	A	457.2
428		2.06	C	452.2
429		1.87	C	459.2
430		10.11	B	502.2
431		1.16	F	525.3

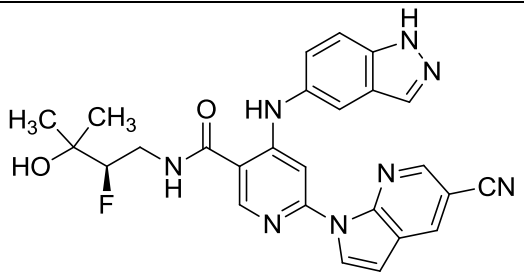
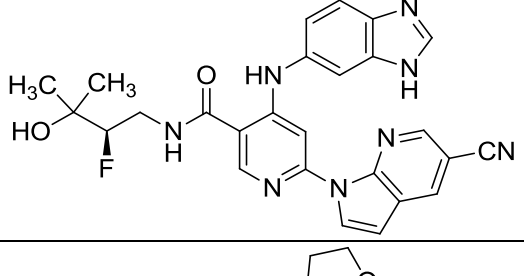
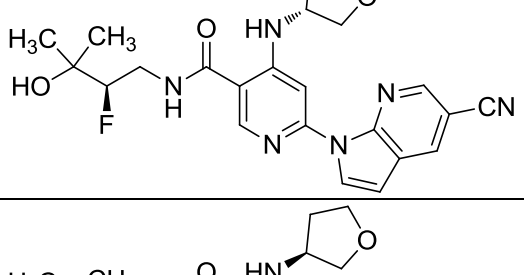
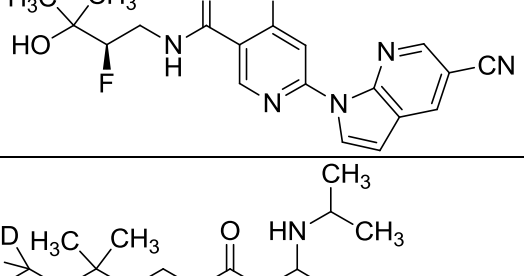
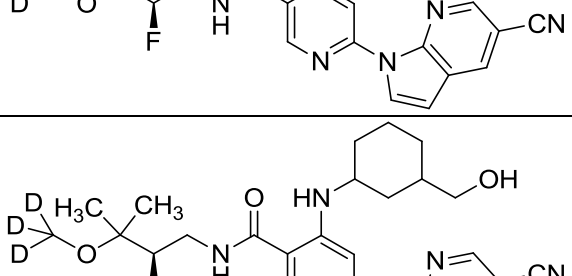
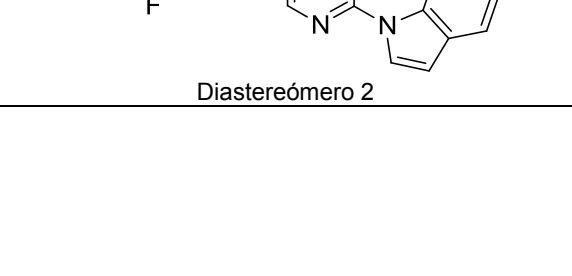
5	432		1.11	D	470.2
	433		1.95	E	555.4
	434		2.01	E	439.3
	435		7.51	A	514.2
	436		1.27	F	500.2
20	437		1.4	E	439.3

5

10

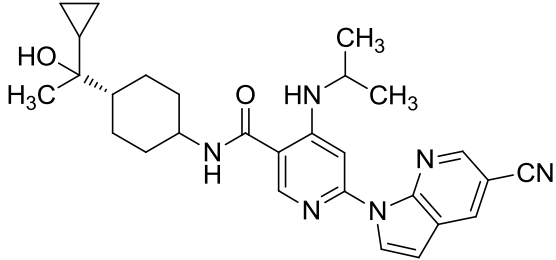
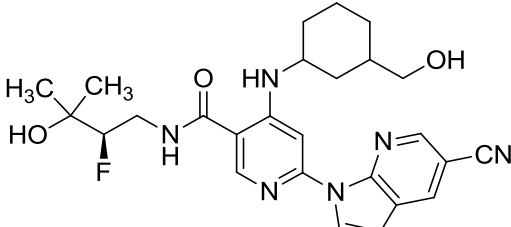
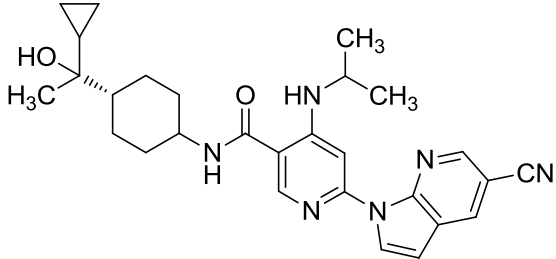
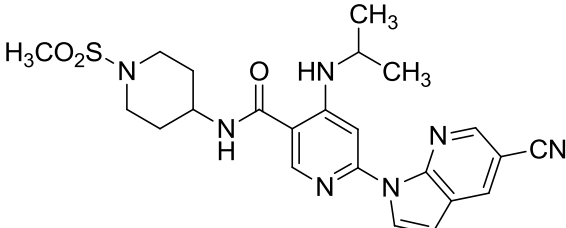
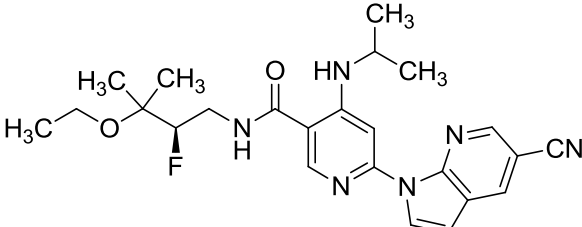
15

20

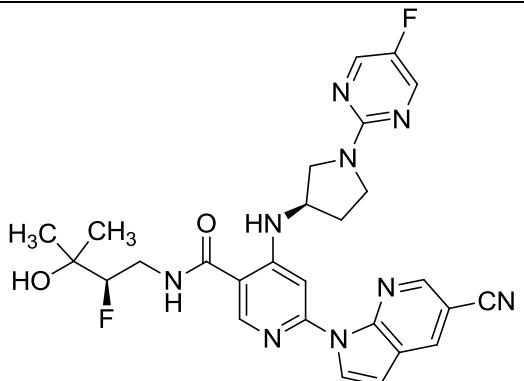
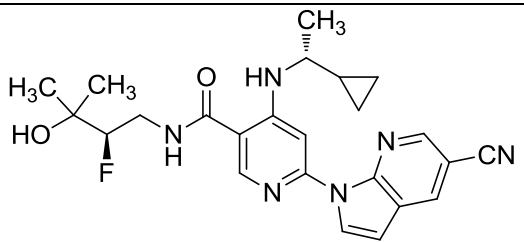
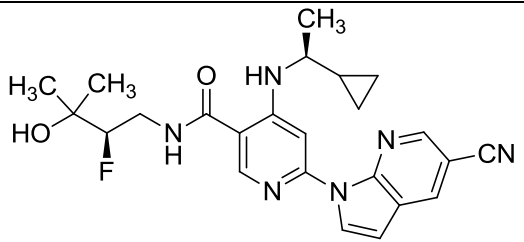
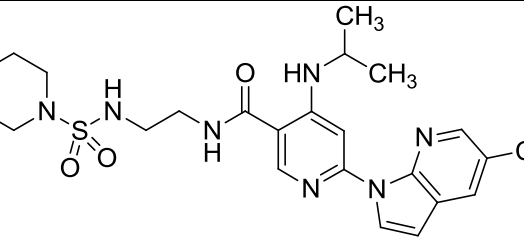
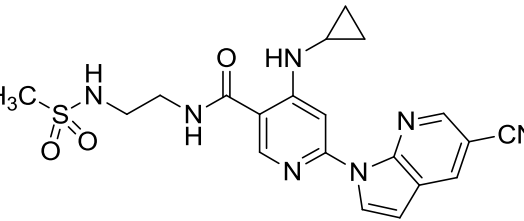
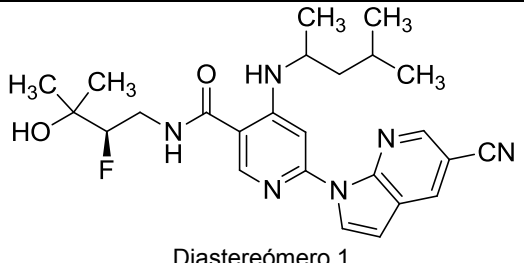
438		1.37	F	499.3
439		1.22	F	499.3
440		1.42	E	453.3
441		1.42	E	453.3
442		1.99	E	442.3
443	 Diastereómero 2	1.51	C	495.2

25

5

444	 Enantiómero 1	2.07	C	487.2
445	 Diastereómero 1	1.51	C	495.2
446	 Enantiómero 2	2.13	C	487.2
447		1.78	E	482.3
448		2.22	E	453.4

25

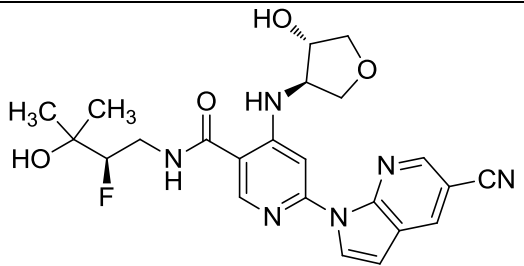
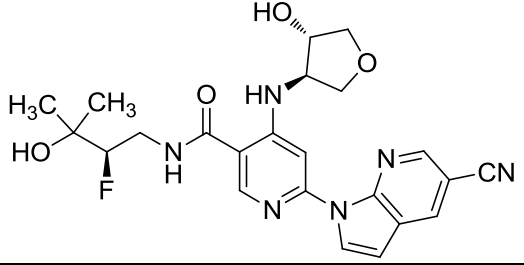
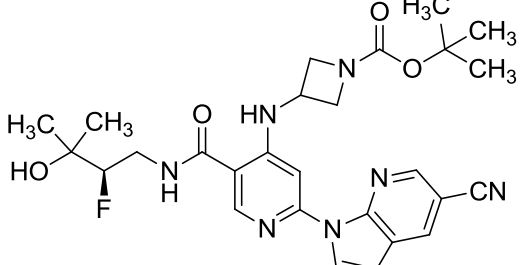
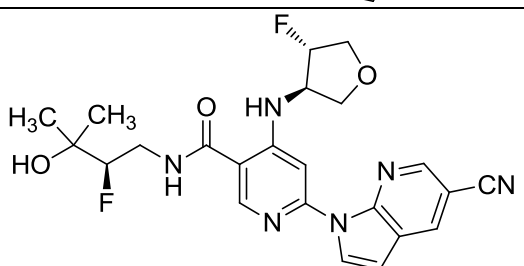
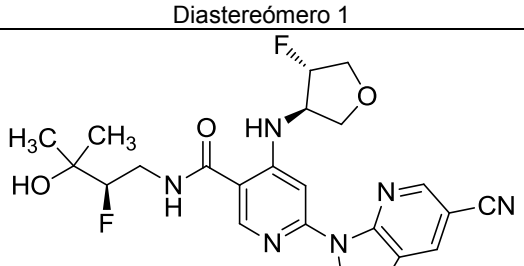
449		1.55	D	548.2
450		1.93	E	451.3
451		1.87	E	451.3
452		7.91	A	513.2
453		7.57	A	440.2
454	 Diastereómero 1	10.47	A	467.2

5

10

15

20

455		11.45	B	469.2
456		11.44	B	469.2
457		1.63	D	538.2
458	 Diastereómero 1	8.26	B	471.2
459	 Diastereómero 2	8.25	B	471.2

25

5

460	Mezcla diastereomérica	10.84	A	489.2
461	Diastereómero 1	6.47	B	455.2
462	Diastereómero 2	6.47	B	455.2
463		1.43	F	544.3
464		2.14	E	542.3

25

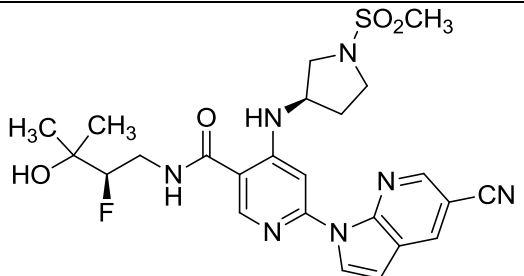
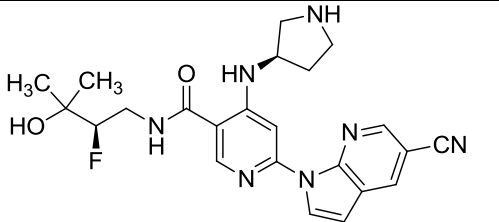
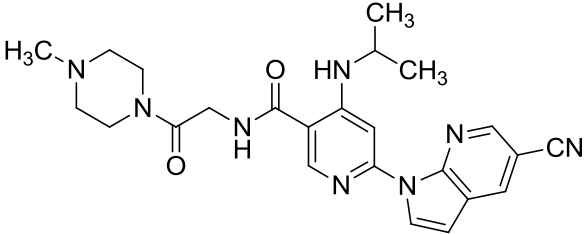
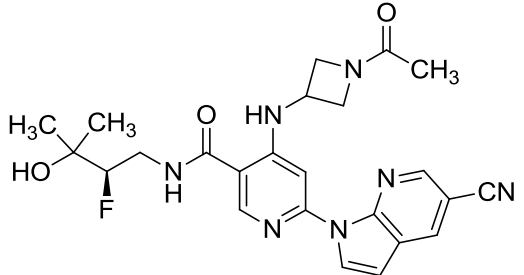
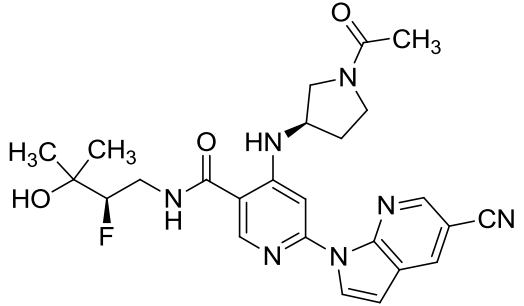
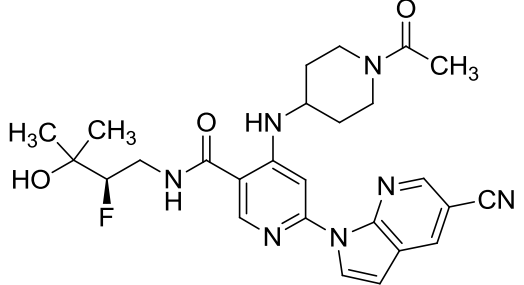
5

10

15

20

25

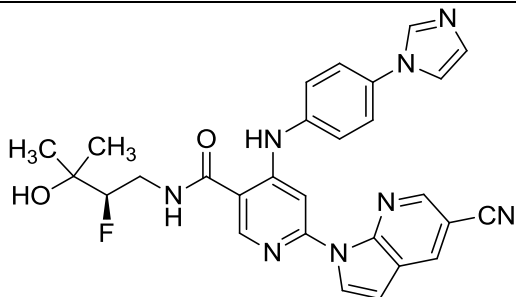
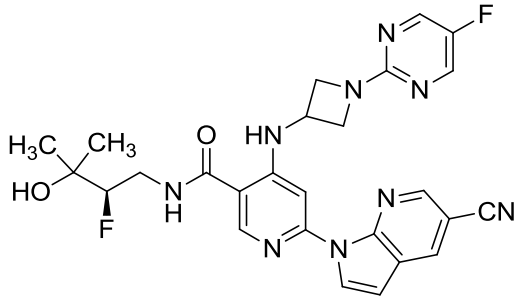
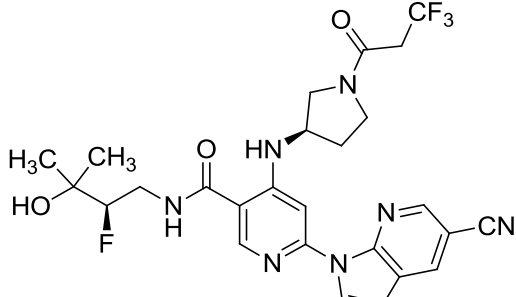
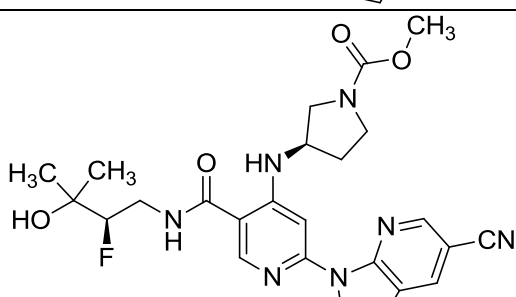
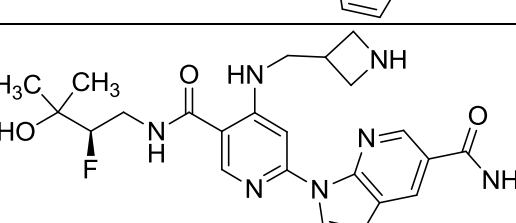
465		1.15	D	530.0
466		0.83	D	452.0
467		1.49	C	461.2
468		1.03	D	480.0
469		1.00	D	494.2
470		1.31	E	508.3

5

10

15

20

471		1.49	E	525.3
472		1.38	D	534.2
473		1.23	D	562.0
474		1.18	D	510.0
475		0.92	D	488.2 (M+H ₂ O)

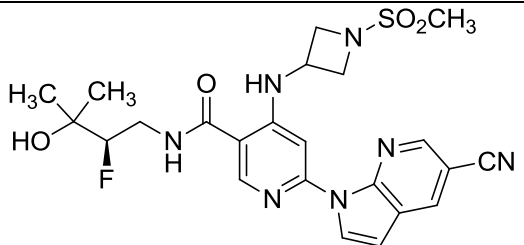
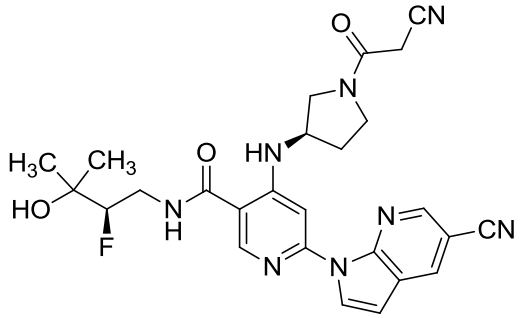
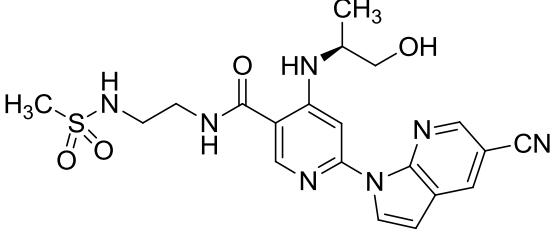
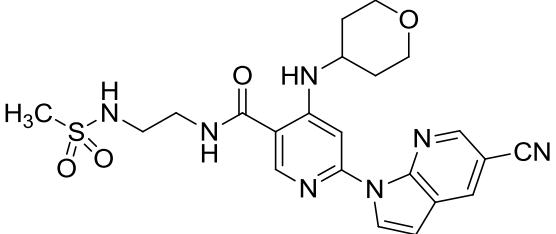
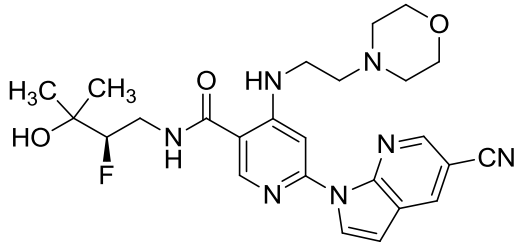
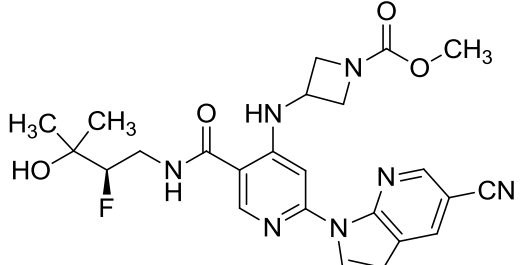
25

5

10

15

20

476		1.28	C	516.0
477		1.21	C	519.0
478		10.77	A	458.2
479		6.84	A	484.2
480		1.35	E	496.3
481		1.21	D	496.0

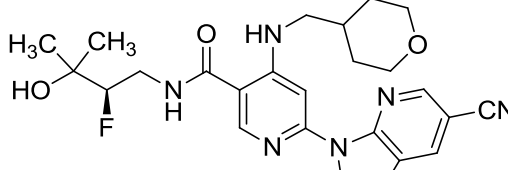
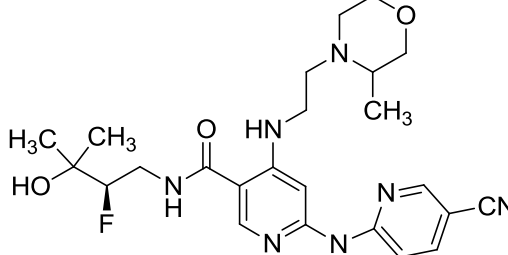
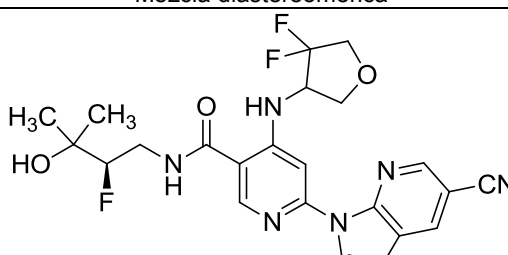
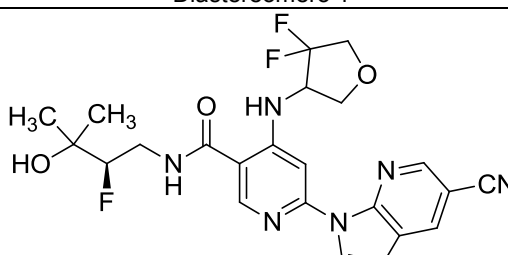
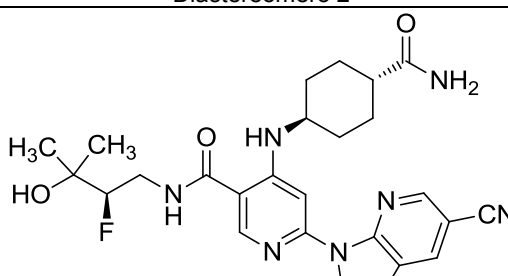
25

5

10

15

20

482		1.61	E	481.3
483	 Mezcla diastereomérica	1.61	E	510.3
484	 Diastereómero 1	9.55	A	489.2
485	 Diastereómero 2	9.55	A	489.2
486		1.17	C	508.2

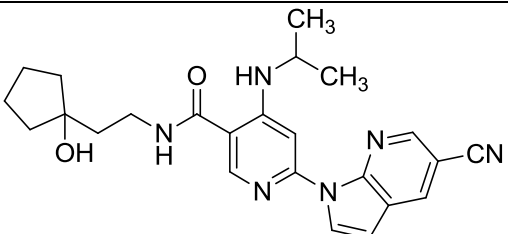
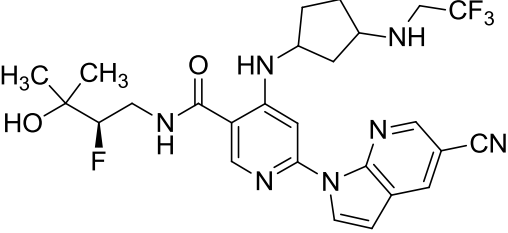
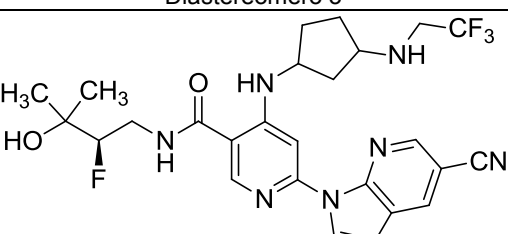
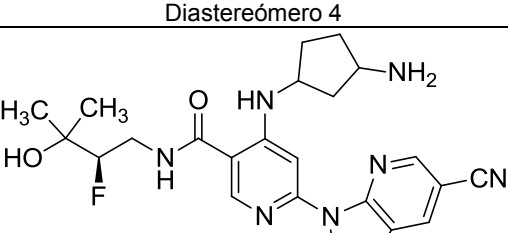
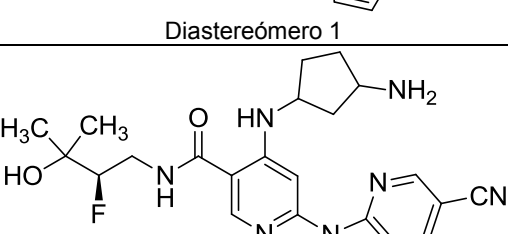
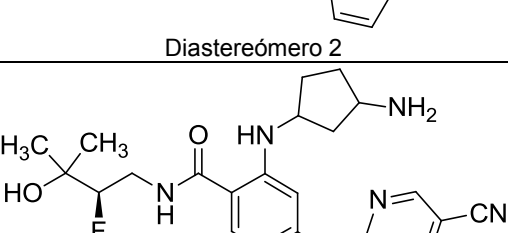
25

5

10

15

20

487		2.00	E	433.3
488	 Diastereómero 3	5.84	A	548.2
489	 Diastereómero 4	5.84	A	548.2
490	 Diastereómero 1	6.28	B	467.2
491	 Diastereómero 2	6.28	B	467.2
492	 Diastereómero 3	6.55	B	467.2

25

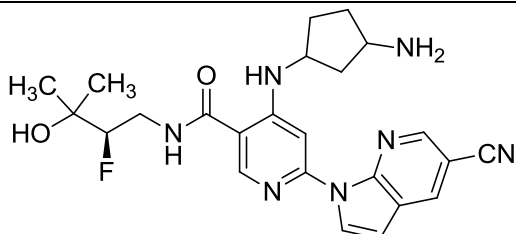
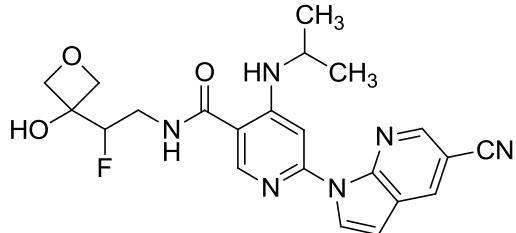
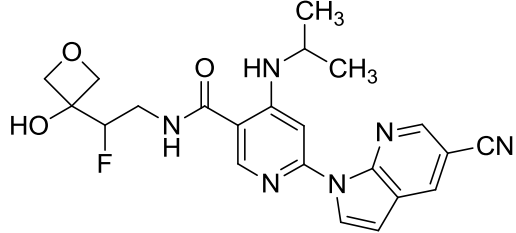
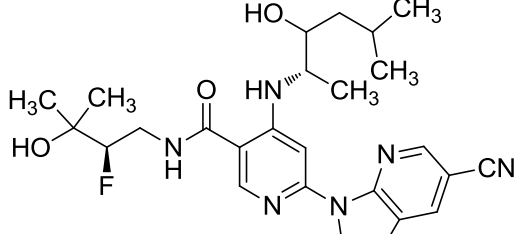
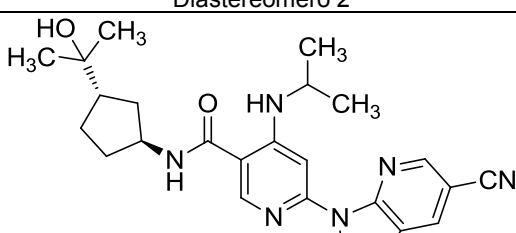
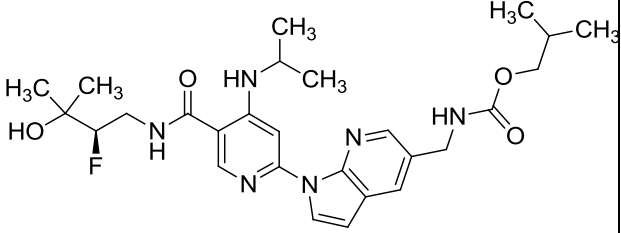
5

10

15

20

25

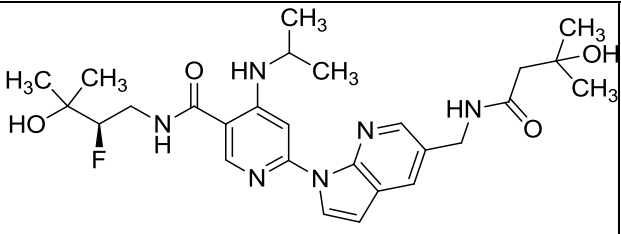
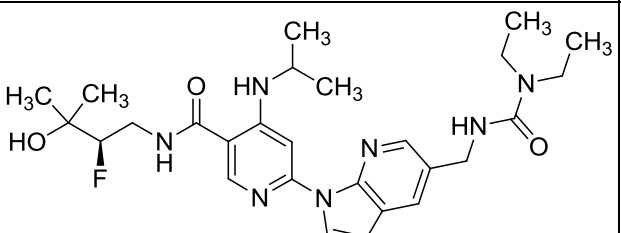
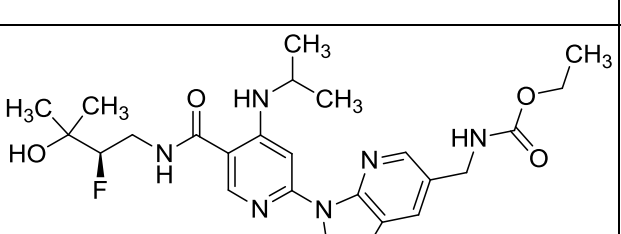
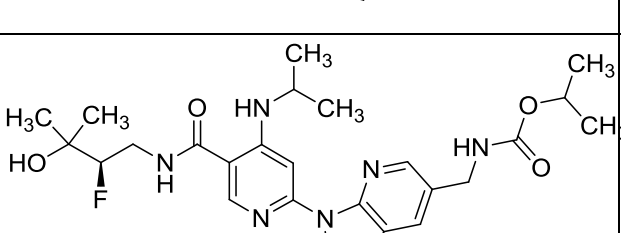
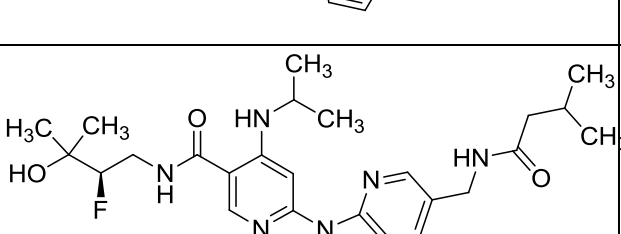
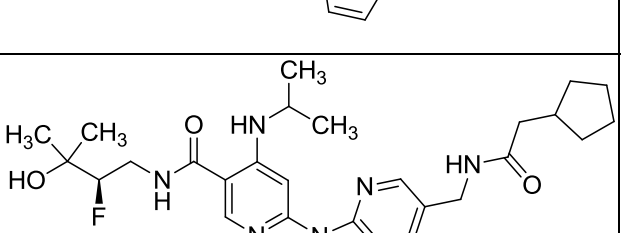
493	 Diastereómero 4	6.53	B	467.2
494	 Enantiómero 1	1.65	E	439.2
495	 Enantiómero 2	1.65	E	439.2
496	 Diastereómero 2	8.41	A	497.4
497		1.88	E	447.3
498		2.02	E	529.4

5

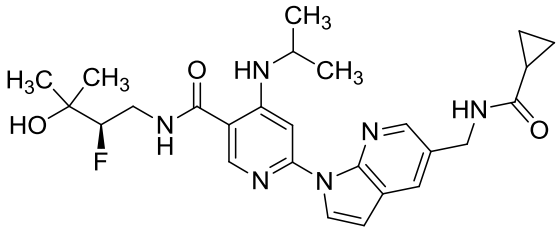
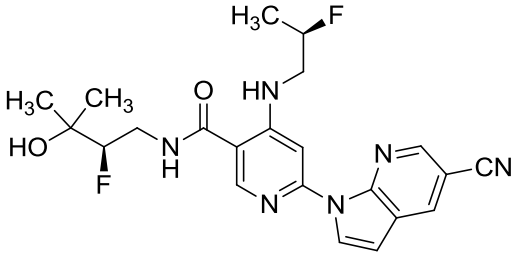
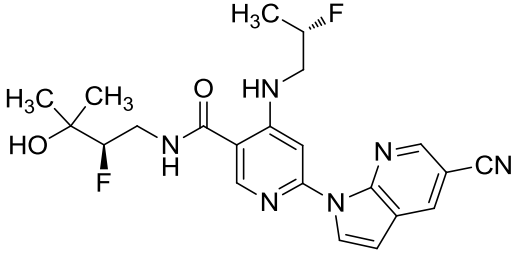
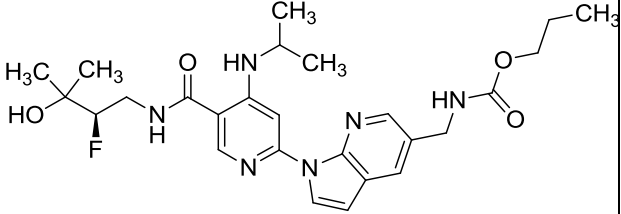
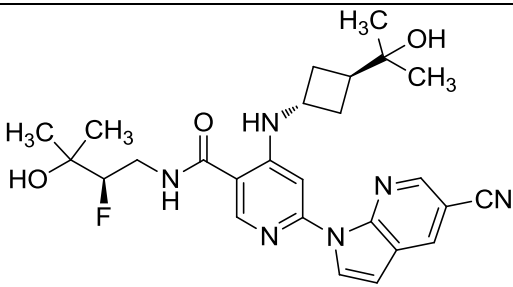
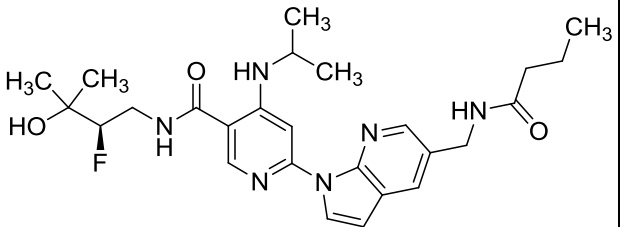
10

15

20

499		1.50	E	529.4
500		1.55	E	528.4
501		1.76	E	501.3
502		1.74	E	515.3
503		1.27	F	513.3
504		1.75	E	539.3

25

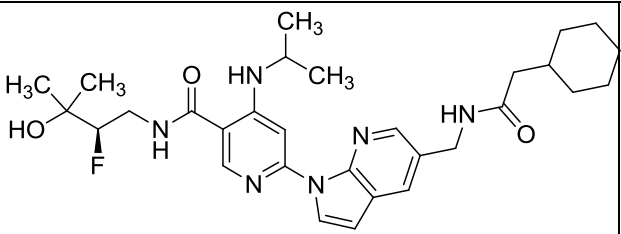
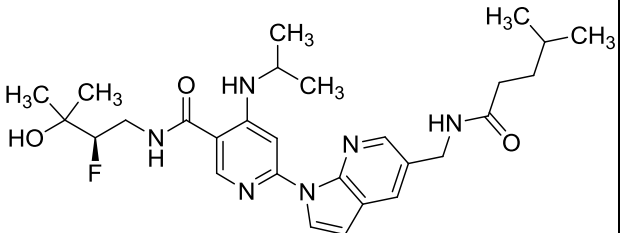
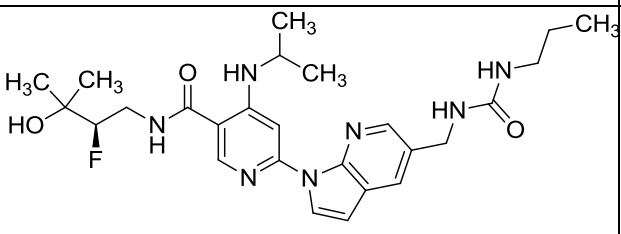
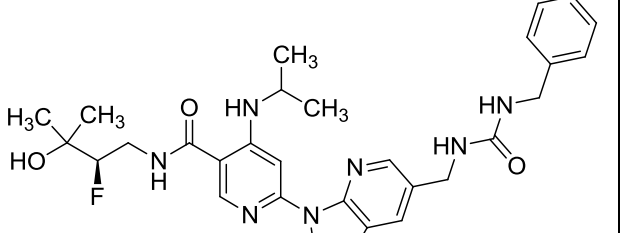
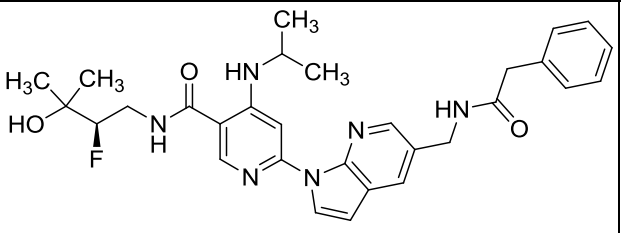
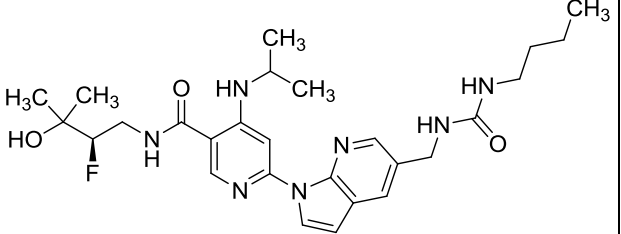
5	505		1.15	F	497.3
	506		1.56	E	443.2
	507		1.57	E	443.3
	508		1.89	E	515.4
	509		1.53	E	495.3
	510		1.65	E	499.4

5

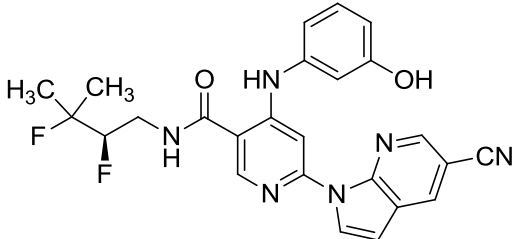
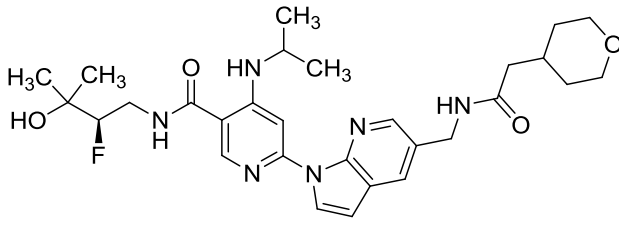
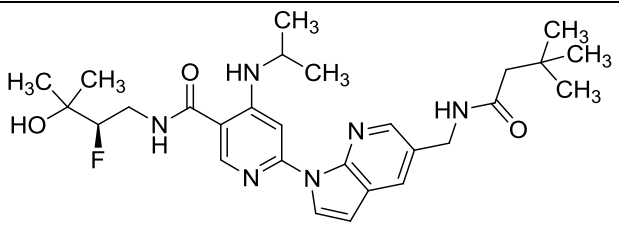
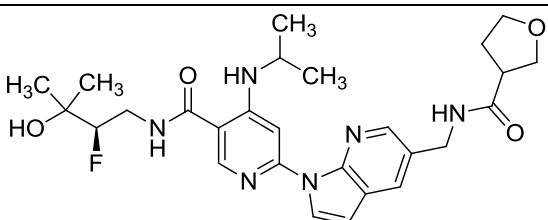
10

15

20

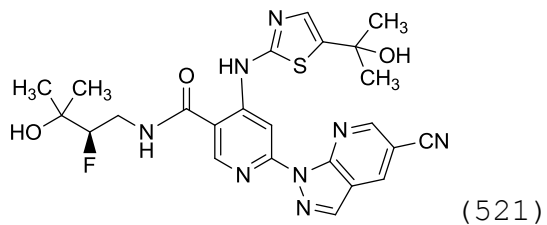
511		2.00	E	553.4
512		1.88	E	527.3
513		1.60	E	514.3
514		1.74	E	562.4
515		1.79	E	547.4
516		1.71	E	528.4

25

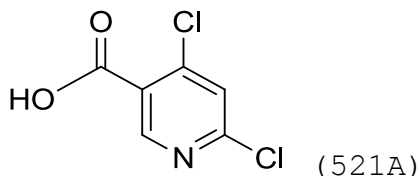
5	517		1.84	E	477.2
10	518		1.57	E	555.4
15	519		1.75	E	527.3
	520		1.48	E	527.3

EJEMPLO 521

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

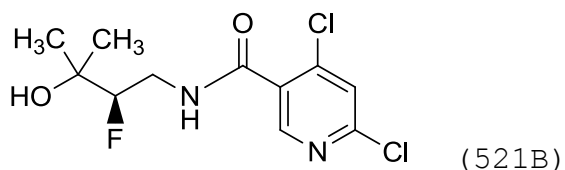


Intermediario 521A: ácido 4,6-dicloronicotínico



A una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (8
 5 g, 36.4 mmol) en THF (50 ml), etanol (25 ml) y agua (25 ml)
 se agregó LiOH (2.61 g, 109 mmol). La mezcla se agitó a 25
 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para
 retirar el solvente. El residuo se disolvió en agua y se
 acidificó a pH con HCl 1.5 N. El sólido precipitado se
 10 filtró y se lavó con agua (2 x 30 ml). El sólido se secó
 para obtener ácido 4,6-dicloronicotínico (6.5 g, 83% de
 rendimiento). LCMS 194.1 (M+2); RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ
 8.80 (s, 1H), 7.93 (s, 1H).

Intermediario 521B: (R)-4,6-dicloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-
 15 metilbutil)nicotinamida

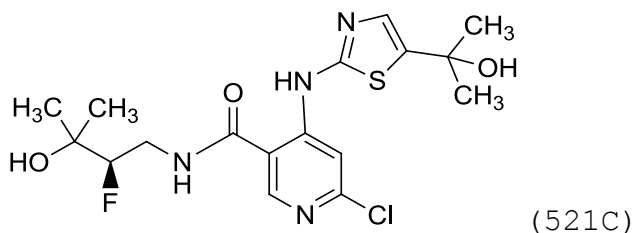


A una solución de ácido 4,6-dicloronicotínico (5 g,
 20 26.0 mmol) en diclorometano (30 ml) se agregaron (R)-4-amino-
 3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (3.16 g, 26.0 mmol) y TEA (18.15
 ml, 130 mmol) a 0 °C con la adición de anhídrido cíclico del
 ácido 1-propanfosfónico (50% en acetato de etilo) (24.86 g,
 78 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se

agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó luego con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con solución de agua y salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante
 5 cromatografía en columna (40% EtOAc/éter de petróleo) para obtener (R)-4,6-dicloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (3.6 g, 46% de rendimiento). RMN-¹H (400MHz, DMSO) δ = 8.98-8.81 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H),
 10 3.89-3.66 (m, 2H), 1.17 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 9H); LCMS 297.2 (M+2).

Intermediario 521C: (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((5-(2-hidroxipropan-2-il)thiazol-2-il)amino)nicotinamida

15



A una solución de (R)-4,6-dicloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (1 g, 3.39 mmol) en DMF (15
 20 ml) se agregaron 2-(2-aminotiazol-5-il)propan-2-ol (0.643 g, 4.07 mmol) y Cs₂CO₃ (2.208 g, 6.78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se dividió en EtOAc y agua. Las capas se
 25 separaron, la capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se

filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-2-il)amino)nicotinamida (0.45 g, 31% de
 5 rendimiento). LCMS 417.0 (M+H).

Ejemplo 521:

A una solución de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-2-il)amino)nicotinamida (0.1 g, 0.240 mmol) en 1,4-dioxano (10
 10 ml) se agregaron 3a,7a-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (0.035 g, 0.240 mmol) y Xantphos (0.056 g, 0.096 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min. Se agregaron K₂CO₃ (0.133 g, 0.959 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0.088 g, 0.096 mmol). La mezcla se desgasificó durante 15 min y luego se calentó a
 15 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de CELITE® y se concentró para eliminar el solvente. El material crudo se purificó a través de combiflash (gel de sílice) y luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-
 20 b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-2-il)amino)nicotinamida (8 mg, 6% de rendimiento) como un sólido blanco. rt de HPLC 7.10, Condiciones B; LCMS 525.2 (M+H); RMN-¹H (400MHz, DMSO) δ = 12.10-11.80 (m, 1H), 9.29-9.14 (m, 1H), 9.11-9.06 (m, 1H),
 25 9.06-9.02 (m, 1H), 8.92-8.87 (m, 1H), 8.73-8.68 (m, 1H),

7.66–7.62 (m, 1H), 7.32–7.19 (m, 1H), 7.08–6.94 (m, 1H), 5.64–5.52 (m, 1H), 4.92–4.85 (m, 1H), 4.54–4.32 (m, 1H), 3.93–3.72 (m, 1H), 3.57–3.42 (m, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.24–1.16 (m, 6H).

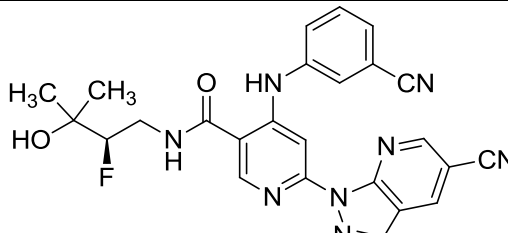
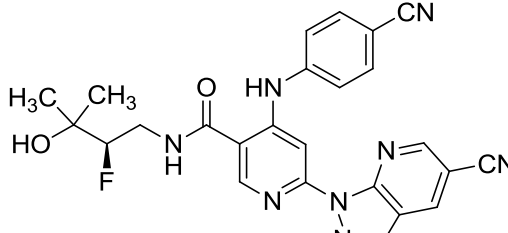
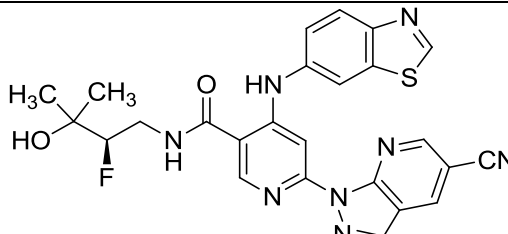
5 Los ejemplos en la Tabla 15 se prepararon de acuerdo con los métodos generales para el Ejemplo 521 usando el material de inicio y la amina adecuados.

10

Tabla 15

15

20

N.º de ej.	Estructura	Rt de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
522		1.5	E	485.3
523		8.57	A	483.2
524		1.31	E	517.2

25

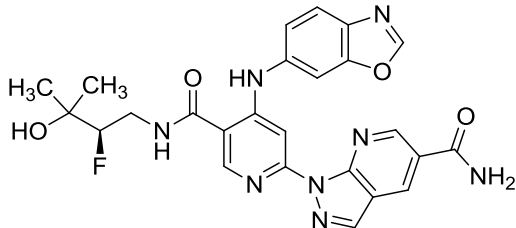
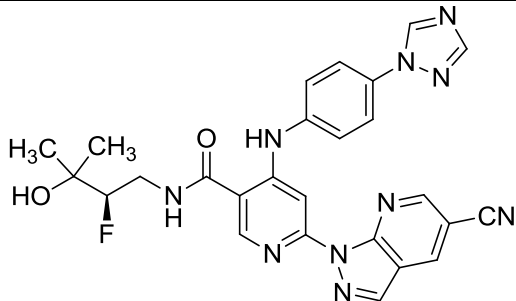
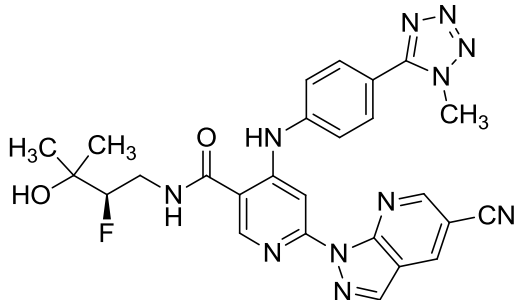
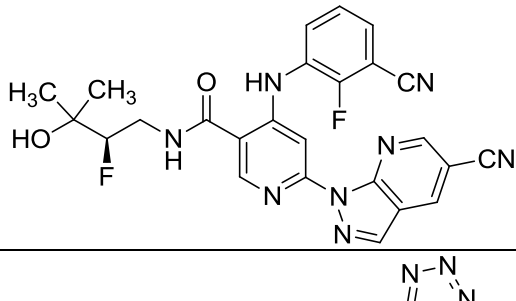
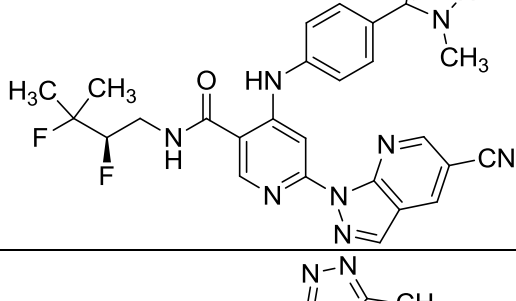
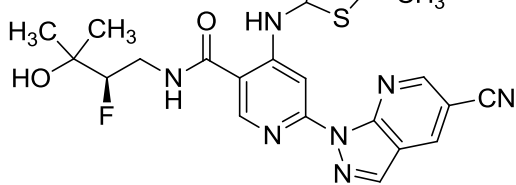
5

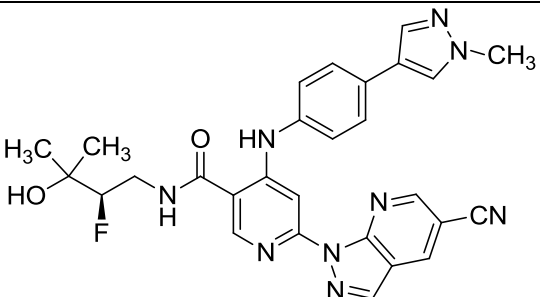
10

15

20

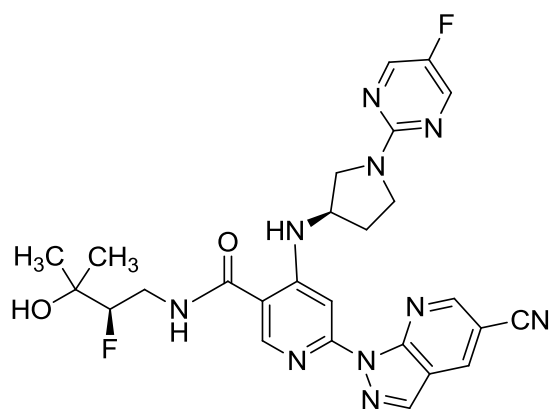
25

525		1.05	E	519.3
526		1.24	E	527.3
527		1.26	E	542.3
528		8.71	A	503.2
529		1.51	E	544.2
530		7.28	A	482.2

531		7.17	A	540.2
-----	---	------	---	-------

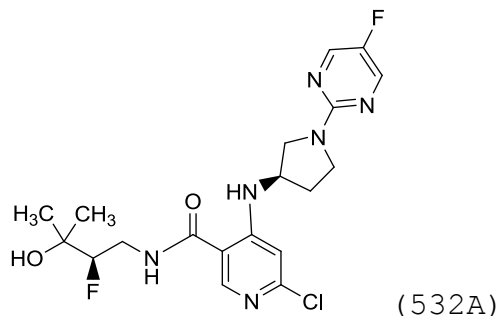
EJEMPLO 532

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



(532)

Intermediario 532A: 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida



5

10

15

A una solución agitada de (R)-4,6-dicloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (300 mg, 1.02 mmol) en DMA (5 ml) se agregaron (R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)pirrolidin-3-amina (222 mg, 1.22 mmol) y DIPEA (0.178 ml, 1.02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se dividió en EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida cruda (200 mg, 45% de rendimiento). LCMS 441.4 (M+H).

Ejemplo 532:

20

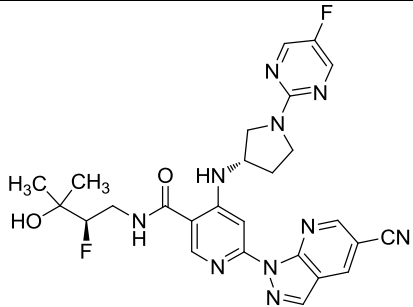
Una solución agitada de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (65 mg, 0.147 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (21.25 mg, 0.147 mmol), XANTPHOS (85 mg, 0.147 mmol) y Na₂CO₃ (46.9 mg, 0.442 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min,

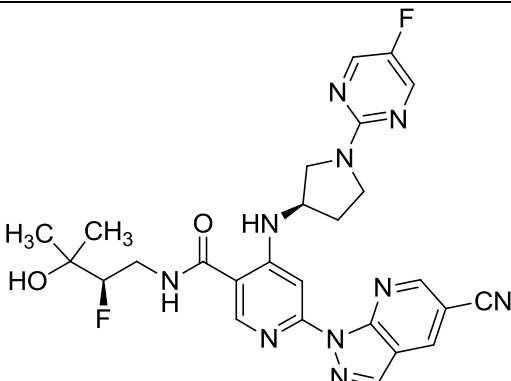
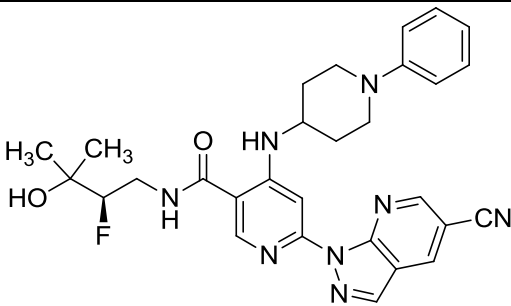
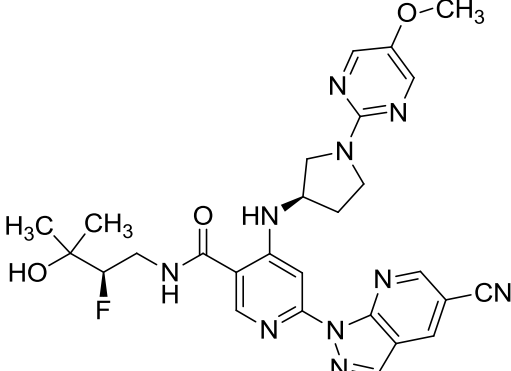
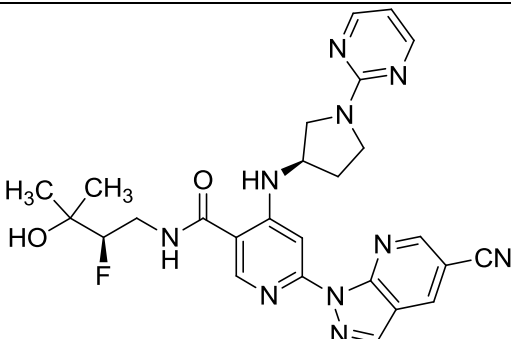
25

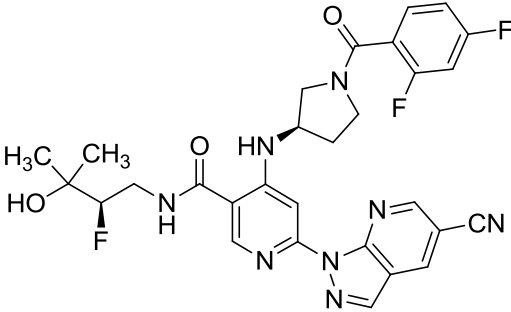
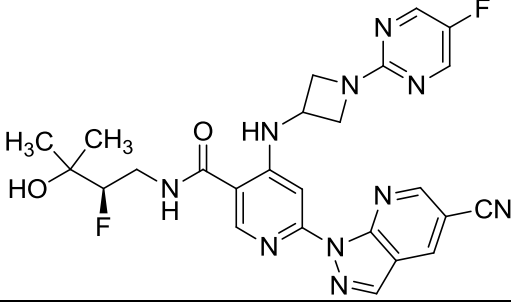
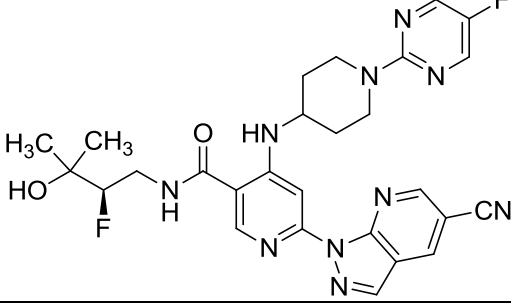
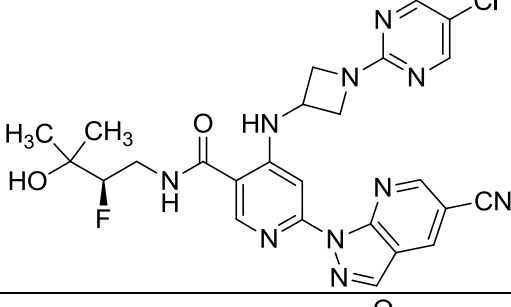
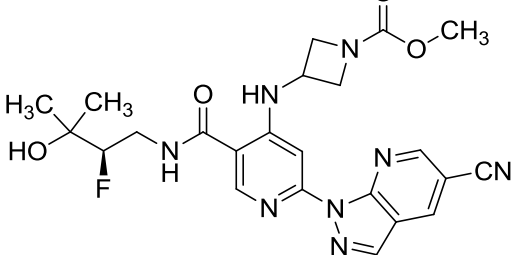
luego se agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (67.5 mg, 0.074 mmol). La mezcla se desgasificó adicionalmente con nitrógeno durante 5 min, y luego la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 12 horas en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, es
 5 filtró y se purificó directamente mediante HPLC preparativa para obtener 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (9 mg, 11 % de rendimiento). rt de HPLC 1.14 min, condiciones D; LCMS 549.2
 10 (M+H); RMN- ^1H (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.08-9.02 (m, 2H), 8.90-8.82 (m, 2H), 8.70-8.64 (m, 2H), 8.46 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.47-4.25 (m, 2H), 3.93 (dd, $J=11.5$, 6.0 Hz, 1H), 3.81-3.56 (m, 3H), 3.54-3.35 (m, 2H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.10 (dd, $J=12.3$, 7.3 Hz, 1H), 1.16 (dd, $J=6.3$, 1.3 Hz, 6H).

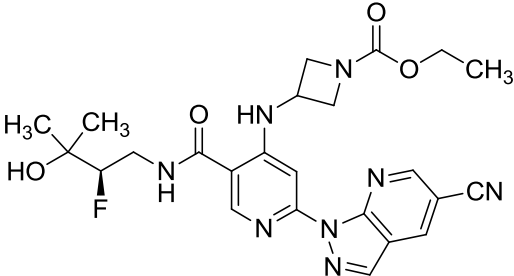
15 Los ejemplos en la Tabla 16 se prepararon de acuerdo con los métodos generales para el Ejemplo 532 usando el material de inicio y la amina adecuados.

Tabla 16

No. de ej.	Estructura	Rt de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
533		1.17	D	549.2

534		1.55	D	548.2
535		1.80	E	543.4
536		6.77	B	561.2
537		5.82	B	531.3

538		1.30	C	593.2
539		1.20	D	535.2
540		7.64	A	563.2
541		1.21	D	551.3
542		0.92	D	497.3

543		1.04	D	511.3
-----	---	------	---	-------

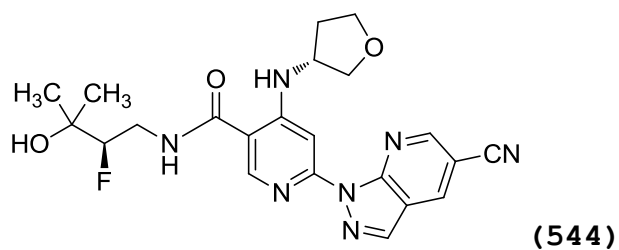
5

10

EJEMPLO 544

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

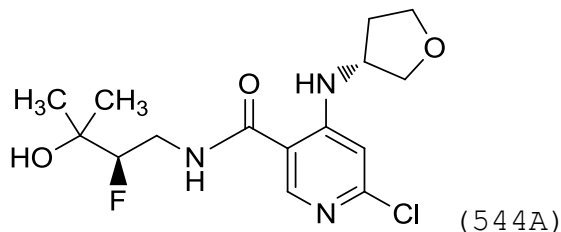
15



20

Intermediario 544A: 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida

25



5 En un vial adecuado para calentamiento, se
disolvieron (R)-4,6-dicloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-
metilbutil)nicotinamida (150 mg, 0.51 mmol), (R)-
tetrahidrofuran-3-amina, Cl (62.8 mg, 0.51 mmol) y base de
Hunig (0.266 ml, 1.53 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura
10 ambiente con agitación y luego se calentaron a 120 °C durante
18 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó
directamente mediante HPLC preparativa para obtener 6-cloro-
N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-
tetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida (127 mg, 69% de
15 rendimiento) como un sólido de color tostado. RMN-¹H
(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J=7.0
Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.38 (dd,
J=9.5, 2.0 Hz, 0.5H), 4.28-4.16 (m, 1.5H), 3.87-3.77 (m, 2H),
3.77-3.67 (m, 1.5H), 3.66-3.58 (m, 0.5H), 3.56 (dd, J=9.0,
20 2.9 Hz, 1H), 3.45-3.32 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.79-1.69
(m, 1H), 1.14 (dd, J=6.2, 1.1 Hz, 6H).

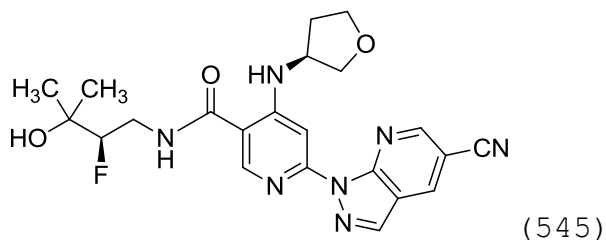
Ejemplo 544:

En un vial adecuado para calentamiento, una mezcla
de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-
25 tetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida (30 mg, 0.087 mmol),

1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (15.01 mg, 0.104 mmol) y fosfato de potasio tribásico (55.3 mg, 0.260 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. En un vial sellado separado, una mezcla en agitación desgasificada de Pd₂(dba)₃ (3.97 mg, 4.34 μmol) y tetrametil *t*-Bu XPhos (5.00 mg, 10.41 μmol) en tolueno/dioxano 5:1 (0.1 ml) se calentó a 120 °C durante 5 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, esta solución se transfirió al vial que contenía la mezcla de reacción. El vial se selló y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas y se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró bajo alto vacío. El residuo se purificó directamente mediante HPLC preparativa para obtener 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)-nicotinamida, sal de TFA (37 mg, 76% de rendimiento). *rt* de HPLC 1.11 min, condiciones E; LCMS 454.3 (M+H); LCMS 346.1 (M+H); RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.93 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.43 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.33 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.26 (s amplio, 1H), 3.94 (dd, *J*=9.1, 5.4 Hz, 1H), 3.88 (q, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.69 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.48-3.35 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 6H).

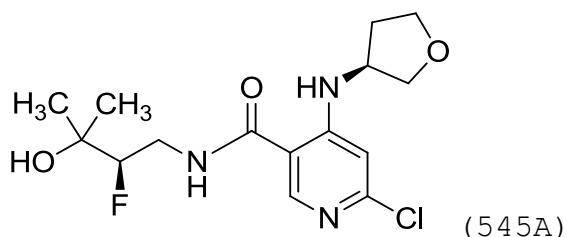
6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida, sal de TFA

5



Intermediario 545A: 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida

10



En un vial adecuado para calentamiento, (R)-4,6-
 15 dicloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (150 mg, 0.508 mmol), (S)-tetrahidrofuran-3-amina, HCl (62.8 mg, 0.508 mmol) y base de Hunig Base (0.266 ml, 1.525 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml) a temperatura ambiente con agitación y se calentaron luego a 120 °C durante la noche.
 20 La mezcla de reacción se enfrió y la DMF se eliminó al vacío para obtener el sólido crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida (112 mg, 61% de rendimiento) como un
 25 sólido de color tostado. LCMS 346.1 (M+H); RMN-¹H (400MHz,

DMSO- d_6) δ 8.77 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.37 (dd, $J=9.4$, 1.9 Hz, 0.5H), 4.28-4.16 (m, 1.5H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.62 (dd, $J=14.5$, 3.3 Hz, 1H), 3.55 (dd, $J=9.2$, 2.9 Hz, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.14 (dd, $J=5.9$, 1.1 Hz, 6H).

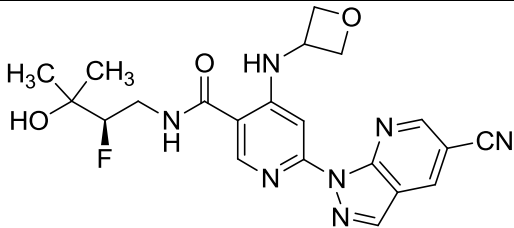
Ejemplo 545:

En un vial adecuado para calentamiento, una mezcla de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida (99645-090-01) (30 mg, 0.087 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (12.50 mg, 0.087 mmol) y fosfato de potasio tribásico (55.3 mg, 0.260 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. En un vial sellado separado, una mezcla en agitación desgasificada de $Pd_2(dba)_3$ (3.97 mg, 4.34 μ mol) y tetrametil *t*-Bu XPhos (5.00 mg, 10.41 μ mol) en 5:1 tolueno/dioxano (0.1 ml) se calentó a 120 °C durante 5 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, esta solución se transfirió al vial que contenía la mezcla de reacción. El vial se selló y se calentó a 80 °C durante 4 horas, y se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró bajo alto vacío. El producto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para obtener 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-

((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida, sal de TFA (49 mg, 85% de rendimiento). rt de HPLC 1.12 min, condiciones E; LCMS 454.3 (M+H); RMN-¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.01-8.91 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.42 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.26 (s amplio, 1H), 3.94 (dd, J=9.1, 5.4 Hz, 1H), 3.88 (q, J=7.4 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.89 (dd, J=7.9, 4.5 Hz, 1H), 1.18 (d, J=7.1 Hz, 7H).

Los ejemplos en la Tabla 17 se prepararon de acuerdo con los métodos generales para los Ejemplos 544/545 usando el material de inicio y la amina adecuados.

Tabla 17

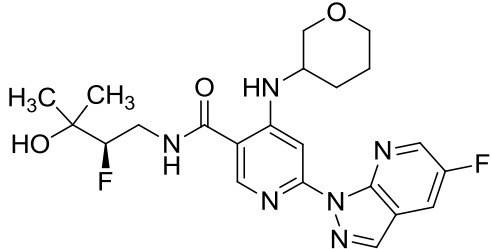
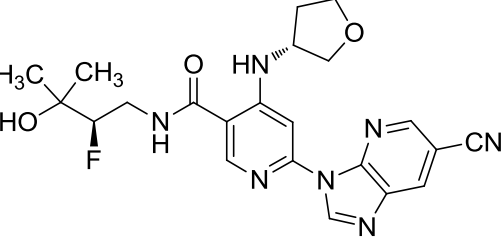
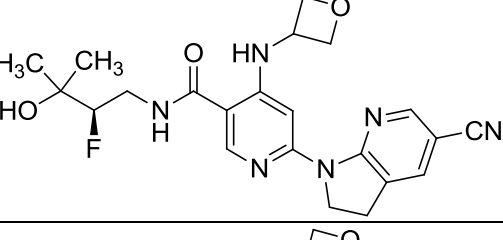
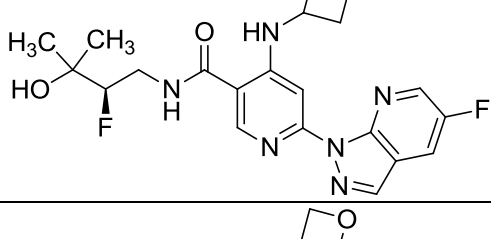
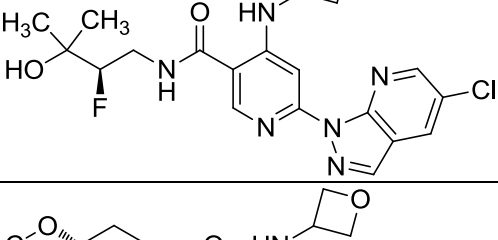
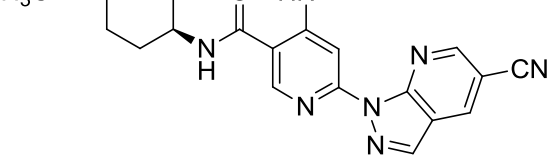
No. de ej.	Estructura	Rt de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
546		0.98	E	440.3

5

10

15

20

547		7.25	B	461.2
548		1.08	E	454.3
549		1.24	E	441.2
550		0.80	D	433.0
551		1.17	C	448.8
552		11.80	A	448.2

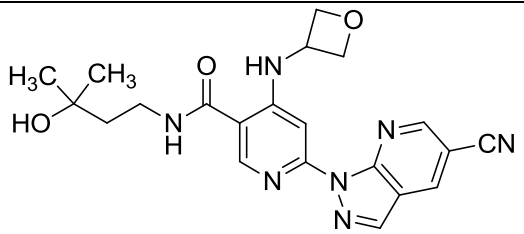
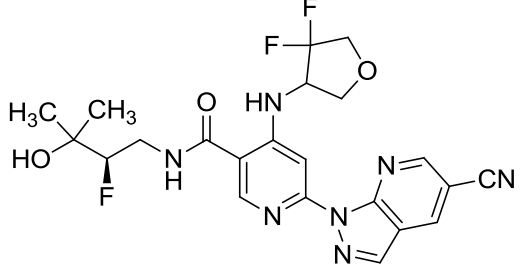
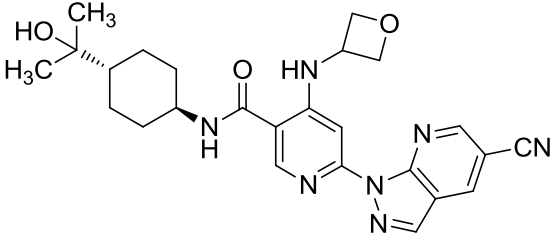
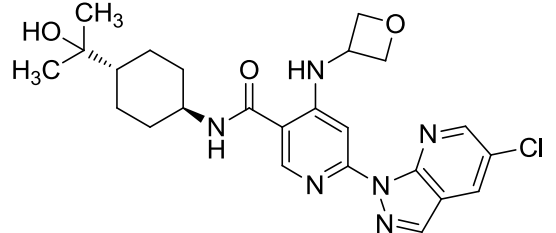
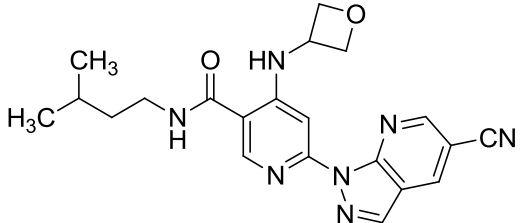
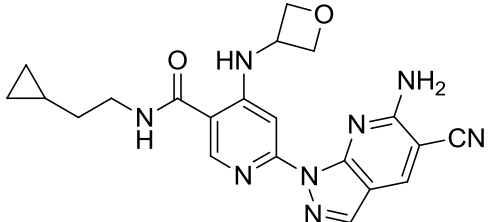
25

5

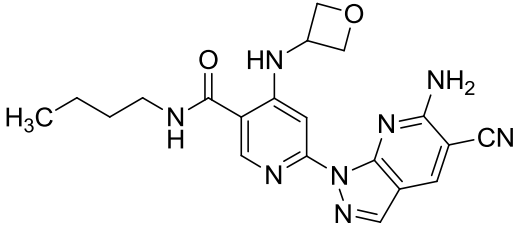
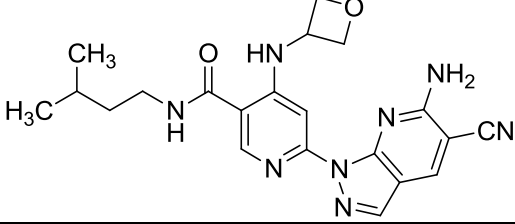
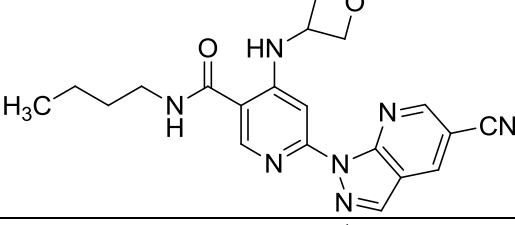
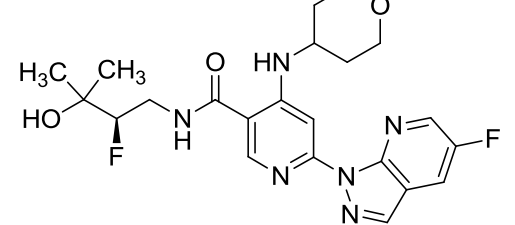
10

15

20

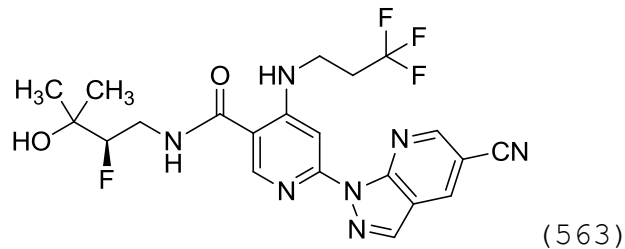
553		10.73	B	422.2
554		7.32	A	490.2
555		1.90	G	476.2
556		1.42	A	485.3
557		1.5	E	406.3
558		1.28	E	419.3

25

559		1.28	E	407.3
560		1.42	E	421.3
561		1.34	E	392.2
562		12.32	B	461.2

EJEMPLO 563

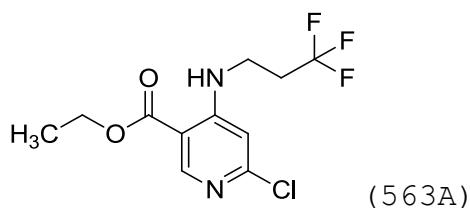
(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil) amino)nicotinamida



5

Intermediario 563A: 6-cloro-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinato de etilo

10



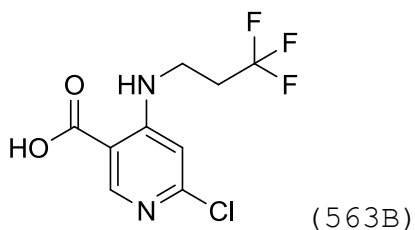
15

20

A una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (2 g, 9.09 mmol) en DMA (4 ml) se agregaron 3,3,3-trifluoropropan-1-amina (1.028 g, 9.09 mmol) y DIPEA (1.587 ml, 9.09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. DMA y DIPEA se eliminaron al vacío y el material crudo se diluyó con agua helada. El sólido blanquecino formado se recolectó en un filtro y se secó para obtener 6-cloro-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinato de etilo (1.8 g, 67% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS 297.0 (M+H).

Intermediario 563B: ácido 6-cloro-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotínico

25

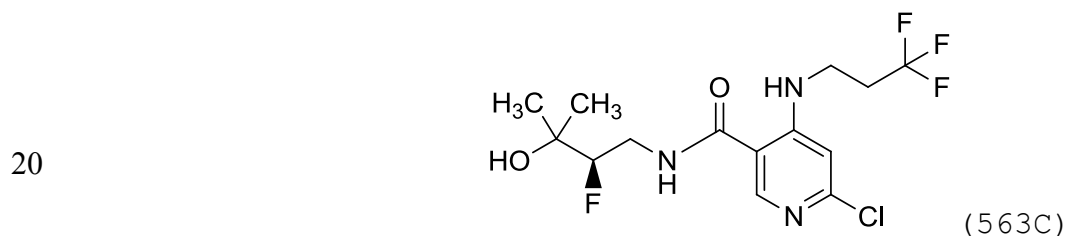


5 A una solución de 6-cloro-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinato de etilo (2 g, 6.74 mmol) en EtOH (4 ml) se agregaron agua (1 ml) y LiOH (0.484 g, 20.22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró luego para eliminar EtOH. El residuo se

10 acidificó con HCl 1.5N y el producto precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener ácido 6-cloro-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotínico (1.5 g, 83% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS 269.1 (M+H); RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 6.84 (s, 1H); 3.55 (m, 2H), 2.63 (m, 2H).

15

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



20 A una solución de ácido 6-cloro-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotínico (1.1 g, 4.10 mmol) en DMF (3 ml) se agregaron HATU (1.557 g, 4.10 mmol) y DIPEA (0.715 ml, 4.10 mmol). A esta solución agitada se agregó (R)-4-amino-3-

25

fluoro-2-metilbutan-2-ol (0.496 g, 4.10 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La DMF se eliminó al vacío, y la mezcla cruda se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando 2 % de MeOH en cloroformo para obtener (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinamida (0.7 g, 46% de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.82-8.72 (m, 1H), 8.63-8.54 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.44-4.22 (m, 1H), 3.79-3.59 (m, 1H), 3.50 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.61 (d, J=11.5 Hz, 2H), 1.16 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 6H).

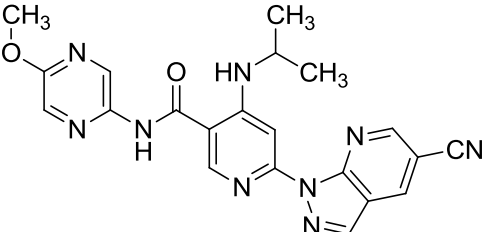
Ejemplo 563:

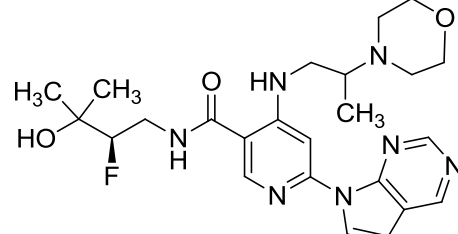
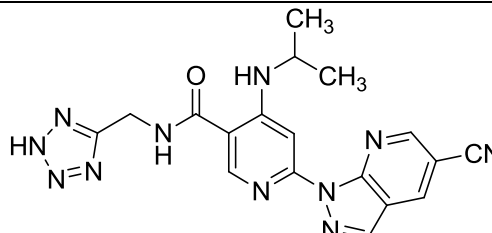
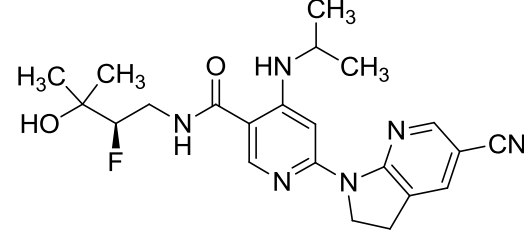
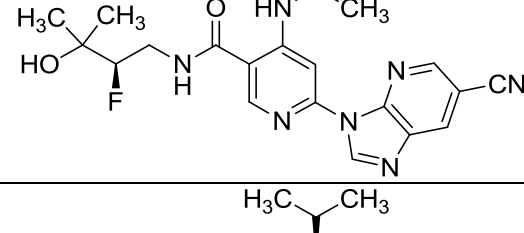
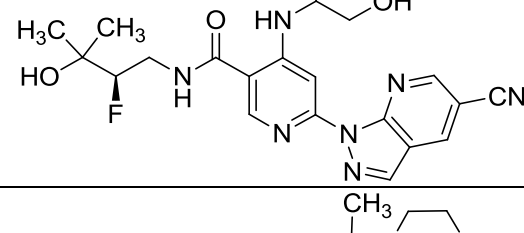
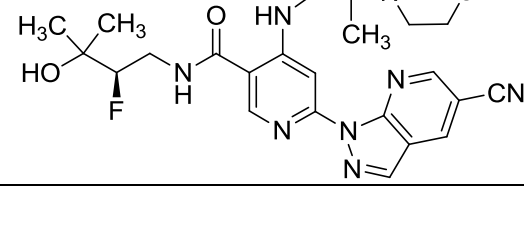
A una solución de (R)-6-cloro-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-nicotinamida (100 mg, 0.269 mmol) en dioxano (5 ml) se agregaron 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (46.5 mg, 0.323 mmol), XANTPHOS (93 mg, 0.161 mmol) y Na₂CO₃ (86 mg, 0.807 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min y se agregó Pd₂(dba)₃ (99 mg, 0.108 mmol). La mezcla se desgasificó nuevamente durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó luego a 100 °C en un vial para microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de una pequeña almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró

y el material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna en una columna de gel de sílice de 24 g usando (1-6%) MeOH:CHCl₃ como eluyente. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para
 5 obtener (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)nicotinamida (30 mg, 21% de rendimiento). rt de HPLC 7.05 min, Condiciones A; LCMS 480.2 (M+H); RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04-9.02 (m, 2H), 8.84 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 8.71 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 3.20 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.38 (ddd, J = 2.00, 9.20, 49.20 Hz, 1H), 3.85-3.67 (m, 1H), 3.57 (q, J = 6.80 Hz, 2H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 6H).

15 Los ejemplos en la Tabla 18 se prepararon de acuerdo con los métodos generales para el Ejemplo 563 usando el material de inicio y la amina adecuados.

Tabla 18

No. de ej.	Estructura	Rt de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
564		1.71	E	430.2

5	565		1.24	E	486.3
	Racémica				
	566		0.92	E	404.2
	567		1.56	E	427.3
	568		1.31	E	412.2
	569		1.38	E	470.3
20	570		1.36	E	525.2

5	571		11.30	B	465.3
	572		5.23	A	456.3
	Diastereómero 1				
	573		5.22	A	456.3
	Diastereómero 2				
	574		6.47	A	448.3
	575		5.38	A	474.2
20	Racémica				
	576		1.61	A	454.2
	577		1.21	E	427.2

5	585		1.44	C	469.2
	586		1.52	C	505.2
	587		2.22	C	581.2
	588		1.12	E	456.2
	589		1.33	E	465.2
20	590		1.21	E	459.2

5

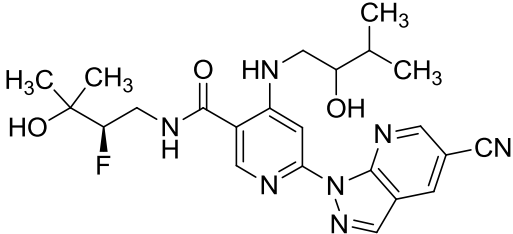
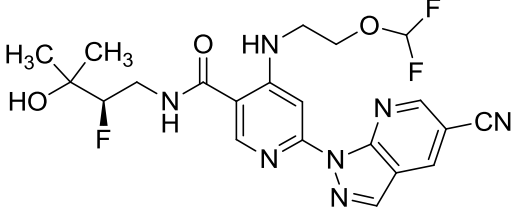
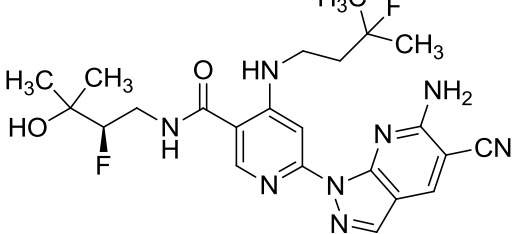
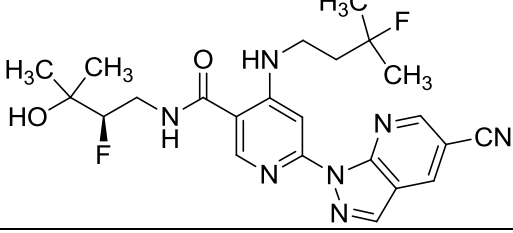
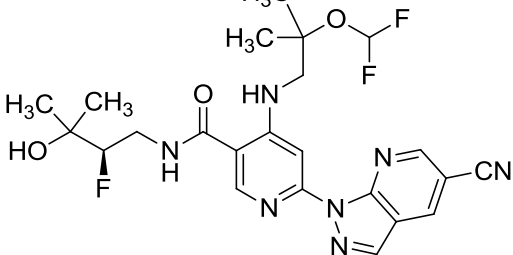
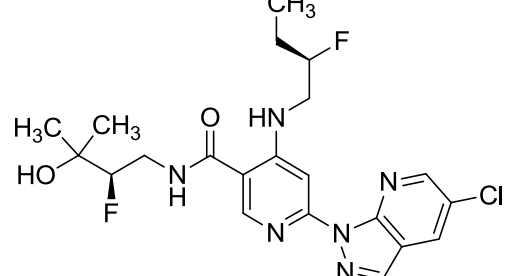
10

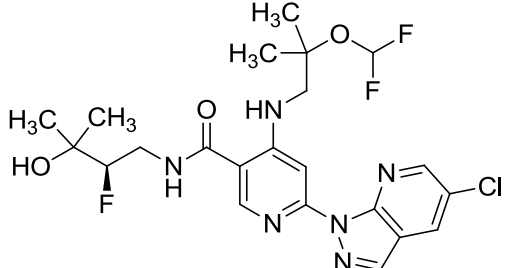
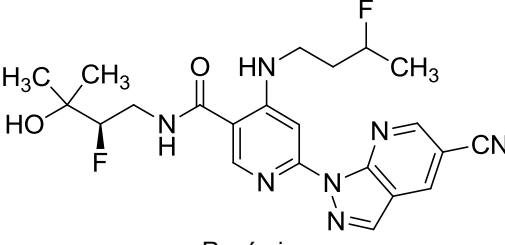
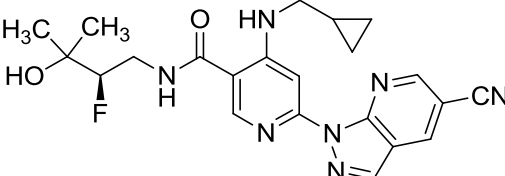
15

20

591		1.21	E	459.2
592		1.4	E	426.2
593		1.35	C	470.3
594		1.54	E	479.3
595		1.27	E	444.3
596		1.56	E	479.2

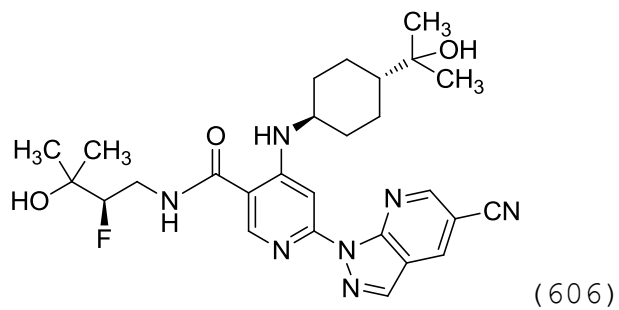
25

5	597	 Diastereómero único	1.32	E	470.3
	598		1.28	C	478.2
	599		1.42	E	487.3
	600		1.49	E	472.3
	601		1.51	C	506.3
20	602		1.67	C	467.3

603		1.66	C	515.3
604	 Racémica	1.4	E	458.2
605		1.47	E	438.2

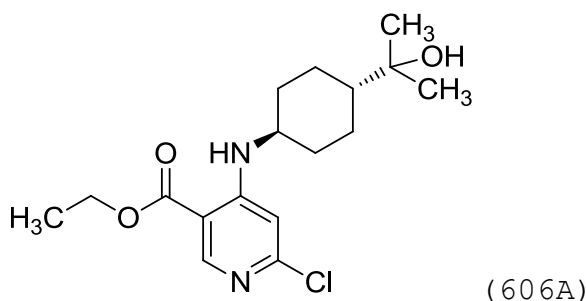
EJEMPLO 606

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



Intermediario 606A: 6-cloro-4-(((1R,4R)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinato de etilo

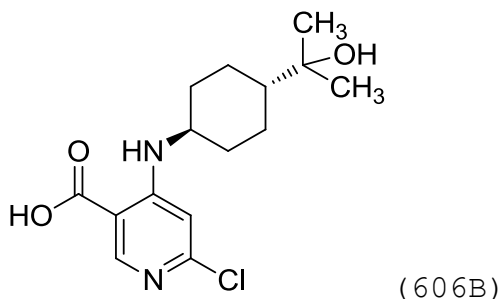
5



Una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (3 g, 13.6 mmol), 2-(4-aminociclohexil)propan-2-ol (2.144 g, 13.63 mmol) y DIPEA (7.14 ml, 41 mmol) en DMA (30 ml) se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la DMA, y se agregó agua. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 veces) y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. Los extractos se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-cloro-4-(((1R,4R)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinato de etilo (3.5 g, 75% de rendimiento). RMN-¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 7.98 (d, J+8.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.29 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.40 (s amplio 1H), 2.10 (m amplio, 2H), 1.83 (m amplio, 2H), 1.31 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.21 (m, 5H), 1.05 (s, 3H).

Intermediario 606B: ácido 6-cloro-4-(((1R,4R)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)amino) nicotínico

5



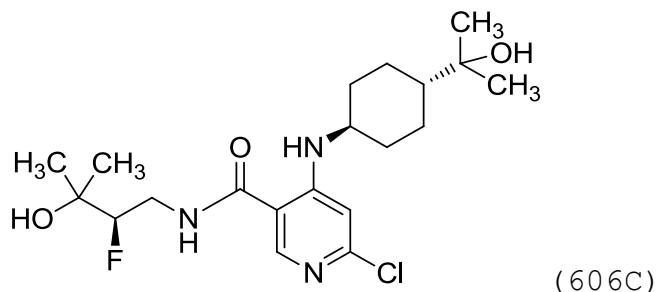
A una solución de 6-cloro-4-(((1R,4R)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinato de etilo (1.31 g, 3.8 mmol) en EtOH (13 ml) se agregaron agua (7 ml) y LiOH (0.27 g, 11.44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó con HCl 1.5 N a pH 4. Los sólidos resultantes se filtraron, se enjuagaron con agua y se secaron para obtener

15 ácido 6-cloro-4-(((1R,4R)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)amino) nicotínico (1.0 g, 83% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS 313.1 (M+H); RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.30 (s amplio 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.44 (s amplio 1H), 2.02

20 (m, 2H), 1.82 (M, 2H), 1.20 (m, 5H), 1.05 (s, 6H).

Intermediario 606C: 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,4R)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-amino)nicotinamida

5



A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-
 10 (((1R,4R)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)amino)-
 nicotínico (800 mg, 2.56 mmol) en DMF (8 ml) se agregaron
 HATU (1.95 g, 5.1 mmol), DIPEA (1.34 ml, 7.7 mmol) y (R)-4-
 amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (340 mg, 2.8 mmol). La
 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1
 15 h. La mezcla se concentró, se agregó agua, y el producto se
 extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con
 bicarbonato de sodio acuoso saturado, se lavaron con salmuera
 y se secaron colectivamente en Na₂SO₄. La solución se filtró,
 y el filtrado se concentró para obtener el producto crudo,
 20 que se purificó mediante cromatografía en columna para
 obtener 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-
 (((1R,4R)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)amino)-
 nicotinamida (800 mg, 75% de rendimiento) que se usó en la
 siguiente etapa. LCMS 416.1 (M+H).

25 Ejemplo 606:

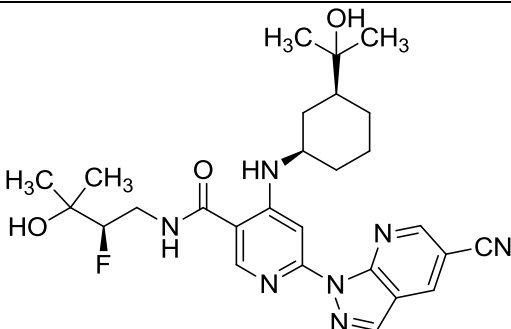
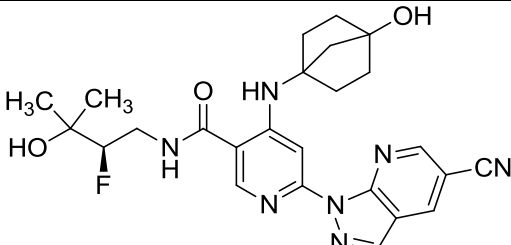
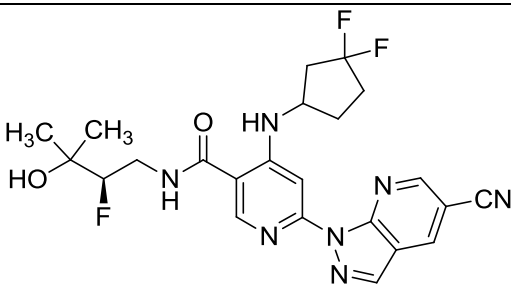
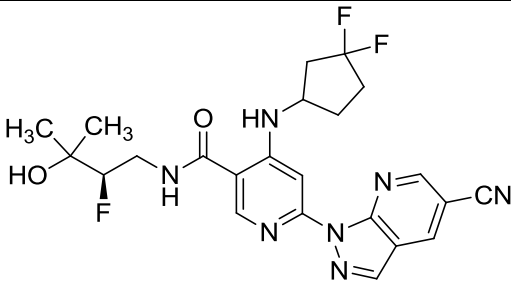
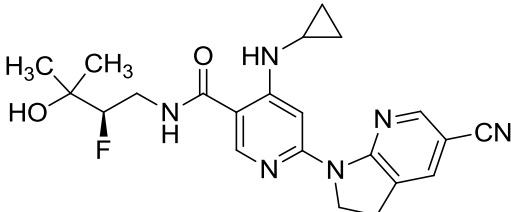
A una solución agitada de 6-cloro-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1S,4S)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinamida (50 mg, 0.120 mmol) en dioxano (10 ml) se agregaron 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (17.33 mg, 0.120 mmol), XANTPHOS (27.8 mg, 0.048 mmol) y Na₂CO₃ (51.0 mg, 0.481 mmol). La mezcla se desgasificó durante 3 minutos con nitrógeno. Luego, se agregó Pd₂(dba)₃ (44.0 mg, 0.048 mmol), y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. El recipiente de reacción se selló, y la mezcla se calentó a 110 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de CELITE® con 10% MeOH/CHCl₃ y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1S,4S)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)amino)nicotinamida (5 mg, 8% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. rt de HPLC 1.34 min, Condiciones C. LCMS 524.2 (M+H). RMN-¹H (400MHz, MeOD₄) δ 8.99 (d, J=2Hz, 1H), 8.84 (d, J=2Hz, 1H), 8.53 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.39 (dd, J=9.2, 2.0 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.40 (m, 5H), 1.35 (s, 6H), 1.31 (s, 6H).

Los ejemplos en la Tabla 19 se prepararon de acuerdo con los métodos generales para el Ejemplo 606 usando el material de inicio y la amina adecuados.

Tabla 19

No. de ej.	Estructura	Rt de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
5 607		1.29	E	496.4
10 608		1.16	E	496.4
15 609	Diastereómero 1	11.11	B	461.2
20 610	Diastereómero 2	11.32	B	461.2
25 611	Mezcla diastereomérica	5.53	A	461.2

5

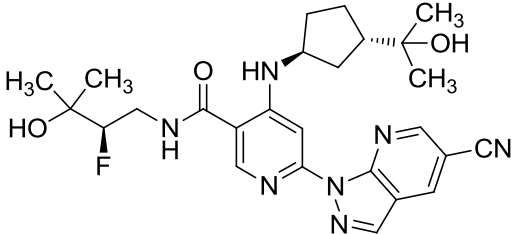
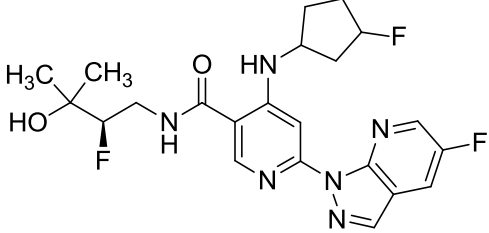
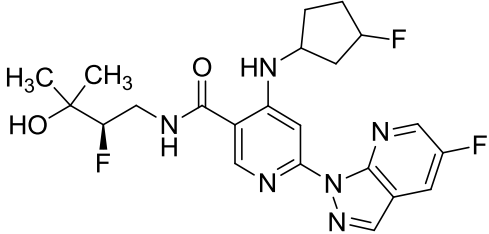
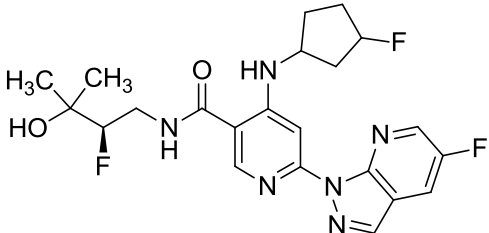
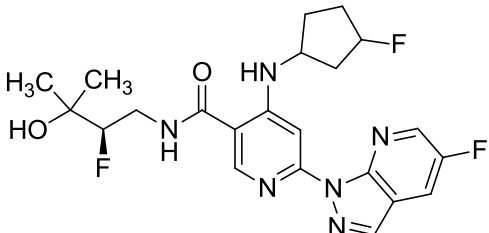
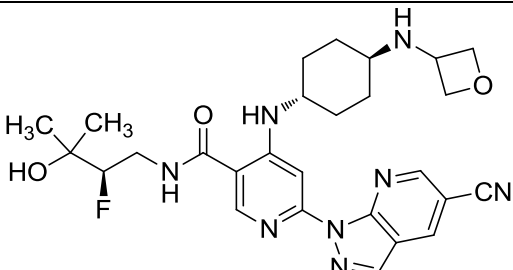
612		7.00	B	524.2
613		1.08	E	494.3
614	 Diastereómero 1	7.25	A	488.2
615	 Diastereómero 2	7.25	A	488.2
616		1.53	E	425.2

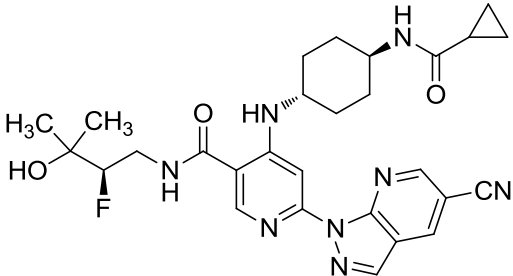
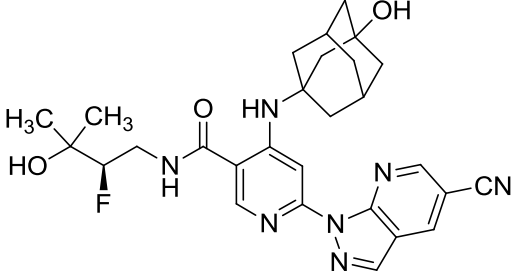
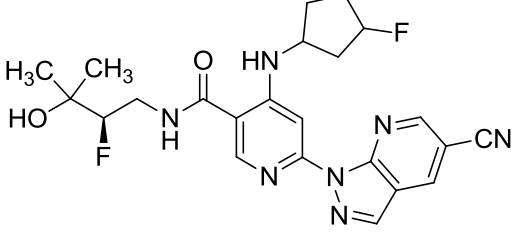
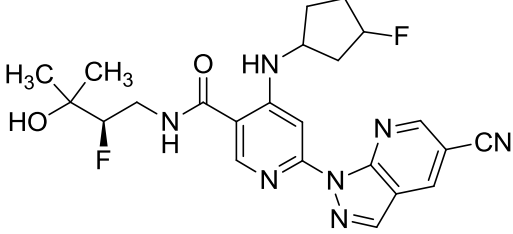
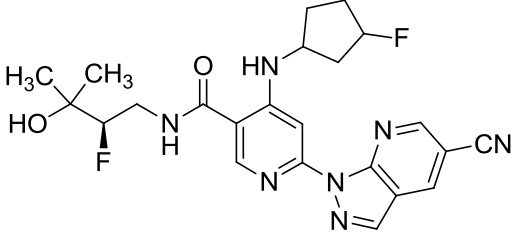
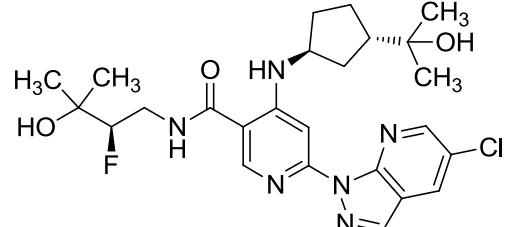
10

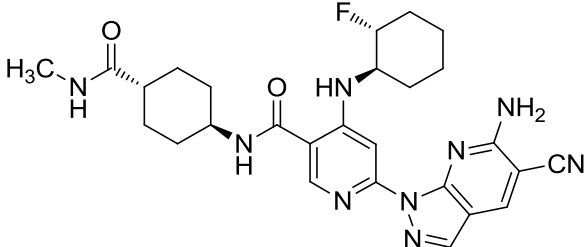
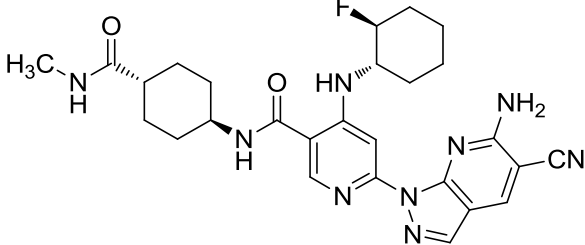
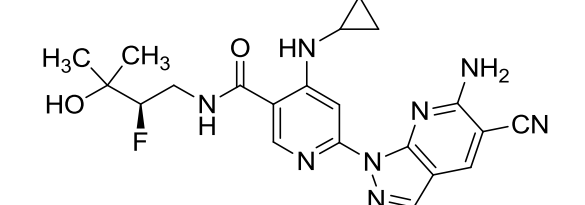
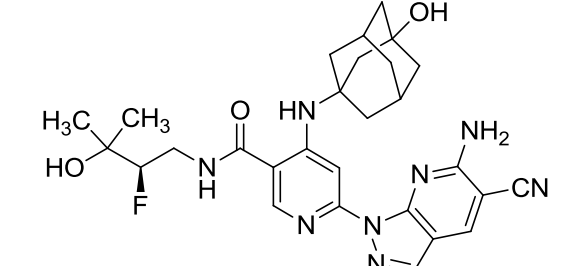
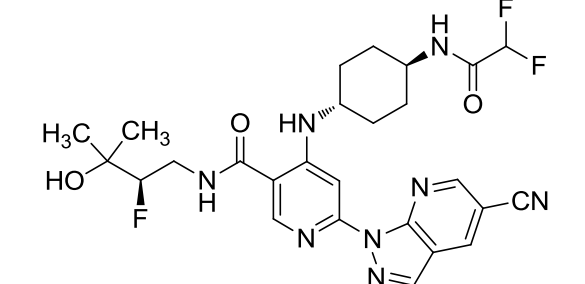
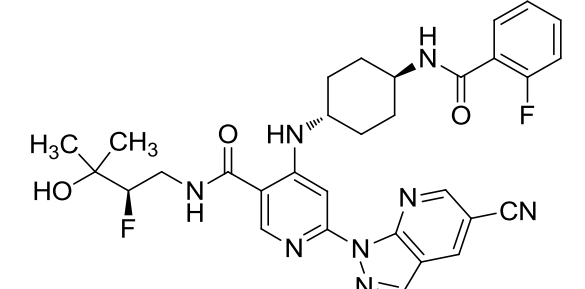
15

20

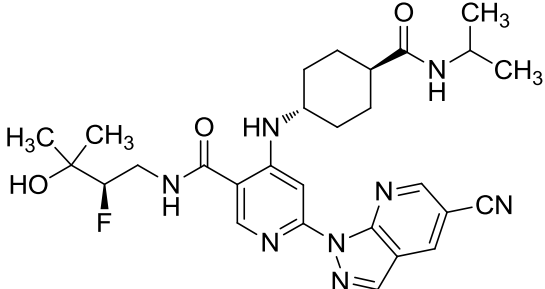
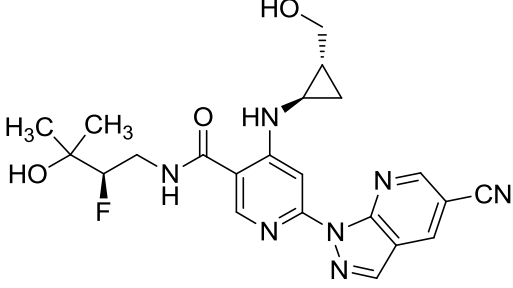
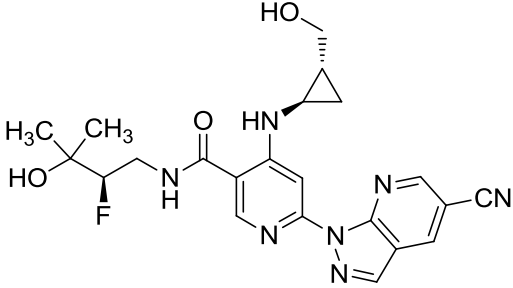
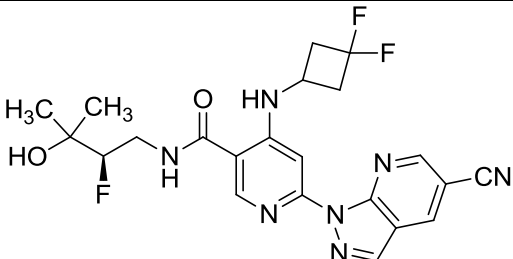
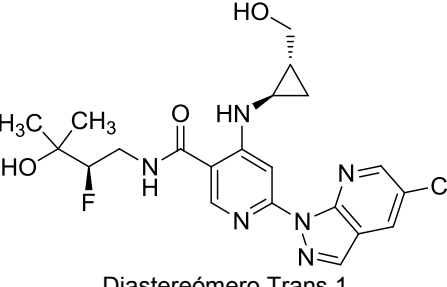
25

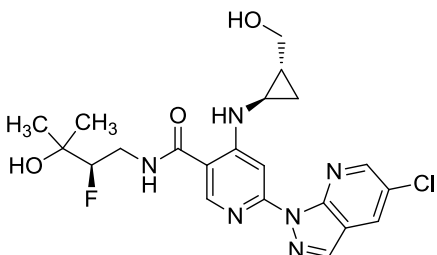
617		1.38	E	510.3
618	 Diastereómero 1	7.44	B	463.2
619	 Diastereómero 2	7.45	B	463.2
620	 Diastereómero 3	7.15	B	463.2
621	 Diastereómero 4	7.16	B	463.2
622		0.98	A	537.2

623		1.19	A	549.2
624		1.32	E	534.3
625	 Diastereómero único	1.08	D	470.2
626	 Diastereómero único	1.03	D	470.2
627	 Diastereómero único	1.04	D	470.2
628		1.55	E	519.3

629		1.41	E	534.3
630		1.41	E	534.3
631		1.23	E	439.2
632		1.36	E	549.3
633		1.92	A	559.2
634		2.15	A	603.2

5	635		1.56	E	450.2
	636		1.74	E	536.2
	637		1.56	E	465.3
	638		10.61	B	468.2
	Diastereómero 2				
20	639		10.58	B	468.2
	Diastereómero 3				
	640		5.88	B	468.2
	Diastereómero 4				

641		1.28	A	551.4
642	 Diastereómero Trans 1	10.00	B	454.2
643	 Diastereómero Trans 2	10.03	B	454.2
644		1.45	E	474.3
645	 Diastereómero Trans 1	11.35	B	463.2

646	 Diastereómero Trans 2	11.29	B	463.2
-----	--	-------	---	-------

5

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención se pueden confirmar mediante varios ensayos biológicos. Los ejemplos de ensayos biológicos, que aparecen a continuación, se llevaron a cabo con los compuestos de la invención.

Ensayo de inhibición de IRAK4

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos con fondo en forma de U. El volumen final del ensayo fue de 30 μ l, preparado de adiciones de 15 μ l de enzimas y sustratos (péptido con fluoresceína y ATP) y compuestos de prueba en el amortiguador de ensayo (20 mM de HEPES, pH 7.2, 10 mM de $MgCl_2$, 0.015 % de Brij 35 y 4 mM de DTT). La reacción se inició mediante la combinación de IRAK4 con sustratos y compuestos de prueba. La mezcla reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y finalizó mediante la adición de 45 μ l de 35 mM de EDTA a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en Caliper LABCHIP® 3000

(Caliper, Hopkinton, MA) mediante la separación electroforética del sustrato fluorescente y el producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon comparando las reacciones de control no enzimáticas para 100 % de inhibición y reacciones solo de vehículo para 0 % de inhibición. Las concentraciones finales de los reactivos en los ensayos son ATP, 500 μ M; péptido FL-IPTSPITTTYFFFKKK, 1.5 μ M; IRAK4, 0.6 nM; y DMSO, 1.6 %.

Ensayo de IL-6 inducido por TLR2 de PBMC.

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se aislaron de sangre humana que contenía el anticoagulante EDTA (2.5 mM) mediante centrifugación en un gradiente FICOLL®. Las PBMC (250000 células/pocillo) se cultivaron en un medio de ensayo (RPMI con 10 % de FCS termoinactivado) con compuestos durante 30 minutos a 37 °C en una incubadora con 5 % de CO₂. Después del pretratamiento con compuestos, las células se estimularon durante 5 horas con 10 μ g/ml de ácido lipoteicoico (Invivogen, San Diego, CA), un agonista de TLR2. Al final del cultivo, las placas se centrifugaron a 1800 rpm durante 10 minutos para convertir las células en pellas. Los sobrenadantes se cosecharon y se analizaron para determinar los niveles de IL-6 mediante ELISA (BD Biosciences, San Jose, CA).

En la tabla que se encuentra a continuación, se enumeran los valores de IC₅₀ de IRAK4 y los valores de IC₅₀ o

EC₅₀ de las células con respecto a los siguientes ejemplos de la invención, según se midieron en el ensayo de inhibición de IRAK4 y el ensayo de IL-6 inducido por TLR2 de PBMC. De acuerdo con los ejemplos que se encuentran a continuación,

5 los compuestos de la presente invención mostraron valores de inhibición de IRAK IC₅₀ menores de 0.025 μ M.

Tabla 20

Datos de inhibición de IRAK4

10	N.° de ej.	IRAK4 IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ de células (μ M)	IC ₅₀ de células (μ M)		N.° de ej.	IRAK4 IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ de células (μ M)	IC ₅₀ de células (μ M)
15	1	0.0033	0.901	0.873		326	0.0114	-	0.030
	2	0.0016	0.008	0.026		327	0.0111	-	0.181
	3	0.0010	0.011	0.048		328	0.0100	-	0.011
	4	0.0014	0.015	0.157		329	0.0049	-	0.076
	5	0.0023	0.078	0.095		330	0.0043	-	0.512
	6	0.0010	0.243	0.243		331	0.0062	-	0.057
	7	0.0016	0.477	0.477		332	0.0130	-	0.159
20	8	0.0017	0.695	0.695		333	0.0126	0.524	-
	9	0.0015	0.057	0.043		334	0.0185	0.460	-
	10	0.0018	0.063	0.079		335	0.0033	0.077	-
	11	0.0017	0.050	-		336	0.0038	0.168	0.556
	12	0.0017	0.122	-		337	0.0071	0.572	0.765
	13	0.0120	0.346	-		338	0.0045	-	0.147
	14	0.0148	0.286	-		339	0.0040	-	0.332

5	15	0.0055	0.171	-	340	0.0100	0.536	-
	16	0.0012	0.015	-	341	0.0019	0.161	-
	17	0.0012	0.042	-	342	0.0087	-	0.423
	18	0.0021	0.062	-	343	0.0035	-	0.428
	19	0.0032	0.252	-	344	0.0135	-	0.144
10	20	0.0057	0.497	-	345	0.0074	-	0.180
	21	0.0023	0.051	-	346	0.0036	-	0.306
	22	0.0018	0.047	-	347	0.0013	-	0.146
	23	0.0026	0.110	-	348	0.0018	-	0.489
	24	0.0014	0.030	-	349	0.0033	-	0.180
15	25	0.0015	0.022	-	350	0.0022	-	0.424
	26	0.0025	0.168	-	351	0.0023	-	0.027
	27	0.0016	0.044	-	352	0.0065	-	0.170
	28	0.0028	0.080	-	353	0.0017	-	0.018
	29	0.0037	0.141	-	354	0.0019	-	0.115
20	30	0.0022	0.101	0.184	355	0.0024	-	0.122
	31	0.0034	0.367	1.085	356	0.0024	-	0.154
	32	0.0019	0.075	0.562	357	0.0017	-	0.067
	33	0.0071	0.661	0.403	358	0.0035	-	0.257
	34	0.0053	0.180	0.407	359	0.0013	-	0.084
25	35	0.0021	0.117	0.452	360	0.0015	-	0.376
	36	0.0031	0.133	-	361	0.0029	-	0.206
	37	0.0118	1.231	-	362	0.0043	-	0.486
	38	0.0016	0.084	-	363	0.0032	-	0.459
	39	0.0011	0.151	0.151	364	0.0026	-	0.083
	40	0.0020	0.175	0.175	365	0.0017	-	0.066
	41	0.0019	0.220	0.220	366	0.0079	-	0.205

5	42	0.0136	0.612	0.940	367	0.0013	-	0.041
	43	0.0060	0.316	-	368	0.0024	-	0.061
	44	0.0042	0.098	-	369	0.0019	-	0.032
	45	0.0232	0.148	-	370	0.0026	-	0.084
	46	0.0022	0.023	-	371	0.0021	-	0.045
10	47	0.0056	0.173	-	372	0.0012	-	0.002
	48	0.0014	0.024	-	373	0.0024	-	0.071
	49	0.0032	0.071	-	374	0.0033	-	0.085
	50	0.0019	0.058	-	375	0.0018	-	0.156
	51	0.0044	0.065	-	376	0.0021	-	0.349
15	52	0.0024	0.066	-	377	0.0027	-	0.440
	53	0.0019	0.271	-	378	0.0026	-	0.655
	54	0.0018	0.254	-	379	0.0025	-	0.188
	55	0.0036	0.513	-	380	0.0029	-	0.228
	56	0.0025	0.102	-	381	0.0025	-	0.041
20	57	0.0015	0.173	-	382	0.0025	-	0.482
	58	0.0027	0.049	-	383	0.0014	-	0.113
	59	0.0016	0.153	-	384	0.0023	-	0.024
	60	0.0018	0.024	-	385	0.0009	-	0.040
	61	0.0013	0.034	-	386	0.0015	0.079	1.078
25	62	0.0036	0.143	-	387	0.0033	-	0.198
	63	0.0041	0.012	-	388	0.0112	-	0.245
	64	0.0017	0.093	-	389	0.0040	-	0.241
	65	0.0015	0.100	-	390	0.0170	-	0.199
	66	0.0017	0.201	-	391	0.0062	-	0.241
	67	0.0017	0.102	-	392	0.0071	-	0.016
	68	0.0021	0.030	-	393	0.0035	-	0.250

5	69	0.0013	0.050	-	394	0.0028	-	0.188
	70	0.0028	0.210	-	395	0.0022	-	0.085
	71	0.0015	0.028	-	396	0.0086	-	0.157
	72	0.0020	0.072	-	397	0.0066	-	0.210
	73	0.0131	0.189	-	398	0.0049	-	0.277
10	74	0.0043	-	0.531	399	0.0013	-	0.024
	75	0.0076	-	0.022	400	0.0078	-	0.156
	76	0.0015	-	0.395	401	0.0057	-	0.485
	77	0.0026	-	0.161	402	0.0025	-	0.412
	78	0.0029	-	0.063	403	0.0025	-	0.147
15	79	0.0116	0.436	0.436	404	0.0011	-	0.164
	80	0.0011	0.167	0.079	405	0.0062	-	0.561
	81	0.0142	0.121	0.565	406	0.0048	-	0.066
	82	0.0044	0.166	0.578	407	0.0031	-	0.287
	83	0.0049	0.443	0.777	408	0.0018	-	0.073
20	84	0.0093	1.996	2.006	409	0.0175	0.463	-
	85	0.0133	0.523	-	410	0.0015	0.092	-
	86	0.0071	0.110	-	411	0.0016	0.051	-
	87	0.0019	0.063	-	412	0.0036	-	0.053
	88	0.0071	0.345	-	413	0.0070	-	0.382
25	89	0.0033	0.090	-	414	0.0100	0.188	-
	90	0.0019	0.041	-	415	0.0148	0.286	-
	91	0.0020	0.032	-	416	0.0019	0.058	-
	92	0.0017	0.079	-	417	0.0055	0.171	-
	93	0.0084	0.562	-	418	0.0044	0.065	-
	94	0.0017	0.062	-	419	0.0048	0.107	-
	95	0.0051	0.408	-	420	0.0044	0.186	-

5	96	0.0014	0.038	-	421	0.0019	-	0.167
	97	0.0049	0.108	-	422	0.0023	0.004	-
	98	0.0033	0.176	-	423	0.0184	0.346	1.303
	99	0.0046	0.223	-	424	0.0060	0.338	-
	100	0.0025	0.095	-	425	0.0018	0.154	-
10	101	0.0078	0.112	-	426	0.0016	0.051	-
	102	0.0036	0.047	-	427	0.0028	0.089	-
	103	0.0035	0.125	-	428	0.0046	0.361	-
	104	0.0017	0.067	-	429	0.0015	0.092	-
	105	0.0039	0.437	-	430	0.0021	0.208	-
15	106	0.0019	0.896	0.896	431	0.0021	0.106	-
	107	0.0018	0.057	-	432	0.0021	0.080	-
	108	0.0035	0.172	-	433	0.0041	0.164	0.499
	109	0.0010	0.045	-	434	0.0016	0.057	-
	110	0.0013	0.047	-	435	0.0099	0.291	-
20	111	0.0050	0.238	-	436	0.0018	0.165	-
	112	0.0044	0.159	-	437	0.0010	0.042	-
	113	0.0019	0.222	-	438	0.0025	0.033	-
	114	0.0046	-	-	439	0.0026	0.073	-
	115	0.0033	0.082	-	440	0.0019	0.072	-
25	116	0.0062	0.133	-	441	0.0030	0.109	-
	117	0.0024	0.028	-	442	0.0015	0.042	-
	118	0.0018	0.018	-	443	0.0016	0.031	-
	119	0.0044	0.091	-	444	0.0046	0.186	-
	120	0.0051	0.105	-	445	0.0053	0.108	-
	121	0.0052	0.112	-	446	0.0039	0.051	-
	122	0.0160	0.501	-	447	0.0053	0.092	-

5	123	0.0045	0.128	-	448	0.0024	0.175	-
	124	0.0048	0.119	-	449	0.0015	0.082	0.059
	125	0.0067	0.202	-	450	0.0028	0.268	0.438
	126	0.0075	0.150	-	451	0.0044	0.429	-
	127	0.0028	0.089	-	452	0.0052	0.700	0.252
10	128	0.0089	0.248	-	453	0.0044	0.213	0.326
	129	0.0041	0.451	-	454	0.0059	0.757	0.289
	130	0.0023	0.099	-	455	0.0022	0.072	-
	131	0.0068	0.410	-	456	0.0048	0.241	-
	132	0.0047	0.092	-	457	0.0103	0.458	1.239
15	133	0.0026	0.120	-	458	0.0071	0.261	0.260
	134	0.0069	0.282	-	459	0.0049	0.095	0.343
	135	0.0045	0.168	-	460	0.0033	0.088	0.113
	136	0.0031	0.133	-	461	0.0025	0.074	0.122
	137	0.0027	0.084	-	462	0.0029	0.066	0.398
20	138	0.0064	0.152	-	463	0.0017	0.023	-
	139	0.0029	0.118	-	464	0.0031	0.257	-
	140	0.0083	0.226	-	465	0.0013	0.007	0.023
	141	0.0022	0.087	-	466	0.0139	0.792	0.130
	142	0.0114	0.354	-	467	0.0023	0.026	0.100
25	143	0.0065	0.185	-	468	0.0058	0.128	1.010
	144	0.0062	0.148	-	469	0.0029	0.084	0.207
	145	0.0045	0.061	-	470	0.0080	0.240	-
	146	0.0065	0.267	-	471	0.0101	0.194	-
	147	0.0119	0.338	-	472	0.0020	0.070	0.123
	148	0.0014	0.064	-	473	0.0041	0.238	0.483
	149	0.0093	0.239	-	474	0.0012	0.077	0.315

5	150	0.0090	0.593	-	475	0.0067	0.305	1.183
	151	0.0148	0.443	-	476	0.0030	0.198	-
	152	0.0056	0.294	-	477	0.0029	0.301	1.302
	153	0.0031	0.160	-	478	0.0047	0.462	0.805
	154	0.0120	0.584	-	479	0.0057	0.144	0.835
10	155	0.0070	0.164	-	480	0.0040	0.170	0.270
	156	0.0095	0.231	-	481	0.0019	0.053	0.595
	157	0.0053	0.097	-	482	0.0174	0.433	-
	158	0.0042	0.127	-	483	0.0108	0.199	-
	159	0.0024	0.112	-	484	0.0035	-	0.282
15	160	0.0058	0.176	-	485	0.0087	0.198	1.077
	161	0.0068	0.253	-	486	0.0012	-	0.177
	162	0.0038	0.129	-	487	0.0020	0.034	0.111
	163	0.0030	0.081	-	488	0.0068	0.208	0.379
	164	0.0035	0.299	-	489	0.0043	0.318	1.700
20	165	0.0091	0.172	-	490	0.0043	0.121	0.225
	166	0.0046	0.192	-	491	0.0034	0.116	0.102
	167	0.0105	0.171	-	492	0.0070	0.250	0.547
	168	0.0131	0.305	-	493	0.0030	0.185	0.209
	169	0.0033	0.204	-	494	0.0030	-	0.289
25	170	0.0151	0.423	-	495	0.0018	-	0.215
	171	0.0037	0.208	0.587	496	0.0109	-	0.197
	172	0.0025	-	10.000	497	0.0037	-	0.098
	173	0.0023	0.081	0.242	498	0.0057	-	0.248
	174	0.0033	0.182	-	499	0.0061	-	0.213
	175	0.0050	0.113	-	500	0.0132	-	0.546
	176	0.0064	0.476	-	501	0.0054	-	0.332
	177	0.0036	0.352	-	502	0.0048	-	0.366

5	178	0.0037	0.100	-	503	0.0023	-	0.099
	179	0.0028	0.135	-	504	0.0043	-	0.262
	180	0.0053	0.208	-	505	0.0135	-	0.559
	181	0.0043	0.152	-	506	0.0015	-	0.065
	182	0.0018	0.074	-	507	0.0014	-	0.374
10	183	0.0041	0.179	-	508	0.0028	-	0.224
	184	0.0055	0.436	-	509	0.0016	-	0.128
	185	0.0034	0.350	-	510	0.0032	-	0.250
	186	0.0013	0.044	-	511	0.0054	-	0.047
	187	0.0019	0.086	-	512	0.0035	-	0.541
15	188	0.0017	0.057	-	513	0.0059	-	0.389
	189	0.0048	0.075	-	514	0.0082	-	0.047
	190	0.0047	0.120	-	515	0.0022	-	0.542
	191	0.0147	10.000	-	516	0.0086	-	0.414
	192	0.0026	0.120	-	517	0.0012	-	0.113
20	193	0.0034	-	0.287	518	0.0140	-	0.094
	194	0.0031	0.160	-	519	0.0027	-	0.126
	195	0.0194	0.340	0.647	520	0.0105	-	0.347
	196	0.0104	0.304	0.328	521	0.0035	0.460	-
	197	0.0081	0.297	-	522	0.0026	0.177	-
25	198	0.0034	0.134	-	523	0.0026	0.024	-
	199	0.0063	0.281	-	524	0.0026	0.132	-
	200	0.0028	0.079	-	525	0.0016	0.253	-
	201	0.0163	0.583	-	526	0.0037	0.113	-
	202	0.0106	0.131	-	527	0.0030	0.228	-
	203	0.0039	0.124	-	528	0.0033	0.091	0.326
	204	0.0049	0.174	-	529	0.0048	-	0.163

5	205	0.0070	0.240	-	530	0.0114	0.329	0.163
	206	0.0144	0.086	-	531	0.0022	-	0.067
	207	0.0103	0.227	-	532	0.0055	0.127	-
	208	0.0160	0.238	-	533	0.0103	0.194	-
	209	0.0153	0.322	-	534	0.0015	0.059	0.824
10	210	0.0031	0.206	-	535	0.0040	0.185	-
	211	0.0081	0.087	-	536	0.0081	0.189	-
	212	0.0124	0.192	-	537	0.0068	0.159	-
	213	0.0148	0.428	-	538	0.0096	-	0.698
	214	0.0136	0.209	-	539	0.0063	0.256	-
15	215	0.0037	0.144	-	540	0.0030	-	0.158
	216	0.0045	0.253	-	541	0.0144	-	0.149
	217	0.0155	0.503	-	542	0.0073	-	0.973
	218	0.0195	0.111	-	543	0.0068	-	0.404
	219	0.0149	0.502	0.678	544	0.0041	0.239	-
20	220	0.0065	0.168	-	545	0.0087	0.476	-
	221	0.0084	0.230	-	546	0.0037	0.257	-
	222	0.0051	0.305	-	547	0.0166	0.065	0.591
	223	0.0040	-	0.178	548	0.0106	0.708	0.763
	224	0.0067	0.303	0.159	549	0.0168	0.413	0.757
25	225	0.0092	0.098	-	550	0.0103	0.416	-
	226	0.0068	0.248	-	551	0.0126	-	0.212
	227	0.0053	0.055	-	552	0.0134	-	0.213
	228	0.0069	0.163	-	553	0.0112	-	0.298
	229	0.0096	0.137	1.417	554	0.0055	-	0.370
	230	0.0134	0.410	0.459	555	0.0070	-	0.047
	231	0.0142	0.237	0.544	556	0.0062	-	0.305

5	232	0.0023	0.033	0.211	557	0.0051	-	0.475
	233	0.0036	0.038	0.176	558	0.0061	-	0.615
	234	0.0047	0.128	1.363	559	0.0053	-	0.018
	235	0.0061	0.184	-	560	0.0034	-	0.254
	236	0.0116	0.323	-	561	0.0078	-	0.321
10	237	0.0067	0.102	0.364	562	0.0125	0.255	-
	238	0.0081	0.357	1.808	563	0.0050	0.159	-
	239	0.0053	0.211	0.775	564	0.0201	0.659	-
	240	0.0157	0.305	-	565	0.0157	0.757	-
	241	0.0073	0.292	-	566	0.0172	0.637	-
15	242	0.0062	0.089	-	567	0.0099	0.164	0.264
	243	0.0053	0.298	1.990	568	0.0089	0.661	1.367
	244	0.0063	0.259	-	569	0.0130	0.242	-
	245	0.0157	0.233	-	570	0.0107	0.425	-
	246	0.0198	0.353	-	571	0.0152	-	0.101
20	247	0.0068	0.173	-	572	0.0091	-	0.303
	248	0.0036	-	0.554	573	0.0088	0.729	0.270
	249	0.0061	-	0.355	574	0.0153	-	0.258
	250	0.0083	0.497	-	575	0.0118	-	0.587
	251	0.0031	0.311	-	576	0.0058	-	0.153
25	252	0.0036	-	0.197	577	0.0032	-	0.175
	253	0.0085	-	0.363	578	0.0026	-	0.218
	254	0.0100	-	0.496	579	0.0039	-	0.269
	255	0.0075	0.329	-	580	0.0107	-	0.487
	256	0.0147	-	0.148	581	0.0084	-	0.227
	257	0.0089	0.136	-	582	0.0038	-	0.109
	258	0.0063	-	0.042	583	0.0041	-	0.188

5	259	0.0025	-	0.102	584	0.0100	0.209	0.508
	260	0.0033	-	0.159	585	0.0085	-	0.147
	261	0.0034	-	0.154	586	0.0097	-	0.259
	262	0.0013	-	0.048	587	0.0138	-	0.298
	263	0.0135	-	0.401	588	0.0044	-	0.506
10	264	0.0065	-	0.338	589	0.0041	-	0.361
	265	0.0024	-	0.241	590	0.0019	-	0.129
	266	0.0026	-	0.073	591	0.0027	-	0.160
	267	0.0045	-	0.516	592	0.0028	-	0.271
	268	0.0106	-	0.171	593	0.0196	-	0.408
15	269	0.0036	-	0.171	594	0.0175	-	0.319
	270	0.0016	-	0.348	595	0.0053	-	0.129
	271	0.0159	-	0.176	596	0.0182	-	0.578
	272	0.0051	-	0.737	597	0.0156	-	0.307
	273	0.0186	-	0.094	598	0.0166	-	0.054
20	274	0.0062	-	0.204	599	0.0048	-	0.275
	275	0.0080	-	0.115	600	0.0053	-	0.477
	276	0.0047	-	0.380	601	0.0142	-	0.490
	277	0.0059	-	0.251	602	0.0093	-	0.233
	278	0.0100	-	0.203	603	0.0067	-	0.321
25	279	0.0065	-	0.247	604	0.0061	-	0.104
	280	0.0169	-	0.692	605	0.0075	-	0.165
	281	0.0078	-	0.255	606	0.0040	0.127	-
	282	0.0041	-	0.541	607	0.0040	0.332	-
	283	0.0028	-	0.135	608	0.0126	0.318	-
25	284	0.0019	-	0.258	609	0.0227	0.485	1.441
	285	0.0100	-	0.200	610	0.0089	0.166	0.217
	286	0.0017	-	0.158	611	0.0174	0.536	1.854

5	287	0.0082	-	0.489	612	0.0056	0.163	0.262
	288	0.0034	-	0.234	613	0.0028	0.157	0.130
	289	0.0047	-	0.275	614	0.0077	0.481	0.491
	290	0.0059	-	0.364	615	0.0023	-	0.190
	291	0.0035	-	0.349	616	0.0109	0.305	0.425
10	292	0.0027	-	0.456	617	0.0028	-	0.485
	293	0.0010	-	0.032	618	0.0058	0.127	-
	294	0.0134	-	0.292	619	0.0040	0.119	-
	295	0.0019	-	0.240	620	0.0034	0.114	-
	296	0.0071	-	0.412	621	0.0040	0.139	-
15	297	0.0041	-	0.219	622	0.0052	-	0.132
	298	0.0045	-	0.142	623	0.0052	-	0.484
	299	0.0063	-	0.252	624	0.0021	-	0.068
	300	0.0016	-	0.083	625	0.0022	-	0.210
	301	0.0024	-	0.063	626	0.0011	-	0.076
20	302	0.0041	-	0.148	627	0.0023	-	0.007
	303	0.0035	-	0.176	628	0.0033	-	0.148
	304	0.0107	-	0.408	629	0.0033	-	0.135
	305	0.0092	-	0.207	630	0.0022	-	0.030
	306	0.0048	-	0.800	631	0.0034	-	0.066
25	307	0.0020	-	0.127	632	0.0026	-	0.149
	308	0.0030	-	0.073	633	0.0033	-	0.257
	309	0.0184	-	0.207	634	0.0039	-	0.277
	310	0.0045	-	0.023	635	0.0018	-	0.375
	311	0.0047	-	0.347	636	0.0030	-	0.293
	312	0.0092	-	0.375	637	0.0015	-	0.165
	313	0.0147	-	0.289	638	0.0117	-	0.554
	314	0.0137	-	0.420	639	0.0085	-	0.055

5

10

315	0.0107	-	0.267	640	0.0032	-	0.033
316	0.0017	-	0.046	641	0.0064	-	0.718
317	0.0038	-	0.172	642	0.0048	-	0.197
318	0.0079	-	0.188	643	0.0054	-	0.320
319	0.0065	-	0.191	644	0.0043	-	0.089
320	0.0056	-	0.261	645	0.0069	-	0.154
321	0.0031	-	0.053	646	0.0105	-	0.393
322	0.0067	-	0.159				
323	0.0173	-	0.612				
324	0.0066	-	0.278				
325	0.0060	-	0.227				

Difractometría de rayos X de monocristales

15

20

25

Los datos de difracción de rayos x de monocristales se obtuvieron mediante un sistema APEX II Bruker (Bruker-AXS, Alemania) con fuente de rayos X de tubo sellado (objetivo de Mo). La fuente se montó sobre el goniómetro D8 de tres ejes en la caja de seguridad D8 compacta y estándar. Los datos se recolectaron en un instrumento con fuente de rayos X operando a voltaje de 50 kV y corriente de 35 mA. El monocristal obtenido mediante estudios de cristalización se montó en un bucle de alambre con nylon y se analizó a una temperatura de 296 °K. El cristal se expuso a rayos X monocromáticos. Los rayos dispersos se analizaron mediante un detector CCD 4K. La indización y el procesamiento de los datos de intensidad medida se realizaron con el programa/paquete de software

APEX2 (interfaz de usuario para recolección y procesamiento de datos APEX2: manual usuario APEX2, v1.27; BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711, EE. UU.). Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos y se
 5 refinaron con base en las reflexiones observadas utilizando un paquete cristalográfico SHELXTL (Bruker-AXS, 5465 East Cheryl Parkway, Madison, WI, 53711, EE. UU.).

Los parámetros atómicos derivados (coordenadas y factores de temperatura) se refinaron mediante mínimos
 10 cuadrados de matriz completa. La función minimizada en los refinamientos fue $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R se define como $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ mientras que $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ donde w es una función de ponderación adecuada basada en los errores en las intensidades observadas. Los mapas de
 15 diferencia se examinaron en todas las etapas del refinamiento. Se introdujeron átomos de hidrógeno en las posiciones idealizadas con factores de temperatura isotrópicos, pero no variaron los parámetros de hidrógeno.

Difractometría de rayos X de polvo

20 Los datos de difracción de polvo se obtuvieron con un sistema D8 Advance de Bruker (Bruker-AXS, Alemania) que se equipó con una fuente de Cu de tubo sellado que opera a una carga de tubo de 40kV y 40mA. La fuente se montó sobre un goniómetro D8 de tres ejes en el alojamiento de seguridad D8
 25 compacto y estándar. Las muestras de polvo se colocaron en

una capa uniforme delgada sobre portamuestras de fondo bajo de silicio (51.5 mm, con pocillo de muestra de 20 mm x 0.5 mm); el portamuestra fue girado durante la recolección de datos. La distancia muestra-detector fue de 280 mm. Los
5 datos se recolectaron con un tamaño de escalón de 0.03 grados 2θ en el intervalo de 2 a 32 grados 2θ , con un tiempo de exposición de muestra de al menos 1000 segundos. Los haces dispersos se analizaron utilizando un detector sensible a la posición dimensional Lynx eye 1 (PSD).

10

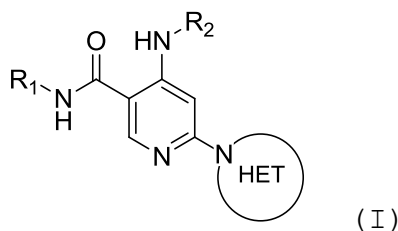
15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I)



o una sal del mismo, caracterizado porque:

HET es un heteroarilo seleccionado de pirazolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, y purinilo, en donde el heteroarilo está sustituido con R_a y R_b;

15 R_a es H, F, Cl, Br, -CN, -OH, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH(C₁₋₄ alquilo), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NH(hidroxialquilo C₁₋₄), -NH(fluoroalquilo C₁₋₄), -NH(hidroxifluoroalquilo C₁₋₆), -C(O)NH₂, -CH₂NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -CH₂NHC(O)(hidroxialquilo C₁₋₆), -CH₂NHC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -CH₂NHC(O)NHCH₂(fenilo), -CH₂NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂NHC(O)O(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHC(O)(cicloalquilo C₃₋₆), -CH₂NHC(O)(tetrahidrofuranilo), -CH₂NHC(O)CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -CH₂NHC(O)CH₂(tetrahidropiranilo), -CH₂NHC(O)CH₂(fenil

20

25

o), $-\text{NHC}(\text{O})$ (alquilo C_{1-4}), pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo o piridazinilo;

R_b es H o $-\text{NH}_2$;

R_1 es:

- 5 (i) alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxifluoroalquilo C_{1-8} , $-(\text{alquilenil } \text{C}_{1-6})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{alquilenil } \text{C}_{1-6})\text{O}(\text{fluoroalquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{fluoroalquilenil } \text{C}_{1-6})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{fluoroalquilenil } \text{C}_{1-6})\text{O}(\text{deuteroalquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{fluoroalquilenil } \text{C}_{1-6})\text{O}(\text{fluoroalquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{fluoroalquilenil } \text{C}_{1-4})\text{C}(\text{cicloalquil } \text{C}_{3-6})_2(\text{OH})$, $-(\text{alquilenil } \text{C}_{1-4})\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilenil } \text{C}_{1-4})\text{OC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, $-(\text{alquilenil } \text{C}_{1-6})\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{alquilenil } \text{C}_{1-6})\text{P}(\text{O})(\text{alcoxi } \text{C}_{1-4})_2$, $-(\text{fluoroalquilenil } \text{C}_{1-6})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{alquilenil } \text{C}_{1-6})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{fluoroalquilenil } \text{C}_{1-6})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{fluoroalquilenil } \text{C}_{1-6})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{hidroxialquilo } \text{C}_{1-4})$ o $-(\text{fluoroalquilenil } \text{C}_{1-6})\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$;
- 10
- 15
- 20 (ii) $-(\text{alquilenil } \text{C}_{1-3})\text{R}_x$, $-(\text{fluoroalquilenil } \text{C}_{1-3})\text{R}_x$, $-(\text{alquilenil } \text{C}_{1-3})\text{C}(\text{O})\text{R}_x$, $-(\text{alquilenil } \text{C}_{1-3})\text{C}(\text{O})\text{NHR}_x$, $-(\text{fluoroalquilenil } \text{C}_{1-3})\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ o $-\text{CH}_2\text{CF}=(\text{tetrahidropirranilo})$, en donde R_x es un grupo
- 25 cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6} , tetrazolilo,

1,1-dioxidotetrahidrotiofenilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, piridinilo, imidazolilo, morfolinilo, fenilo y triazinilo, en donde
 5 cada grupo cíclico está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OH, -CH₃, -C(CH₂)₂OH, -OCH₃, -C(O)CH₂CN, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)CH₃, -N(S(O)₂CH₃)₂, -CH₂CH₂(acetamidofenilo),
 10 -CH₂CH₂(metoxifenilo), -CH₂CH₂(sulfamoilfenilo), oxetanilo, bencilo y morfolinilo;

(iii) cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquenilo C₄₋₆, cada uno sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OH, -CN, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, -S(alquilo C₁₋₃), -NO₂, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), hidroxialquilo C₁₋₄, -C(C₁₋₃ alquil)(OH)(cicloalquilo C₃₋₆), -CH₂C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)(hidroxialquilo C₁₋₄), -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH(deuteroalquilo C₁₋₃), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₆), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₃), -NHS(O)₂(alquilo C₁₋₃),
 15 piridinilo, imidazolilo, pirazolilo, metilimidazolilo, metilpirazolilo y tiazolilo;

(iv) tetrahidropiranilo, piperidinilo, pirazolilo, fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno
 25

sustituido con 0 a 1 sustituyente seleccionado de -OH, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₄, C₁ alcoxi -₃, -C(O) (alquilo C₁₋₄), -S(O)₂ (alquilo C₁₋₄), -S(O)₂NH (alquilo C₁₋₄), -NH (alquilo C₁₋₃), -N (alquilo C₁₋₃)₂, -O (alquilenil C₁₋₃)N (alquilo C₁₋₃)₂, -CH₂ (morfolinilo), azetidinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, metilpiperazinilo, metoxipiperidinilo, piridinilo, pirimidinilo, metilsulfonilo azetidinilo y -C(O) (metilsulfonil-azetidinilo); o

(v) pirrolo[2,3-c]piridinilo, biciclo[2.2.1]heptan-1-ol, tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina o 1,3-diazaespiro[4.5]decan-2,4-diona; y

R₂ es:

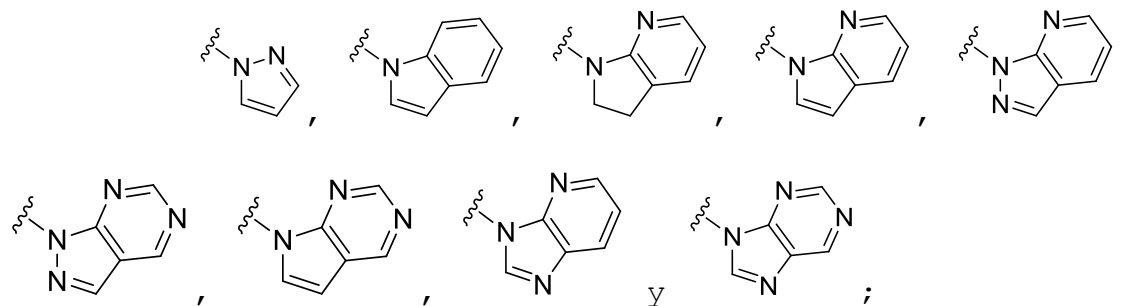
(i) alquilo C₁₋₇ o alqueno C₂₋₆, cada uno sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OH y -CN; -(C₁₋₄ alquilenil)O (alquilo C₁₋₄), -(alquilenil C₁₋₄)O (fluoroalquilo C₁₋₄), -(alquilenil C₁₋₆)NH₂, -(C₁₋₆ alquilenil)S(O)₂ (alquilo C₁₋₃), -(fluoroalquilenil C₁₋₆)NH (alquilo C₁₋₃) o -(alquilenil C₁₋₆)NHC(O) (fluoroalquilo C₁₋₄);

(ii) -(alquilenil C₁₋₄)R_y, en donde R_y es C₃₋₆ cicloalquilo, azetidinilo, oxetanilo, oxazolilo, piridinilo, tetrahidropiranilo o morfolinilo, cada uno

sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OH y alquilo C₁₋₃;

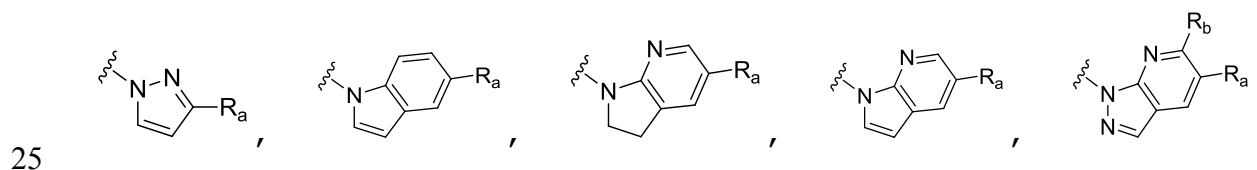
- (iii) cicloalquilo C₃₋₆, azetidinilo, oxetanilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo, cada uno sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OH, C₁₋₃ alquilo, hidroxialquilo C₁₋₃, -C(O) (alquilo C₁₋₃), -C(O) (fluoroalquilo C₁₋₃), -C(O) (cianoalquilo C₁₋₃), -C(O)O (alquilo C₁₋₃), -C(O)NH₂, -C(O)NH (alquilo C₁₋₃), -C(O) (difluorofenilo), -NH₂, -NH (alquilo C₁₋₃), -NH (fluoroalquilo C₁₋₃), -NH (oxetanilo), -NHC(O) (alquilo C₁₋₃), -NHC(O) (fluoroalquilo C₁₋₃), -NHC(O) (cicloalquilo C₃₋₆), -NHC(O) (fluorofenilo), -S(O)₂ (alquilo C₁₋₃), imidazolilo, fenilo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo, cloropirimidinilo y metoxipirimidinilo;
- (iv) adamantanilo, hidroxiadamantanilo, benzo[d]imidazolilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]triazolilo, benzotiazolilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o hidroxi-biciclo[2.2.1]heptanilo; o
- (v) fenilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o indazolilo, cada uno sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F,

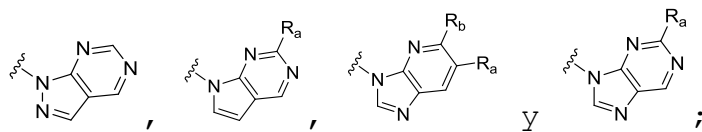
15



20

HET es un heteroarilo seleccionado de:



R_a

es

H,

F,

Cl,

Br, -CN, -OH, -CH₃, -CHF₂, -OCH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -
 5 NHCH₂C(CH₃)₂OH, -NHCH₂CHFC(CH₃)₂OH, -C(O)NH₂, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH₃
 , -CH₂NHC(O)CH(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)CH₂C(CH₃)₃
 , -CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂NHC(O)NH
 CH₂CH₂CH₃, -CH₂NHC(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂NHC(O)NHCH₂(fenilo), -C
 H₂NHC(O)N(CH₂CH₃)₂, -CH₂NHC(O)OCH₂CH₃, -CH₂NHC(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C
 10 H₂NHC(O)(ciclopropilo), -CH₂NHC(O)(tetrahidrofuranilo), -CH₂NH
 C(O)CH₂(ciclopentilo), -CH₂NHC(O)CH₂(ciclohexilo), -CH₂NHC(O)C
 H₂(tetrahidropiraniilo), -CH₂NHC(O)CH₂(fenilo), -NHC(O)CH₃,
 hidroxipirrolidinilo o piridazinilo;

R_b es H o -NH₂;

15

R₁ es:

(i)

-CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(
 CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CHFCH₃, -CH₂CH₂CF₂CH₃, -CH₂C
 HFCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂CHFC(CH₃)₂F, -CH₂CH₂CH(OH)CH₃, -
 20 CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CHFCH(CH₃)OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CF₂C(CH₃)
)₂OH, -CH₂CHFC(CH₂CH₃)₂OH, -CH₂CHFC(ciclopropil)₂(OH), -CH₂CHFCH
 (OH)CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -(CH₂)₃OCH(CH₃)₂, -(CH₂)₃OC(CH₃)₃, -
 CH₂CHFCH₂OCH₃, -CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₃, -CH₂CHFC(CH₃)₂OCD₃, -CH₂CHFC(C
 H₃)₂OCHF₂, -CH₂CHFC(CH₃)₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -CH₂CH₂NHC(O)C

25

$(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$;

5 (ii) $-(\text{alquilenil } \text{C}_{1-3})\text{R}_x$, $-(\text{fluoroalquilenil } \text{C}_{1-2})\text{R}_x$, $-(\text{alquilenil } \text{C}_{1-2})\text{C}(\text{O})\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}_x$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{R}_x$,
o $-\text{CH}_2\text{CF}=(\text{tetrahidropiraniilo})$, en donde R_x es un grupo cíclico
seleccionado de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
tetrazolilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiofenilo, 1,1-
10 dioxidotiomorfolinilo, oxadiazolilo, piperidinilo,
piperazinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo,
tetrahidropiraniilo, piridinilo, imidazolilo, morfolinilo,
fenilo, y triazinilo, en donde cada grupo cíclico está
sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados
15 independientemente de
 F , $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{acetamidofenilo})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{metoxifenilo})$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{sulfamoilfenilo})$, oxetanilo, bencilo y
morfolinilo;

20 (iii) ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo o
ciclohexilo, cada uno sustituido con 0 a 2 sustituyentes
seleccionados independientemente de
 F , $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})(\text{ciclopropilo})$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCD}_3$,
25 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{ciclopropilo})$, $-\text{NHC}$

(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHS(O)₂CH₃, piridinilo, metilimidazolilo, metilpirazolilo y tiazolilo;

(iv) tetrahidropiraniilo, piperidinilo, pirazolilo, fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con 0 a 1 sustituyente seleccionado de -OH, -OCH₃, -CH₂CHF₂, -C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)CH(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₂CH₃, -S(O)₂CH(CH₃)₂, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂(morfolinilo), oxetanilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, metoxipiperidinilo, pirimidinilo, metilsulfonil-azetidiniilo y -C(O)(metilsulfonil-azetidiniilo); o

(v) pirrolo[2,3-c]piridinilo, biciclo[2.2.1]heptan-1-ol, tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina o 1,3-diazaespiro[4.5]decan-2,4-diona; y

R₂ es:

(i)

-CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(OH)CH(CH₃)₂, -CH(CH₂OH)CH₂CH₃, -CH(CH₂OH)CH(CH₃)₂, -CH=CHC(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CN, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHFCH₃, -CH(CH₃)CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH(CH₃)CH₂F, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CHFCH₂CH₃, -CH₂CH₂CHFCH₃, -CH(CH₃)CHFCH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₂F, -CH₂CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CF₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)F

CH_2OH , $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{OCHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$;

(ii)

- 5 $-\text{CH}_2(\text{azetidino})$, $-\text{CH}_2(\text{ciclopropilo})$, $-\text{CH}_2(\text{fluorociclobutilo})$, $-\text{CH}_2(\text{hidroxiciclobutilo})$, $-\text{CH}_2(\text{oxetanilo})$, $-\text{CH}_2(\text{metiloxetanilo})$, $-\text{CH}_2(\text{oxazolilo})$, $-\text{CH}_2(\text{metilpiridinilo})$, $-\text{CH}_2(\text{tetrahidropirranilo})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{metilmorfolinilo})$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{ciclopropilo})$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{morfolinilo})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{morfolinilo})$
 10 o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{morfolinilo})$;

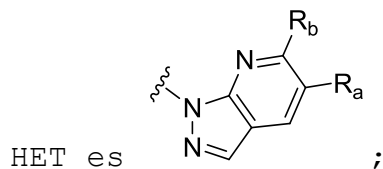
- (iii) cicloalquilo C_{3-6} que está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NH}(\text{oxetanilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHF}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{ciclopropilo})$,
 15 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{fluorofenilo})$ e imidazolilo; azetidino sustituido con $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, fluoropirimidinilo o cloropirimidinilo; tetrahidrofuranilo sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados
 20 independientemente de F y $-\text{OH}$; pirrolidinilo sustituido con 0 a 1 sustituyente seleccionado de $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{difluorofenilo})$, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y metoxipirimidinilo; piperidinilo sustituido con $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 25 fenilo o fluoropirimidinilo; tetrahidropirranilo,

fluorotetrahidropiraniilo u oxetaniilo;

(iv) adamantaniilo, hidroxiadamantaniilo, benzo[d]imidazolilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]triazolilo, benzotiazolilo, biciclo[1.1.1]pentaniilo o hidroxi-
5 biciclo[2.2.1]heptaniilo; o

(v) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OH, -CN, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, pirazolilo,
10 metilpirazolilo, imidazolilo, triazolilo, metiltetrazolilo y etiltetrazolilo; pirazolilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHFCH₃, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₂OH,
15 , -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH(CH₃)OCHF₂, -CH₂CH₂CN, -C(O)NHCH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, ciclopropilo, oxetaniilo, fenilo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y tetrahidropiraniilo; metiltiadiazolilo, hidroxipropil tiazolilo o indazolilo.

4. El compuesto de conformidad con la
20 reivindicación 1 o una sal del mismo, caracterizado porque:



R_a es F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CHF₂, -OCH₃, -C(O)NH₂,
25 o -CH₂NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂;

R_b es H o $-NH_2$;

R_1 es:

(i)

$-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHFCH_3$, $-CH_2CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CHFCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2F$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$, $-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CHFC(ciclopentil)_2(OH)$, $-CH_2CHFCH(OH)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CHFCH_2OCH_3$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OCH_3$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OCD_3$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)NHS(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2NHS(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2P(O)(OCH_2CH_3)_2$, $-CH_2CHFC(O)NHCH_3$, $-CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_3$, $-CH_2CHFC(O)NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CHFC(O)NHCH(CH_3)CH_2OH$, o $-CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$;

(ii) $-(C_{1-3} \text{ alquilenil})R_x$, $-(C_{1-2} \text{ fluoroalquilenil})R_x$, $-(C_{1-2} \text{ alquilenil})C(O)R_x$, $-CH_2CHFC(O)R_x$ o $-CH_2CF=(\text{tetrahidropirani})$, en donde R_x es un grupo cíclico seleccionado de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrazolilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiofenilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirani, piridinilo, imidazolilo, morfolinilo, fenilo y triazinilo, en donde cada grupo cíclico está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OH$, $-CH_3$, $-C(CH_2)_2OH$, $-OCH_3$, $-C(O)CH_2CN$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH$

$_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3)_2$, oxetanilo y bencilo;

(iii) ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo o ciclohexilo, cada uno sustituido con 0 a 1 sustituyente seleccionado independientemente

5 de $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCD}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

(iv) tetrahidropiraniilo, piperidinilo, pirazolilo, fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con un sustituyente seleccionado

10 de $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2(\text{morfolinilo})$, oxetanilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, metoxipiperidinilo, pirimidinilo, metilsulfonil-azetidiniilo y $-\text{C}(\text{O})(\text{metilsulfonil-azetidiniilo})$; o

(v) pirrolo[2,3-c]piridinilo o tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina; y

R_2 es:

(i)

20 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHFCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{FCH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}$

25

HF_2 , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{OCHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$;

(ii)

$-\text{CH}_2(\text{ciclopropilo})$, $-\text{CH}_2(\text{fluorociclobutilo})$, $-\text{CH}_2(\text{oxazoli}$
5 $\text{lo})$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{morfolinilo})$;

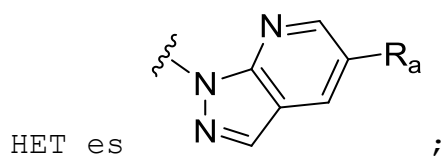
(iii) cicloalquilo C_{3-6} que está sustituido con 0 a 3
sustituyentes seleccionados independientemente de
F, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{ox}$
etanilo), $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHF}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{ciclopropilo})$
10 y $-\text{NHC}(\text{O})(\text{fluorofenilo})$; azetidino sustituido
con $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, fluoropirimidinilo o
cloropirimidinilo; tetrahidrofuranilo sustituido con 0 a 2
sustituyentes seleccionados de F; pirrolidinilo sustituido
con $-\text{C}(\text{O})(\text{difluorofenilo})$, pirimidinilo, fluoropirimidinilo o
15 metoxipirimidinilo; piperidinilo sustituido con fenilo o
fluoropirimidinilo; tetrahidropiranilo u oxetanilo;

(iv) hidroxiadamantanilo, benzo[d]oxazolilo,
benzotiazolilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o
hidroxibiciclo[2.2.1]heptanilo; o

20 (v) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes
seleccionados independientemente de F, $-\text{CN}$, triazolilo y
metiltetrazolilo; pirazolilo sustituido con 1 a 2
sustituyentes seleccionados independientemente
de $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$
25 CH_2F , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}$

(CH₃)OCHF₂, -CH₂CH₂CN, -C(O)NHCH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, ciclopropilo, oxetanilo, fenilo, pirimidinilo, fluoropirimidinilo y tetrahidropirano; metiltiadiazolilo o hidroxipropil tiazolilo.

5 5. El compuesto de conformidad con la
reivindicación 1 o una sal del mismo, caracterizado porque:



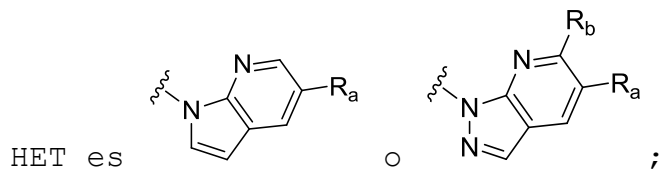
10 R_a es F, Cl, Br, -OH, -CN o -CH₃;

 R_1

es $-\text{CH}_2\text{CHFCH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}$
 $\text{HFC}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$; y

$$R_2 \text{ es } -CH_2CH_3, -CH_2CH_2CH_3, -CH(CH_3)_2 \text{ o } -CH_2CH_2CH(CH_3)_2.$$

15 6. El compuesto de conformidad con la
reivindicación 1 o una sal del mismo, caracterizado porque:



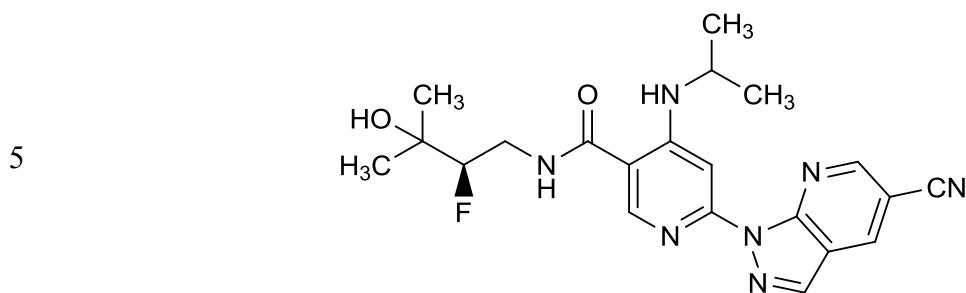
20 R_a es Cl o -CN;

 $R_b \in H;$
$$\text{R}_1 \quad \text{es} \quad -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}, \quad -\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$$

$$\text{o} \quad -\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2; \quad \text{y}$$
$$R_2 \text{ es } -CH(CH_3)_2.$$

25 7. El compuesto de conformidad con la

reivindicación 1 o una sal del mismo, caracterizado porque el compuesto es:



8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de los siguientes:

10

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

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (2);

15

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (3);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (4);

20

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinamida (5);

25 (R)-6-(5-ciano-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-1-il)-4-

(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (6);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida (7);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida (8);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinamida (9);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopentilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (10);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (11);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (12);

4-((1S,3S)-adamantan-1-ilamino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (13);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (14);

N-(3-(*terc*-butoxi)propil)-6-(5-ciano-1H-pirrolo
[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (15);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-
fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-
5 hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)amino)nicotinamida (16);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-
fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-
metilciclopropil)amino)nicotinamida (17);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-
10 fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-
metilciclopropil)amino)nicotinamida (18);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-
fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopentilamino)nicotinamida
(19);

15 (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-
fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3-metiloxetan-3-
il)metil)amino)nicotinamida (20);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-
fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-hidroxibutan-2-
20 il)amino)nicotinamida (21);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-
fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-hidroxibutan-2-
il)amino)nicotinamida (22);

(S)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-
25 fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida

(23);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxiciclopentil) amino)nicotinamida (24);

5 diastereómero 1; 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxiciclopentil) amino)nicotinamida (25);

diastereómero 2; 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-
10 ((3-hidroxiciclopentil) amino)nicotinamida (26);

diastereómero 3; 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-
((3-hidroxiciclopentil) amino)nicotinamida (27), diastereómero
4;

15 (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-hidroxiciclobutil)metil) amino)nicotinamida (28);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((oxetán-3-
20 ilmetil) amino)nicotinamida (29);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil) amino)nicotinamida (30);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-
25 (ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-

metilbutil)nicotinamida (31);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (32);

5 (R)-6-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (33);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (34);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)nicotinamida (35);

15 6-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (36);

(R)-6-(5-cloro-1H-indol-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (37);

(R)-6-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (38);

(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (39);

25 (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (40);

(R)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida
5 (41);

(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (42);

N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-
10 nicotinamida (43);

N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (44);

(R)-6-(5-acetamido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-
15 N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (45);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxifenil)amino)nicotinamida (46);

20 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(3-isopropoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (47);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxibutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (48);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((2S)-
25 2-fluoro-3-hidroxibutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (49);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-sulfamoilfenil)amino)-nicotinamida (50);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-metoxifenil)amino)-nicotinamida (51);

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

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

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

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-(metilcarbamoil)fenil)amino)nicotinamida (55);

(R)-4-((3-carbamoilfenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (56);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-(metilsulfonamido)fenil)amino)nicotinamida (57);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-

(isopropilamino)-N-(4-sulfamoilfenetil)nicotinamida (58);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3-(2-idroxiopropan-2-il)fenil)amino)nicotinamida (59);

5 (R)-4-((4-carbamoilfenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (60);

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

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((trans)-4-idroxi-4-metilciclohexil)amino)nicotinamida (62);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)nicotinamida (63);

(R)-4-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (64);

20 (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluorociclobutil)metil)amino)nicotinamida (65);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((3-cianofenil)amino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (66);

25

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

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

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

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)-2-oxoetil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (70);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-(hidroximetil)fenil)-amino)nicotinamida (71);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((2S)-3-fluorobutan-2-il)amino)nicotinamida (72);

N-(2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-il)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (73);

(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)nicotinamida (74);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-

fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida
(75);

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

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-
fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxi-2-
metilpropil)amino)nicotinamida (77);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-
10 fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoropropan-2-
il)amino)nicotinamida (78);

6-(5-ciano-1H-indol-1-il)-4-(isopropilamino)-N-
((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (79);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-
15 (isopropilamino)-N-((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-
nicotinamida (80);

4-(isopropilamino)-N-((trans)-4-(metilcarbamoil)-
ciclohexil)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida
(81);

20 N-((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-6-(7H-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-
il)amino)nicotinamida (82);

N-((trans)-4-acetamidociclohexil)-6-(7H-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-
25 il)amino)nicotinamida (83);

N-((*trans*)-4-acetamidociclohexil)-4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (84);

5 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (85);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (86);

10 N-((*trans*)-4-acetamidociclohexil)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)nicotinamida (87);

15 N-((*trans*)-4-acetamidociclohexil)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (88);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((S)-1-idroxiopropan-2-il)amino)-N-((1R,4S)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (89);

20 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(isopropilcarbamoil)-ciclohexil)nicotinamida (90);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(ciclopropilcarbamoil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (91);

25 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-

((*trans*)-4-(etilcarbamoil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)-
nicotinamida (92);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((2-
hidroxi-2-metilpropil)amino)-N-((*trans*)-4-
5 (metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (93);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((2-
hidroxi-2-metilpropil)amino)-N-((*trans*)-4-
(²H₃)metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (94);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-
10 (isopropilamino)-N-((*trans*)-4-nitrociclohexil)nicotinamida
(95);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-
((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-4-
(isopropilamino)nicotinamida (96);

15 ((*trans*)-4-(6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-
il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)ciclohexil)carbamato de
metilo (97);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-
((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida
20 (98);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-
((*trans*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-4-(isopropilamino)-
nicotinamida (99);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-
25 (etilamino)-N-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-

il)ciclohexil)nicotinamida (100);

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

5 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)-nicotinamida (102);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (103);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)-nicotinamida (104);

4-((3-carbamoilfenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonil)-ciclohexil)nicotinamida (105);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (106);

20 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (107);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (108);

25

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)-amino)nicotinamida (109);

5 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)-amino)nicotinamida (110);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((3,3-difluoro-2-idroxiciclohexil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (111);

10 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((3,3-difluoro-2-idroxiciclohexil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (112);

15 N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (113);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((R)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (114);

20 N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((R)-1-fluoropropan-2-il)amino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (115);

N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (116);

25 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-

fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (117);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((R)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (118);

(S)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-nicotinamida (119);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((1-fluoropropan-2-il)amino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-nicotinamida (120);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (121);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((S)-1-fluoropropan-2-il)amino)-N-((1R,4S)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (122);

(R)-1-(4-(etilamino)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (123);

(R)-1-(4-(ciclobutilamino)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (124);

acetato de 1-((2-(6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)etil)amino)-2-

metil-1-oxopropan-2-ilo (125);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)etil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (126);

5 (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-metoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (127);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-metoxipropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (128);

10 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((2R)-2-fluoro-3-(isopropilamino)butil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (129);

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

15 nicotinamida (130);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)nicotinamida (131);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-(metilamino)-3-oxopropil)-nicotinamida (132);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (133);

25 (R)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-

metilbutil)-6-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)nicotinamida
(134);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((tetraidro-2H-piran-4-
5 il)amino)nicotinamida (135);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-
nicotinamida (136);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
10 (2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-
nicotinamida (137);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
(etilamino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida
(138);

15 (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-
nicotinamida (139);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
(ciclopropilamino)-N-((trans)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-
20 nicotinamida (140);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((tetraidro-2H-piran-4-
il)amino)nicotinamida (141);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-
25 2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((tetraidro-2H-piran-3-

il)amino)nicotinamida, diastereómero 1 (142);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((S)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida, diastereómero 2 (143);

5 (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-nicotinamida (144);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-
10 nicotinamida (145);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (146);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2,2,2-trifluoroetil)-
15 amino)nicotinamida (147);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (148);

(R)-N-(3-etil-2-fluoro-3-hidroxipentil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)nicotinamida (149);

6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (150);

25 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-

hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-
nicotinamida (151);

6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-
5 nicotinamida (152);

(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(5-
hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-
nicotinamida (153);

6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
10 (isopropilamino)-N-(2-morfolinoetil)nicotinamida (154);

(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-
(isopropilamino)-6-(5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-
il)nicotinamida (155);

(R)-4-(ciclopropilamino)-6-(5-fluoro-1H-
15 pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-
metilbutil)nicotinamida (156);

(R)-6-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-
(isopropilamino)nicotinamida (157);

20 (R)-6-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-
(isopropilamino)nicotinamida (158);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-
2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((*trans*)-4-
25 hidroxiciclohexil)amino)nicotinamida (159);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-nicotinamida (160);

5 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)-nicotinamida (161);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-((²H₃)metilcarbamoil)-ciclohexil)nicotinamida (162);

10 (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((4-fluorociclohexil)-amino)nicotinamida (163);

15 N-((*trans*)-4-acetamidociclohexil)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (164);

N-(2-amino-4.5.6.7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-il)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (165);

20 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-((*trans*)-4-(metilsulfonamido)ciclohexil)-nicotinamida (166);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2,2-difluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (167);

25 (R)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-

(isopropilamino)-6-(3-(piridazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (168);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (169);

(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(9H-purin-9-il)nicotinamida (170);

(R)-6-(2-amino-9H-purin-9-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (171);

(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((2-hidroxietil)amino)-9H-purin-9-il)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (172);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (173);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (174);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-hidroxi-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (175);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-hidroxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (176);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-

- ((1S,4S)-4-hidroxi-4-(piridin-3-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (177);
- 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-hidroxi-4-(piridin-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (178);
- 5 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-hidroxi-4-(piridin-4-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (179);
- 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-fluoro-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (180);
- 10 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((1S,4S)-4-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (181);
- 15 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((trans)-4-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (182);
- 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-4-(isopropilamino)-
- 20 nicotinamida (183);
- (S)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(4-(piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)nicotinamida (184);
- (R)-6-(2-(dimetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-
- 25 7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-

nicotinamida (185);

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

nicotinamida (186);

5 (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (187);

(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((2-hidroxietil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-

10 (isopropilamino)nicotinamida (188);

N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (189);

15 N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (190);

fosfato diácido de (R)-4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamido)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ilo (191);

20 (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida, cloridrato (192);

(R)-4-(sec-butilamino)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (193);

25 (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(5-

hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-
nicotinamida (194);

(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-
(isopropilamino)-6-(5-metoksi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-
5 il)nicotinamida (195);

(S)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-
nicotinamida (196);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
10 (2-fluoro-3-(isopropilamino)-3-oxopropil)-4-(isopropilamino)-
nicotinamida (197);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
(isopropilamino)-N-(4-metoxiciclohexil)nicotinamida (198);

N-butil-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-
15 4-(isopropilamino)nicotinamida (199);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
(2-fluoro-3-metoksi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-
nicotinamida (200);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
20 (isopropilamino)-N-(3-morfolinopropil)nicotinamida (201);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-
2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((2S)-3-fluorobutan-2-
il)amino)nicotinamida (202);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-
25 2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((2S)-3-fluorobutan-2-

il) amino) nicotinamida (203);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-morfolinoetil) nicotinamida (204);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((4-fluorobutan-2-il) amino) nicotinamida (205);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-morfolino-2-oxoetil) nicotinamida (206);

3-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino) nicotinamido) propanoato de metilo (207);

(2-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino) nicotinamido) etil) fosfonato de dietilo (208);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il) metil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (209);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-trideuterometoxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino) nicotinamida (210);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-(1,1-dioxidotiomorfolino) etil)-4-(isopropilamino) nicotinamida (211);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-(etilamino)-3-oxopropil)-4-(isopropilamino) nicotinamida (212);

N-(3-(1H-1,2,4-triazol-5-il) propil)-6-(5-ciano-1H-

pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida
(213);

N-((1R,4R)-4-(2-idroxiopropan-2-il)ciclohexil)-4-
(isopropilamino)-6-(5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-
5 il)nicotinamida (214);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
(3-etoksi-2-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-
nicotinamida (215);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
10 (isopropilamino)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)nicotinamida
(216);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-
idroxipiridin-2-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (217);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
15 (isopropilamino)-N-((1R,4R)-4-(2-(metilamino)-2-ossietil)-
ciclohexil)nicotinamida (218);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
(isopropilamino)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)nicotinamida
(219);

20 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
(isopropilamino)-N-(2-(tetraidro-2H-piran-2-il)etil)-
nicotinamida (220);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
(isopropilamino)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)nicotinamida
25 (221);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(4-morfolinofenil)nicotinamida (222);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)nicotinamida (223);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-morfolinopirimidin-5-il)nicotinamida (224);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (225);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(4-(morfolinometil)fenil)nicotinamida (226);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)nicotinamida (227);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (228);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-(metilamino)-3-oxopropil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (229);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-(((S)-1-idroxiopropan-2-il)amino)-3-oxopropil)-4-

(isopropilamino)nicotinamida (230);

(R)-6-(5-(difluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (231);

5 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((2R)-2-fluoro-3-hidroxi-4-metilpentil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (232);

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

10 nicotinamida (233);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)nicotinamida (234);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (235);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (236);

20 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-(3-hidroxitetrahydrofuran-3-il)etil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (237);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-butil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (238);

25 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-

- hidroxibutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (239);
- 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)nicotinamida (240);
- 5 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)nicotinamida (241);
- 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)nicotinamida (242);
- 10 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-2-(3-idroxiioxetan-3-il)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida, racémica (243);
- 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
- 15 ((1S,3S)-3-(2-idroxiopropan-2-il)ciclopentil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (244);
- (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)nicotinamida (245);
- 20 (S)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)nicotinamida (246);
- 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(6-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-
- 25 il)nicotinamida (247);

6- (5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N- (2-fluoro-2- (3-idroxioksetan-3-il) etil) -4- (isopropilamino) -nicotinamida (248);

5 6- (5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N- (2-fluoro-2- (3-idroxioksetan-3-il) etil) -4- (isopropilamino) -nicotinamida (249);

6- (5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N- (2- (4-idroxi-1-metilpiperidin-4-il) etil) -4- (isopropilamino) -nicotinamida (250);

10 6- (5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -4- (isopropilamino) -N- (4-sulfamoilfenetil) nicotinamida (251);

6- (5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N- (2- (1-idroxiciclopentil) etil) -4- (isopropilamino) nicotinamida (252);

15 6- (5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N- (2- (4-idroxi-1- (oksetan-3-il) piperidin-4-il) etil) -4- (isopropilamino) -nicotinamida (253);

6- (5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -4- (isopropilamino) -N- (5- (4-metoxipiperidin-1-il) piridin-2-il) nicotinamida (254);

20

6- (5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N- (2- (3-idroxi-pirrolidin-3-il) etil) -4- (isopropilamino) nicotinamida (255);

(R) -6- (5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N- (2-fluoro-3-morfolino-3-oxopropil) -4- (isopropilamino) -

25

nicotinamida (256);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-3-oxopropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (257);

5 6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-2-(3-idroxioketan-3-il)etil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (258);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-(piridin-4-il)etil)nicotinamida (259);

10 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-fluorofenetil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (260);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(4-metoksifenetil)nicotinamida (261);

(R)-6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idrossi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (262);

6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((2-(2-idrossipropil)-2-il)ciclopropil)metil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (263);

20 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(3-(metilsulfonamido)butil)nicotinamida (264);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(3-(metilsulfonamido)butil)nicotinamida (265);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etil)-nicotinamida (266);

5 N-((3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (267);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida (268);

10 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(4-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)-fenetil)nicotinamida (269);

N-(4-acetamidofenetil)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (270);

15 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida (271);

20 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)nicotinamida (272);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (273);

25 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((1S,4R)-4-((S)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4-

(isopropilamino)nicotinamida (274);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-(1-(2-cianoacetil)piperidin-4-il)etil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (275);

5 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-(piridin-3-il)etil)nicotinamida (276);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-(1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (277);

10 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(1-(1-(metilsulfonil)azetidin-3-carbonil)-piperidin-4-il)nicotinamida (278);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-(4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)etil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (279);

(R)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(5-((3-metilbutanamido)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)nicotinamida (280);

20 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(1-(1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida (281);

(R)-6-(6-amino-5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (282);

25 4-((R)-sec-butilamino)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-

b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-
nicotinamida (283);

6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-
4-((S)-sec-butilamino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-
5 metilbutil)nicotinamida (284);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(1-
(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)-
nicotinamida (285);

(R)-4-(*terc*-butilamino)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-
10 b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-
nicotinamida (286);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
((1R,4R)-4-((R)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4-
(isopropilamino)nicotinamida (287);

15 4-(*terc*-butilamino)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-
b]piridin-1-il)-N-(3-fluoro-3-metilbutil)nicotinamida (288);

4-((S)-sec-butilamino)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-
b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-
nicotinamida (289);

20 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(1-
(etilsulfonil)piperidin-4-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida
(290);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-(1-
hidroxi-4-metoxiciclohexil)etil)-4-(isopropilamino)-
25 nicotinamida (291);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1-metilciclopropil)-amino)nicotinamida (292);

5 (R)-6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(*terc*-butilamino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-nicotinamida (293);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-2-fluoroetil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (294);

10 (R)-6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (295);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((3R,6S)-6-(2-idroxiopropan-2-il)tetraidro-2H-piran-3-il)-4-
15 (isopropilamino)nicotinamida (296);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (297);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-isopentil-4-(isopropilamino)nicotinamida (298);
20

6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-ciclopropiletil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (299);

6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((R)-*sec*-butilamino)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-
25 metilbutil)nicotinamida (300);

6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-
N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1,1,1-
trifluoropropan-2-il)amino)nicotinamida (301);

5 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-
ciclopropiletil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (302);

6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-
N-isopentil-4-(isopropilamino)nicotinamida (303);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(1-(2-
idroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)-
10 nicotinamida (304);

6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-
4-(isopropilamino)-N-metilnicotinamida (305);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
(isopropilamino)-N-(3-metil-3-(metilsulfonamido)butil)-
15 nicotinamida (306);

6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-
N-(3-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida
(307);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
20 (2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida
(308);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
(isopropilamino)-N-(1-(N-isopropilsulfamoil)piperidin-4-il)-
nicotinamida (309);

25 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-

(isopropilamino)-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-
nicotinamida (310);

N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-6-(5-ciano-1H-
pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida
5 (311);

(S)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
(2-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (312);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
(isopropilamino)-N-(1-(N-metilsulfamoil)piperidin-4-il)-
10 nicotinamida (313);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
(3-(difluoromethoxi)-2-fluoro-3-metilbutil)-4-
(isopropilamino)nicotinamida (314);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
15 (3,3-diciclopropil-2-fluoro-3-hidroxipropil)-4-
(isopropilamino)nicotinamida (315);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
(isopropilamino)-N-((1R,4R)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-
nicotinamida (316);

20 N-((1R,4R)-4-acetamidociclohexil)-6-(6-amino-5-
ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-
nicotinamida (317);

(S)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
(2-ciclopropiletil)-4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-
25 nicotinamida (318);

(S)-N-butil-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-idroxiopropan-2-il)amino)nicotinamida (319);

(S)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-idroxiopropan-2-il)amino)-N-isopentilnicotinamida (320);

5 (R)-6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-metoksi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (321);

6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(1-metilciclopropil)nicotinamida (322);

10 (R)-6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(1-ciclopropiletil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (323);

6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-ciclohexil-4-(isopropilamino)nicotinamida (324);

15 6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(1-cianociclopropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (325);

6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-propilnicotinamida (326);

20 6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(ciclopent-2-en-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (327);

(R)-6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoropropil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (328);

25 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)etil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (329);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (330);

5 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-(1-hidroxiciclopropil)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (331);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3,3-difluorobutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (332);

10 (R)-6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)-nicotinamida (333);

N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-9H-purin-9-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (334);

15 (R)-6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (335);

20 (R)-6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-nicotinamida (336);

(R)-6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(propilamino)nicotinamida (337);

25 (R)-6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-(ciclobutilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-

nicotinamida (338);

(R)-6-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (339);

5 (R)-6-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)-nicotinamida (340);

(R)-6-(5-amino-6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-

10 (isopropilamino)nicotinamida (341);

(R)-6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (342);

(R)-6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2-
15 fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metilciclopropil)amino)-nicotinamida (343);

(R)-6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (344);

20 (R)-6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinamida (345);

(R)-6-(2-amino-9H-purin-9-il)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (346);

25 (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-

((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il) amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (347);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il) amino)nicotinamida (348);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino)nicotinamida (349);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il) amino)nicotinamida (350);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il) amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (351);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino)nicotinamida (352);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il) amino)nicotinamida (353);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il) amino)nicotinamida (354);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-etil-1H-pirazol-4-il) amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-

metilbutil)nicotinamida (355);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
((1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-
fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (356);

5 (R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-
metilbutil)nicotinamida (357);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-isopropil-1H-pirazol-
10 4-il)amino)nicotinamida (358);

(R)-6-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-
((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-
hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (359);

(R)-6-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2-
15 fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-
1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (360);

(R)-6-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-
((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-
metilbutil)nicotinamida (361);

20 (R)-6-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2-
fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-isopropil-1H-pirazol-4-
il)amino)nicotinamida (362);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(2-metoxietil)-1H-
25 pirazol-4-il)amino)nicotinamida (363);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (364);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
5 ((1-(2,2-difluoropropil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (365);

(R)-6-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (366);

10 (R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(3-fluoropropil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (367);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(3-fluoropropil)-1H-
15 pirazol-4-il)amino)nicotinamida (368);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-(2,2-difluoropropil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (369);

(R)-6-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2-
20 fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(3-fluoropropil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (370);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (371);

25 (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-

((1-etil-1H-pirazol-4-il) amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (372);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino)nicotinamida (373);

(R)-6-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-((1-(2-cianoetil)-1H-pirazol-4-il) amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (374);

(R)-6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il) amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (375);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-(2-cianoetil)-1H-pirazol-4-il) amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (376);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-(2-cianoetil)-1H-pirazol-4-il) amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (377);

6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(2-fluoropropil)-1H-pirazol-4-il) amino)nicotinamida, racémica (378);

6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-((1-(2-(difluoromethoxi)propil)-1H-pirazol-4-il) amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (379);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-propil-1H-pirazol-4-

il)amino)nicotinamida (380);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1-propil-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (381);

5 (R)-6-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1-propil-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (382);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1-propil-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (383);

(R)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-6-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (384);

15 (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (385);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-(etilcarbamoil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (386);

20 (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (387);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-isopropilnicotinamida (388);

25

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-propilnicotinamida (389);

5 N-(*terc*-butil)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-nicotinamida (390);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-isobutilnicotinamida (391);

10 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-etoxietil)-nicotinamida (392);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-etilnicotinamida
15 (393);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (394);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
20 (2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (395);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-((1R,4R)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)nicotinamida (396);

25 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2,2-

difluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (397);

(R)-6-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (398);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (399);

(R)-6-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (400);

(R)-6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (401);

(R)-6-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (402);

(R)-6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)nicotinamida (403);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (404);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3-metil-1H-pirazol-5-

il) amino) nicotinamida (405);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-isopropil-1H-pirazol-5-il) amino) nicotinamida (406);

5 (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il) amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil) nicotinamida (407);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il) amino) nicotinamida (408);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metil-1H-pirazol-5-il) amino) nicotinamida (409);

15 (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il) amino) nicotinamida (410);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(5-fluoropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il) amino) nicotinamida (411);

20 (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fenil-1H-pirazol-5-il) amino) nicotinamida (412);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil) nicotinamida (413);

25

6-(5-ciano-1H-indol-1-il)-N-((1R,4R)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (414);

5 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (415);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-sulfamoilfenil)amino)-nicotinamida (416);

10 N-(3-(terc-butoxi)propil)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (417);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-metoxifenil)amino)-
15 nicotinamida (418);

(R,E)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-il)amino)nicotinamida (419);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-
20 ((1R,4R)-4-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (420);

(R)-4-(benzo[d]oxazol-6-ilamino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (421);

25 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-

fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3-idroxiutil) amino)-
nicotinamida (422);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-
fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((6-metilpiridin-3-
5 il)metil) amino)nicotinamida (423);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-
fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1-metil-1H-pirazol-5-
il) amino)nicotinamida (424);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-
10 fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)-
amino)nicotinamida (425);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-
fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((4-fluorobutan-2-
il) amino)nicotinamida (426);

15 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-
fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((4-fluorobutan-2-
il) amino)nicotinamida (427);

4-(ciclopropilamino)-6-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-
b]piridin-1-il)-N-((1R,4R)-4-(2-idroxiopropan-2-
20 il)ciclohexil)nicotinamida (428);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-
(ciclopropilamino)-N-((1R,4R)-4-(2-idroxiopropan-2-
il)ciclohexil)nicotinamida (429);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-
25 ((3-ciano-2-fluorofenil) amino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-

metilbutil)nicotinamida (430);

(R)-4-((3-(1H-imidazol-2-il)fenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (431);

5 6-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-N-((1R,4S)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)nicotinamida (432);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((4-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (433);

10 (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-metoxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (434);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(((R)-2-fluoro-3-(isopropilamino)-3-oxopropil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (435);

(R)-4-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (436);

20 (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (437);

(R)-4-((1H-indazol-5-il)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (438);

25

(R)-4-((1H-benzo[d]imidazol-6-il)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (439);

5 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida (440);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida (441);

10 (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-trideuterometoxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (442);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-trideuterometoxi-3-metilbutil)-4-((3-(hidroximetil)-15 ciclohexil)amino)nicotinamida (443);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(4-(1-ciclopropil-1-hidroxietil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (444);

20 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-(hidroximetil)-ciclohexil)amino)nicotinamida (445);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(4-(1-ciclopropil-1-hidroxietil)ciclohexil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (446);

25 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-

(isopropilamino)-N-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)nicotinamida (447);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(3-etoxi-2-fluoro-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida
5 (448);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (449);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((R)-1-ciclopropiletil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (450);
10

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((S)-1-ciclopropiletil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (451);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-(morfolin-4-sulfonamido)etil)-nicotinamida (452);
15

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)nicotinamida
20 (453);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((4-metilpentan-2-il)amino)nicotinamida (454);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3R,4S)-4-
25

hidroxitetrahidrofuran-3-il) amino) nicotinamida (455);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il) amino) nicotinamida (456);

5 3-((2-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil) carbamoil)piridin-4-il) amino) azetidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (457);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3R,4S)-4-fluorotetrahidrofuran-3-il) amino) nicotinamida (458);

10 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((3R,4S)-4-fluorotetrahidrofuran-3-il) amino) nicotinamida (459);

4-((2-(1H-imidazol-4-il) ciclopropil) amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil) nicotinamida (460);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxibutil) amino)-nicotinamida (461);

20 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-hidroxibutil) amino)-nicotinamida (462);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il) amino) nicotinamida (463);

25

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1-fenilpiperidin-4-il)amino)nicotinamida (464);

5 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-1-(metilsulfonil)-pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (465);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((R)-pirrolidin-3-ilamino)-nicotinamida (466);

10 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-nicotinamida (467);

(R)-4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (468);

4-(((R)-1-acetilpirrolidin-3-il)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (469);

(R)-4-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (470);

(R)-4-((4-(1H-imidazol-1-il)fenil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (471);

25 (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-

fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)amino)nicotinamida (472);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((R)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (473);

3-((2-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-5-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-4-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-metilo (474);

(R)-1-(4-((azetidin-3-ilmetil)amino)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (475);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)amino)nicotinamida (476);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((R)-1-(2-cianoacetil)pirrolidin-3-il)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (477);

(S)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)-nicotinamida (478);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-nicotinamida (479);

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

nicotinamida (480);

3-((2-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-5-
(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-4-
il)amino)azetidin-1-carboxilato de (R)-metilo (481);

5 (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-
fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((tetrahydro-2H-piran-4-
il)metil)amino)nicotinamida (482);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-
fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-(3-metilmorfolino)-
10 etil)amino)nicotinamida (483);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((4,4-
difluorotetrahidrofuran-3-il)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-
hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (484);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-((4,4-
15 difluorotetrahidrofuran-3-il)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-
hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (485);

4-(((1R,4R)-4-carbamoilciclohexil)amino)-6-(5-
ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-
hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (486);

20 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-(1-
hidroxiciclopentil)etil)-4-(isopropilamino)nicotinamida
(487);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-
fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-((2,2,2-trifluoroetil)-
25 amino)ciclopentil)amino)nicotinamida (488);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3-((2,2,2-trifluoroetil)-amino)ciclopentil)amino)nicotinamida (489);

5 4-((3-aminociclopentil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (490);

4-((3-aminociclopentil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (491);

10 4-((3-aminociclopentil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (492);

15 4-((3-aminociclopentil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (493);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-2-(3-idroxi-oxetan-3-il)etil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (494);

20 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-2-(3-idroxi-oxetan-3-il)etil)-4-(isopropilamino)-nicotinamida (495);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((2S)-3-idroxi-5-metilhexan-2-il)amino)nicotinamida (496);

25 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-

((1S,3S)-3-(2-hidroxipropan-2-il)ciclopentil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (497);

((1-(5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-carbamoil)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)carbamato de (R)-isobutilo (498);

(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(5-((3-hidroxi-3-metilbutanamido) metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (499);

(R)-6-(5-((3,3-dietilureido)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (500);

((1-(5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-carbamoil)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)carbamato de (R)-etilo (501);

((1-(5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-carbamoil)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il) metil)carbamato de (R)-isopropilo (502);

(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(5-((3-metilbutanamido)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)nicotinamida (503);

(R)-6-(5-((2-ciclopentilacetamido)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (504);

(R)-6-(5-(ciclopropancarboxamidometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-

metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (505);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((R)-2-fluoropropil)amino)-nicotinamida (506);

5 6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((S)-2-fluoropropil)amino)-nicotinamida (507);

((1-(5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-carbamoil)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)carbamato de (R)-propilo (508);

6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,3R)-3-(2-hidroxipropan-2-il)ciclobutil)amino)nicotinamida (509);

(R)-6-(5-(butiramidometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (510);

(R)-6-(5-((2-ciclohexilacetamido)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (511);

20 (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(5-((4-metilpentanamido)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)nicotinamida (512);

(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(5-((3-propilureído)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)nicotinamida (513);

(R)-6-(5-((3-benzilureído)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (514);

(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(5-((2-fenilacetamido)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)nicotinamida (515);

(R)-6-(5-((3-butilureído)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (516);

10 (R)-6-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((3-hidroxifenil)amino)-nicotinamida (517);

(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(5-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)nicotinamida (518);

(R)-6-(5-((3,3-dimetilbutanamido)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)nicotinamida (519);

20 N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(5-((tetrahidrofuran-3-carboxamido)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)nicotinamida (520);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((5-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)amino)nicotinamida (521);

25

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
((3-cianofenil) amino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-
nicotinamida (522);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
5 ((4-cianofenil) amino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-
nicotinamida (523);

(R)-4-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-6-(5-ciano-1H-
pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-
metilbutil)nicotinamida (524);

10 (R)-1-(4-(benzo[d]oxazol-6-ilamino)-5-((2-fluoro-3-
idroxi-3-metilbutil) carbamoil)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-
b]piridin-5-carboxamida (525);

(R)-4-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il) fenil) amino)-6-(5-
ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-
15 3-metilbutil)nicotinamida (526);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((4-(1-metil-1H-tetrazol-
5-il) fenil) amino)nicotinamida (527);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
20 ((3-ciano-2-fluorofenil) amino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-
metilbutil)nicotinamida (528);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
(2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-((4-(1-metil-1H-tetrazol-5-
il) fenil) amino)nicotinamida (529);

25 (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-

(2-fluoro-3-idroksi-3-metilbutil)-4-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)nicotinamida (530);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroksi-3-metilbutil)-4-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)nicotinamida (531);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroksi-3-metilbutil)-4-((R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (532);

10 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroksi-3-metilbutil)-4-((S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (533);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroksi-3-metilbutil)-4-((R)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (534);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroksi-3-metilbutil)-4-((1-fenilpiperidin-4-il)amino)nicotinamida (535);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroksi-3-metilbutil)-4-((R)-1-(5-metoxipirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (536);

25 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-

2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((R)-1-(pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)amino)nicotinamida (537);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((R)-1-(2,4-difluorobenzoil)pirrolidin-3-il)amino)-N-(R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (538);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)amino)nicotinamida (539);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)nicotinamida (540);

(R)-4-((1-(5-cloropirimidin-2-il)azetidin-3-il)amino)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (541);

3-((2-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-4-il)amino)azetidin-1-carboxilato de (R)-metilo (542);

3-((2-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-4-il)amino)azetidin-1-carboxilato de (R)-etilo (543);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida, sal de TFA (544);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((S)-tetrahidrofuran-3-

il)amino)nicotinamida, sal de TFA (545);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)-nicotinamida (546);

5 6-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)nicotinamida (547);

6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)nicotinamida (548);

(R)-6-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (549);

15 (R)-6-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)-nicotinamida (550);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)-nicotinamida (551);

20 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((1R,4R)-4-metoxiciclohexil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (552);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)nicotinamida (553);

25 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((4,4-

difluorotetrahidrofuran-3-il) amino) -N- ((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil) nicotinamida (554);

5 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N- ((1R,4R)-4-(2-hidroxiopropan-2-il) ciclohexil) -4-(oxetan-3-ilamino) nicotinamida (555);

6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N- ((1R,4R)-4-(2-hidroxiopropan-2-il) ciclohexil) -4-(oxetan-3-ilamino) nicotinamida (556);

10 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N- isopentil-4-(oxetan-3-ilamino) nicotinamida (557);

6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N-(2-ciclopropiletil) -4-(oxetan-3-ilamino) nicotinamida (558);

6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N-butil-4-(oxetan-3-ilamino) nicotinamida (559);

15 6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N-isopentil-4-(oxetan-3-ilamino) nicotinamida (560);

N-butil-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -4-(oxetan-3-ilamino) nicotinamida (561);

20 (R)-6-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil) -4-((tetrahydro-2H-piran-4-il) amino) nicotinamida (562);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil) -4-((3,3,3-trifluoropropil) -amino) nicotinamida (563);

25 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -4-

(isopropilamino)-N-(5-metoxipirazin-2-il)nicotinamida (564);

N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((2-morfolinopropil)amino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinamida (565);

5 N-((2H-tetrazol-5-il)metil)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinamida (566);

(R)-6-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-

10 (isopropilamino)nicotinamida (567);

(R)-6-(6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (568);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((S)-1-idroxi-3-metilbutan-2-il)amino)nicotinamida (569);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((2-metil-2-morfolinopropil)amino)nicotinamida (570);

20 (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((oxazol-4-ilmetil)-amino)nicotinamida (571);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((R)-3-idroxibutil)-amino)nicotinamida (572);

25

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((R)-3-idroxi-4-
amino)nicotinamida (573);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
5 ((2,2-difluoroetil)amino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-
metilbutil)nicotinamida (574);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((2-
fluoro-3-idroxi-2-metilpropil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-
idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (575);

10 (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-(neopentilamino)-
nicotinamida (576);

(R)-6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-
il)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-
15 nicotinamida (577);

(R)-6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-
il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-(propilamino)-
nicotinamida (578);

(R)-6-(6-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-
20 (2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-
nicotinamida (579);

(R)-6-(6-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-4-
(etilamino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida
(580);

25 (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-

(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-fluorociclobutil)-metil)amino)nicotinamida (581);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((R)-2-fluoropropil)-amino)nicotinamida (582);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((S)-2-fluoropropil)-amino)nicotinamida (583);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)-N-(1-(1-(metilsulfonil)azetidin-3-carbonil)-piperidin-4-il)nicotinamida (584);

(R)-4-((3-amino-2,2-dimetilpropil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (585);

15 (R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-(metilsulfonamido)-etil)amino)nicotinamida (586);

20 (2-((2-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-5-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-4-il)amino)etil)carbamato de (R)-1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo (587);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((S)-1-hidroxibutan-2-il)amino)nicotinamida (588);

25 6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-

2-fluoro-3-idroksi-3-metilbutil)-4-((S)-1-idroksibutan-2-il)amino)nicotinamida (589);

6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroksi-3-metilbutil)-4-((S)-2-fluoropropil)amino)nicotinamida (590);

6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroksi-3-metilbutil)-4-((R)-2-fluoropropil)amino)nicotinamida (591);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroksi-3-metilbutil)-4-(propilamino)nicotinamida (592);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroksi-3-metilbutil)-4-((2-metoksi-2-metilpropil)amino)nicotinamida (593);

6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroksi-3-metilbutil)-4-((2-idroksi-3-metilbutil)amino)nicotinamida (594);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroksi-3-metilbutil)-4-((3-fluoropropil)-amino)nicotinamida (595);

6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroksi-3-metilbutil)-4-((2-idroksi-3-metilbutil)-amino)nicotinamida (596);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroksi-3-metilbutil)-4-((2-idroksi-3-metilbutil)-

amino)nicotinamida (597);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
((2-(difluorometoxi)etil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-
metilbutil)nicotinamida (598);

5 (R)-6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-
il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluoro-3-
metilbutil)amino)nicotinamida (599);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-
(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluoro-3-metilbutil)-
10 amino)nicotinamida (600);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
((2-(difluorometoxi)-2-metilpropil)amino)-N-(2-fluoro-3-
hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (601);

6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-
15 2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((R)-2-fluorobutil)-
amino)nicotinamida (602);

(R)-6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
((2-(difluorometoxi)-2-metilpropil)amino)-N-(2-fluoro-3-
hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (603);

20 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-
2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorobutil)amino)-
nicotinamida (604);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
((ciclopropilmetil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-
25 metilbutil)nicotinamida (605);

6- (5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N- ((R) -
2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil) -4- ((1R,4R) -4- (2-
hidroxiopropan-2-il) ciclohexil) amino) nicotinamida (606);

5 6- (5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N- ((R) -
2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil) -4- ((1S,4S) -4-idroxi-4-
metilciclohexil) amino) nicotinamida (607);

6- (5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N- ((R) -
2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil) -4- ((1R,4R) -4-idroxi-4-
metilciclohexil) amino) nicotinamida (608);

10 6- (5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N- ((R) -
2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil) -4- ((3-idroxiciclopentil) -
amino) nicotinamida (609);

6- (5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N- ((R) -
2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil) -4- ((3-idroxiciclopentil) -
15 amino) nicotinamida (610);

6- (5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N- ((R) -
2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil) -4- ((3-idroxiciclopentil) -
amino) nicotinamida (611);

20 6- (5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N- ((R) -
2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil) -4- ((1R,3S) -3- (2-
hidroxiopropan-2-il) ciclohexil) amino) nicotinamida (612);

(R) -6- (5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -N-
(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil) -4- ((4-idroxi-biciclo-
[2.2.1]heptan-1-il) amino) nicotinamida (613);

25 6- (5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il) -4- ((3,3-

difluorociclopentil) amino) -N- ((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil) nicotinamida (614);

5 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((3,3-difluorociclopentil) amino) -N- ((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil) nicotinamida (615);

(R)-6-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino) -N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil) nicotinamida (616);

10 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-(((1S,3S)-3-(2-idroxiopropan-2-il)ciclopentil) amino) nicotinamida (617);

6-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil) amino) nicotinamida (618);

15 6-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil) amino) nicotinamida (619);

20 6-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil) amino) nicotinamida (620);

6-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil) amino) nicotinamida (621);

25 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,4R)-4-(oxetan-3-

ilamino)ciclohexil)amino)nicotinamida (622);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-
((1R,4R)-4-(ciclopropancarboxamido)ciclohexil)amino)-N-((R)-
2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (623);

5 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-
2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1R,5S)-3-
idroxiadamantan-1-il)amino)nicotinamida (624);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-
2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)-
10 amino)nicotinamida (625);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-
2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)-
amino)nicotinamida (626);

6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-
15 2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((3-fluorociclopentil)-
amino)nicotinamida (627);

6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-
2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-((1S,3S)-3-(2-
idroxiopropan-2-il)ciclopentil)amino)nicotinamida (628);

20 6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-
4-((1R,2R)-2-fluorociclohexil)amino)-N-((1R,4R)-4-
(metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (629);

6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-
4-((1S,2S)-2-fluorociclohexil)amino)-N-((1R,4S)-4-
25 (metilcarbamoil)ciclohexil)nicotinamida (630);

(R)-6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-nicotinamida (631);

5 6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,5S)-3-idroxiadamantan-1-il)amino)nicotinamida (632);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(((1R,4R)-4-(2,2-difluoroacetamido)ciclohexil)amino)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (633);

10 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-4-(((1R,4R)-4-(2-fluorobenzamido)ciclohexil)amino)nicotinamida (634);

(R)-4-(biciclo[1.1.1]pentan-2-ilamino)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (635);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2,3-difluoro-3-metilbutil)-4-(((1R,5S)-3-idroxiadamantan-1-il)amino)nicotinamida (636);

(R)-6-(6-amino-5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-N-(2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (637);

4-((3-aminociclopentil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-idroxi-3-metilbutil)nicotinamida (638);

25 4-((3-aminociclopentil)amino)-6-(5-ciano-1H-

pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (639);

4-((3-aminociclopentil)amino)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (640);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1R,4R)-4-(isopropilcarbamoil)ciclohexil)amino)nicotinamida (641);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)amino)nicotinamida (642);

6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)amino)nicotinamida (643);

(R)-6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)nicotinamida (644);

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

(hidroximetil)ciclopropil)amino)nicotinamida (645); y

6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)amino)nicotinamida (646).

9. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende uno o más compuestos de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables.

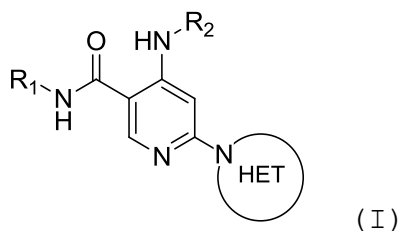
10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para usarse terapia para el
5 tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque la enfermedad se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad del injerto contra el hospedero, rechazo al
10 aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, lupus cutáneo, psoriasis; síndromes periódicos asociados a criopirina, síndrome periódico asociado al receptor de TNF, fiebre mediterránea
15 familiar, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.

12. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la manufactura de
20 un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describen los compuestos de la Fórmula (I)



o sales de los mismos, en donde: HET es un heteroarilo
seleccionado de pirazolilo, indolilo, pirrolo[2,3-
b]piridinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-
10 b]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 2,3-dihidro-1H-
pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo y
purinilo, en donde el heteroarilo está sustituido con R_a y R_b;
y R₁ y R₂ se definen en la presente. También se describen
métodos para usar tales compuestos como moduladores de IRAK4,
15 y las composiciones farmacéuticas que comprenden tales
compuestos. Estos compuestos son útiles para tratar,
prevenir o ralentizar enfermedades inflamatorias y
autoinmunitarias.

20

25