

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 902 521**

51 Int. Cl.:

C07D 401/10 (2006.01) **A61P 19/00** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 411/14 (2006.01)
C07D 413/00 (2006.01)
C07D 417/00 (2006.01)
C07D 419/00 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2017 PCT/CN2017/093385**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.01.2018 WO18014829**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2017 E 17830463 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.10.2021 EP 3487851**

54 Título: **Derivados de aminopiridina y su uso como inhibidores selectivos de ALK-2**

30 Prioridad:

20.07.2016 US 201662364620 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.03.2022

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**LI, JIALIANG;
ARISTA, LUCA;
BABU, SREEHARI;
BIAN, JIANWEI;
CUI, KAI;
DILLON, MICHAEL PATRICK;
LATTMANN, RENE;
LIAO, LV;
LIZOS, DIMITRIOS;
RAMOS, RITA;
STIEFL, NIKOLAUS JOHANNES;
ULLRICH, THOMAS;
USSELMANN, PEGGY;
WANG, XIAOYANG;
WAYKOLE, LILADHAR MURLIDHAR;
WEILER, SVEN;
ZHANG, YUBO;
ZHOU, YIZONG y
ZHU, TINGYING**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 902 521 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de aminopiridina y su uso como inhibidores selectivos de ALK-2

5 Antecedentes de la invención

ALK-2, también conocido como receptor de activina A, tipo I (ACVR1) o como receptor de serina treonina proteína quinasa R1 (SKR1) es una proteína quinasa que en humanos está codificada por el gen ACVR1.

10 ALK-2 es un receptor de BMP de tipo I que se expresa ampliamente. Comprende un dominio de unión a ligando extracelular y un dominio de serina/treonina quinasa intracelular regulado, ambos necesarios para la transducción de señales.

15 Las proteínas morfogénicas óseas (BMP) son factores de crecimiento multifuncionales que son miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformante β (TGF β). La señalización de BMP desempeña un papel en el desarrollo del corazón, neural y el cartílago, así como en la formación ósea posnatal. Las BMP inducen ectópicamente la formación de hueso endocondral y desempeñan un papel crítico en la morfogénesis articular y esquelética (Urist, *Science* 110:893-899 (1965); Olsen et al, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 16:191-220 (2000); Kronenberg, *Nature* 423:332-336 (2003); Thomas et al., *Nat. Genet.* 12:315-317 (1996); Thomas et al., *Nat. Genet.* 17:58-64 (1997); Polinkowsky et al., *Nat. Genet.* 17:18-19 (1997); Storm et al., *Nature* 368:639-643 (1994.); y Wozney, *Prog. Growth Factor Res.* 1:267-280 (1989)).

25 La señalización de BMP se controla a muchos niveles, incluyendo a través de antagonistas extracelulares como noggin (Massague, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 1:169-178 (2000)). Se ha sugerido que la activación inoportuna o no deseada de las vías de señalización fundamentales para el desarrollo normal puede promover procesos patológicos como las espondiloartropatías. También se han descrito los efectos de la señalización de BMP sobre la iniciación y progresión de la artritis por transferencia génica de noggin (Lories et al., *J. Clin. Invest.*, 115, 1571-1579 (2005)). Las funciones fisiológicas de las BMP y la señalización del receptor de BMP en la formación ósea normal, incluyendo el desarrollo del esqueleto y de las extremidades, se han estudiado y revisado en Zhao, *Genetics* 35:43-56 (2003).

30 Los experimentos con antagonistas de BMP demuestran que la regulación de las proteínas de señalización de BMP es fundamental para la formación ósea *in vivo* (Devlin et al., *Endocrinology* 144:1972-1978 (2003) y Wu et al., *J. Clin. Invest.*, 112:924 (2003)).

35 La fibrodysplasia osificante progresiva (FOP) es un trastorno genético raro e incapacitante caracterizado por malformaciones congénitas de los dedos gordos del pie y por la osificación endocondral heterotópica progresiva en patrones anatómicos predecibles. Se ha encontrado expresión ectópica de BMP4 en pacientes con FOP (Gannon et al., *Hum. Pathol.* 28:339-343 (1997) y Xu et al., *Clin. Genet.* 58:291-298 (2000)). Se ha demostrado que los pacientes con FOP tienen mutaciones activadoras en ALK-2 (Shore et al., *Nat. Genet.*, 38(5) 525-7 (2006)).

40 Se ha establecido que la señalización de BMP excesiva lleva a una serie de condiciones descritas anteriormente. La WO2008033408 y la WO2009114180 describen inhibidores de la vía de señalización de BMP. Sin embargo, todavía hay una necesidad constante de encontrar formas alternativas en las que pueda regularse la señalización de BMP.

Esta necesidad puede satisfacerse diseñando inhibidores selectivos de ALK-2.

45 Los anticuerpos de ALK-2 específicos se describen, por ejemplo, en la WO1994011502 y la WO2008030611. Las proteínas osteogénicas que se unen a ALK-2 se describen en la WO2012023113 y la WO2012077031.

50 La WO2007123896 describe un método para tratar una patología asociada con la osificación heterotópica mediante la administración de ARNi específico contra un ácido nucleico que codifica una ALK-2 mutada.

55 La WO2014160203 y la WO2014138088 describen inhibidores de la vía de BMP. La WO 2015152183 describe inhibidores de ALK-2 para el tratamiento de FOP. Los inhibidores de ALK-2 también se describen en la WO2014151871.

60 Sumario de la invención

Hay una necesidad continua de desarrollar nuevos inhibidores de ALK-2 que sean buenos candidatos a fármacos. Tales candidatos encontrarían aplicaciones, entre otras cosas, en el tratamiento de la fibrodysplasia osificante progresiva (FOP) o la osificación heterotópica no hereditaria (HO).

65

La invención proporciona un compuesto que es 2-amino-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un compuesto que es 2-amino-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto que es 2-amino-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; composiciones farmacéuticas de los mismos, cuyos compuestos son inhibidores de ALK-2. La invención proporciona además un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición de la actividad del receptor de ALK-2 en un sujeto con necesidad de ello, como tratando, previniendo o mejorando la fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) o la osificación heterotópica no hereditaria (HO) que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de un inhibidor de ALK-2 de acuerdo con la invención.

En la presente se describen varias realizaciones de la invención.

Dentro de ciertos aspectos, la invención proporciona un compuesto que es 2-amino-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto que es 2-amino-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto que es 2-amino-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención como se define en la presente en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un método de inhibición de la actividad del receptor de ALK-2 en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención como se define en la presente en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más, la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de osificación heterotópica o fibrodisplasia osificante progresiva, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención como se define en la presente en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención demuestran propiedades farmacocinéticas favorables, no son tóxicos y presentan pocos efectos secundarios. En particular, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de ALK-2 sobre otros receptores. Además, el fármaco candidato ideal estará en una forma que es estable, no higroscópica y de fácil formulación.

Figuras

La **Figura 1** muestra la cuantificación de μCT del hueso heterotópico formado en la pata trasera derecha de ratones 6 semanas después de la inducción del brote de FOP con adenovirus/CTX y muestra el efecto del tratamiento con compuesto A durante 6 semanas sobre la formación de HO. Media \pm SEM. *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, ***: $p < 0,01$ frente al tratado con vehículo; ANOVA de 1 vía con prueba post-hoc de Dunnett.

La **Figura 2** muestra la cuantificación de μCT del hueso heterotópico formado en la pata trasera derecha de ratones 8 semanas después de la inducción del brote de FOP con adenovirus/CTX y muestra el efecto del tratamiento con compuesto A durante 6 semanas sobre la formación de HO. Media \pm SEM. *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, ***: $p < 0,01$ frente al tratado con vehículo; Prueba t

La **Figura 3** muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de cristales con Modificación H_A de la forma libre cristalina del compuesto A.

La **Figura 4** muestra el diagrama de barrido diferencial de cristales con Modificación H_A de la forma libre cristalina del compuesto A.

La **Figura 5** muestra el diagrama de análisis termogravimétrico de la Modificación H_A de la forma libre cristalina

del compuesto A.

La **Figura 6** muestra el diagrama infrarrojo de la transformada de Fourier de la Modificación H_A de la forma libre cristalina M del compuesto A.

La **Figura 7** muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Modificación A de la forma libre cristalina del compuesto A.

La **Figura 8** muestra el diagrama de barrido diferencial de la Modificación A de la forma libre cristalina del compuesto A.

La **Figura 9** muestra el diagrama de análisis termogravimétrico de la Modificación A de la forma libre cristalina del compuesto A.

La **Figura 10** muestra el diagrama infrarrojo de la transformada Fourier de la Modificación A de la forma libre cristalina del compuesto A.

La **Figura 11** muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Modificación H_A de la sal de fumarato cristalina del compuesto A.

La **Figura 12** muestra el diagrama de barrido diferencial de la Modificación H_A de la sal de fumarato cristalina del compuesto A.

La **Figura 13** muestra el diagrama de análisis termogravimétrico de la Modificación H_A de la sal de fumarato cristalina del compuesto A.

La **Figura 14** muestra el diagrama infrarrojo de la transformada de Fourier de la Modificación H_A de la sal de fumarato cristalina del compuesto A.

La **Figura 15** muestra el diagrama dinámico de absorción de vapor de la Modificación H_A de la sal de fumarato cristalina del compuesto A, a 25 grados C, método 50%-0%-90% de humedad relativa (HR).

La **Figura 16** muestra el diagrama dinámico de absorción de vapor de la Modificación H_A de la sal de fumarato cristalina del compuesto A, a 40 grados C, método 50%-0%-90% de HR.

La **Figura 17** muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal fosfato cristalina del compuesto A.

La **Figura 18** muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma libre cristalina anhidratada (Ejemplo 89 C)).

La **Figura 19** muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma libre cristalina trihidratada (Ejemplo 89 D)).

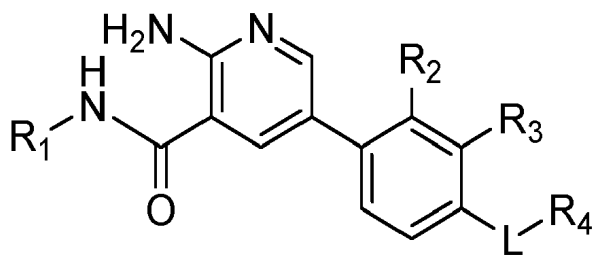
Descripción detallada de la invención

En particular, la invención se refiere a un compuesto que es 2-amino-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere a un compuesto que es 2-amino-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención se refiere además a un compuesto que es 2-amino-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe en la presente un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal aceptable,



(I)

en donde

L es un enlace, $(\text{CH}_2)_n$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$;

n es 1, 2, 3;

R_1 se selecciona de cicloalquilo C_3 - C_7 opcionalmente sustituido una o más de una vez con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo C_1 - C_3 ; cicloalquilo C_5 - C_{10} con puente opcionalmente sustituido una o más de una vez con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxilo, hidroxi alquilo C_1 - C_3 ;

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C_1 - C_3 ;

R_4 es un anillo heterocíclico no aromático que contiene N que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más de una vez con R_7 ;

R_7 se selecciona independientemente de alquilo C_1 - C_3 , hidroxi alquilo C_1 - C_3 , halo alquilo C_1 - C_3 , alcoxi C_1 - C_3 , alquilo C_1 - C_3 , halo alcoxi C_1 - C_3 , alquilo C_1 - C_3 , alquilo C_2 - C_4 , ciano alquilo C_1 - C_3 , $(\text{CH}_2)_m-\text{R}_8$;

m es 0, 1, 2 o 3;

R_8 se selecciona de

- un anillo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, estando dicho anillo opcionalmente sustituido una o más de una vez con un sustituyente seleccionado independientemente de oxo, SO_2 alquilo C_1 - C_3 , halo alquilo C_1 - C_3 ; o
- un cicloalquilo C_3 - C_6 opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con halo.

A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la presente invención" o "compuestos de la invención" se refiere a un compuesto seleccionado de 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida, 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida y 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida y sales de los mismos, así como todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo las sustituciones de deuterio), así como fracciones formadas inherentemente.

Como se usa en la presente, el término "alquilo C_1 - C_3 " se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a tres átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. Ejemplos de alquilo C_1 - C_3 incluyen metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo).

Como se usa en la presente, el término "hidroxi alquilo C_1 - C_3 " se refiere a un radical de fórmula $-\text{R}_a-\text{OH}$, en donde R_a es alquilo C_1 - C_3 como se ha definido anteriormente.

Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo C_3 - C_7 " se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos saturados de 3-7 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C_3 - C_7 incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo.

Como se usa en la presente, el término "alcoxi C_1 - C_3 " se refiere a un radical de fórmula $-\text{OR}_a$ en donde R_a

es un radical alquilo C₁-C₃ como se ha definido de manera general anteriormente. Ejemplos de alcoxi C₁-C₃ incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi, y hexoxi.

Como se usa en la presente, el término "alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₃" se refiere a un radical de la fórmula -R_b-OR_a donde R_a es un radical alquilo C₁-C₃ y R_b es un radical alquilo C₁-C₃ como se ha definido anteriormente. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier átomo de carbono en cualquier radical alquilo. Ejemplos de alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₃ alquilo incluyen, por ejemplo, metoxi-metilo, metoxi-etilo, etoxi-etilo.

"Halógeno" o "halo" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

Como se usa en la presente, el término "halógeno alquilo C₁-C₃" o "halo alquilo C₁-C₃" se refiere a un radical alquilo C₁-C₃, como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente. Ejemplos de halógeno alquilo C₁-C₃ incluyen, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1-bromometil-2-bromoetilo.

Como se usa en la presente, el término "halo alcoxiC₁-C₃alquilo C₁-C₃" se refiere a un radical de la fórmula -R_b-OR_a donde R_a es un radical alquilo C₁-C₃ y R_b es un radical halo alquilo C₁-C₃ como se ha definido anteriormente.

Como se usa en la presente, el término "un anillo no aromático heterocíclico que contiene N que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S" en relación con R₄ se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático saturado o insaturado, que es un anillo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N en donde por lo menos un heteroátomo es N, un sistema de anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados de O, S y N en donde por lo menos un heteroátomo es N, o un sistema de anillo tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 o 15 miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 heteroátomos seleccionados de O, S y N en donde por lo menos un heteroátomo es N, donde N y S también pueden oxidarse opcionalmente a varios estados de oxidación. El anillo heterocíclico no aromático que contiene N puede unirse mediante un heteroátomo o un átomo de carbono. El anillo heterocíclico no aromático que contiene N puede incluir anillos fusionados o con puentes así como anillos espirocíclicos. En una realización preferida, el "anillo heterocíclico no aromático que contiene N que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S" es un anillo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene N, un anillo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene N anillo monocíclico o bicíclico saturado de 7 miembros, un anillo espirocíclico saturado de 7 miembros que contiene N. Los ejemplos de un anillo heterocíclico no aromático que contiene N incluyen morfolina, piperazina, piperidina, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tiomorfolina, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

Como se usa en la presente, el término "un anillo no aromático heterocíclico de 5 miembros que contiene N que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S" en relación con R₄ incluye, como ejemplos, pirrolidina, 2,3-dihidropirrol, oxazolidina, imidazolidina. En una realización preferida, se refiere a pirrolidina. El anillo se une al resto de la molécula a través de un átomo de carbono en el anillo.

Como se usa en la presente, el término "un anillo monocíclico o bicíclico no aromático heterocíclico de 6 miembros que contiene N que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S" en relación con R₄ incluye, como ejemplos, morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano. En una realización preferida, se refiere a 3-azabicyclo[3.1.0]hexano. El anillo se une al resto de la molécula a través de un átomo de carbono en el anillo.

Como se usa en la presente, el término "un anillo de 5 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S" en relación con las realizaciones en las que R₅ y R₆ junto con el átomo de N al que están unidos forman dicho anillo, incluye como ejemplos, pirrolidina, 2,3-dihidropirrol, oxazolidina, imidazolidina. En una realización preferida, se refiere a pirrolidina.

Como se usa en la presente, el término "un anillo de 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S" en relación con las realizaciones en las que R₅ y R₆ junto con el átomo de N al que están unidos forman dicho anillo, incluye como ejemplos piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo.

Como se usa en la presente, el término "un espirociclo de 7 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S" en relación con las realizaciones en las que R₅ y R₆ junto con el átomo de N al que están unidos forman dicho anillo, incluye como ejemplos, 2-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano.

Como se usa en la presente, el término "un cicloalquilo C₅-C₁₀ con puente" se refiere a un sistema de anillo bicíclico o tricíclico saturado que comprende por lo menos un puente. Ejemplos de cicloalquilo C₅-C₁₀ con puente incluyen, por ejemplo, bicyclo[1.1.1]pentano, bicyclo[2.2.2]octano, bicyclo[2.2.1]heptano, tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decano.

Como se usa en la presente, el término "alquinilo C₂-C₄" se refiere a un grupo radical de cadena lineal que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un enlace triple, que tiene de dos a cuatro átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. Ejemplos de alquinilo C₂-C₄ incluyen, por ejemplo, etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo.

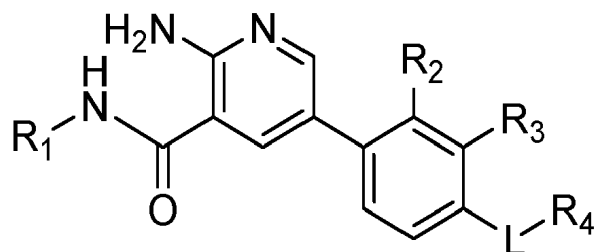
Como se usa en la presente, el término "ciano alquilo C₁-C₃" se refiere a un radical de fórmula -R_a-CN, en el que R_a es alquilo C₁-C₃ como se ha definido anteriormente.

Como se usa en la presente, el término "un anillo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S" incluye, como ejemplos, tetrahidropirano, morfolina, piperidina, oxetano. En una realización preferida, es tetrahidróxido.

Como se usa en la presente, el término "ALK-2" se refiere al receptor de activina A, tipo I (ACVRI), también conocido como ACVRLK2; SKR1; ACVR1A; receptor de activina tipo I; quinasa 2 similar al receptor de activina; receptor de serina/treonina-proteína quinasa R1; receptor tipo I de la superfamilia de TGF-B; ACTRI; TSRI; receptor de activina A, quinasa 2 similar a tipo II; receptor de activina tipo 1; hidroxialquil-proteína quinasa; ACTR-I; TSR-I.

También se divulgan en la presente los siguientes:

1. Un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal aceptable,



(I)

en donde

L es un enlace, (CH₂)_n, -CH(CH₃)-, -O-(CH₂)_n-, -C(O)-, -C(O)-NH-(CH₂)_n-;

n es 1, 2, 3;

R₁ se selecciona de cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido una o más de una vez con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₃; cicloalquilo C₅-C₁₀ con puente opcionalmente sustituido una o más de una vez con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxilo, hidroxi alquilo₁-C₃;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₃;

R₄ es un anillo heterocíclico no aromático que contiene N que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más de una vez con R₇;

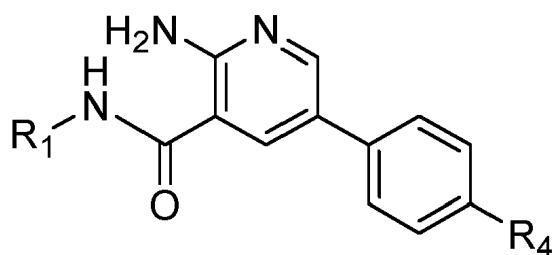
R₇ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₃, hidroxi alquilo C₁-C₃, halo alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ alquilo C₁-C₃, halo alcoxi C₁-C₃ alquilo C₁-C₃, alquinilo C₂-C₄, ciano alquilo C₁-C₃, (CH₂)_m-R₈;

m es 0, 1, 2 o 3;

R₈ se selecciona de

- un anillo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, estando dicho anillo opcionalmente sustituido una o más de una vez con un sustituyente seleccionado independientemente de oxo, SO₂alquilo C₁-C₃, halo alquilo C₁-C₃; o
- un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con halo.

2. Un compuesto de acuerdo con 1 de la fórmula (Ia) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.



(Ia).

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 o 2, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es NR_5R_6 en donde R_5 y R_6 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de 5 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, o o S, opcionalmente sustituido una o más de una vez con R_7 .

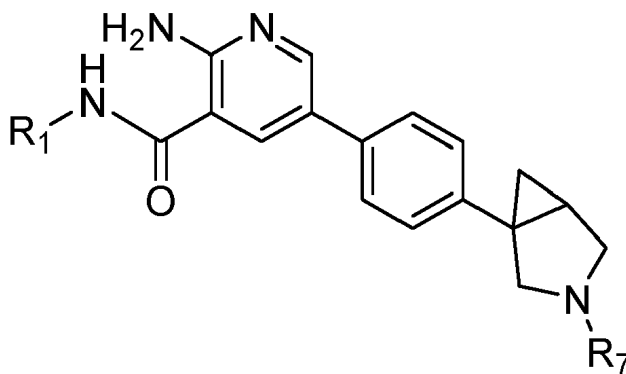
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 o 2, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es NR_5R_6 en donde R_5 y R_6 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, o o S, opcionalmente sustituido una o más de una vez con R_7 .

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 o 2, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es NR_5R_6 en donde R_5 y R_6 junto con el átomo de N al que están unidos forman un espirociclo de 7 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, o o S, opcionalmente sustituido una o más de una vez con R_7 .

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 o 2 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es un anillo no aromático heterocíclico de 5 miembros que contiene N que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más de una vez con R_7 y en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono del anillo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 o 2 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es un anillo monocíclico o bicíclico no aromático heterocíclico de 6 miembros que contiene N que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más de una vez con R_7 y en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono del anillo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1, 2 o 7 de fórmula (II) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable,



(II)

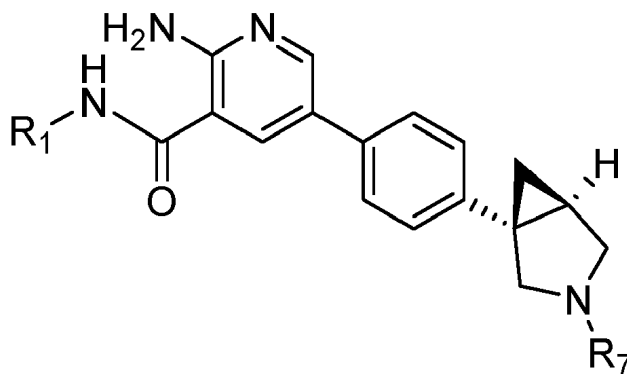
en donde R_7 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3 , hidroxil alquilo C_1-C_3 , halo alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halo alcoxi C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , alquilo C_2-C_4 , ciano alquilo C_1-C_3 , $(CH_2)_m-R_8$; m es 0, 1, 2 o 3.

9. Un compuesto de acuerdo con 8 de fórmula (IIa) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

5

10

15



(IIa).

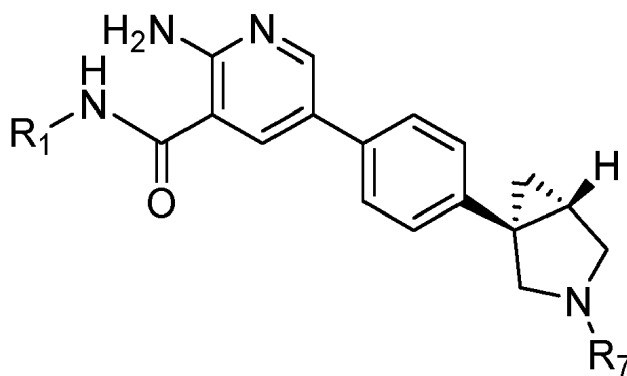
20

10. Un compuesto de acuerdo con 8 de fórmula (IIb) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

25

30

35



(IIb).

40

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de t1-10 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde

R₇ es (CH₂)_m-R₈;

45

R₈ es un anillo heterocíclico de 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, estando dicho anillo opcionalmente sustituido una o más de una vez con un sustituyente seleccionado independientemente de oxo, SO₂alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃; m es 0, 1, 2 o 3.

50

12. Un compuesto de acuerdo con 11 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R₈ es tetrahidropirano sin sustituir y m es 0.

13. el compuesto A de acuerdo con 11 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R₈ es morfolina no sustituida y m es 2 o 3.

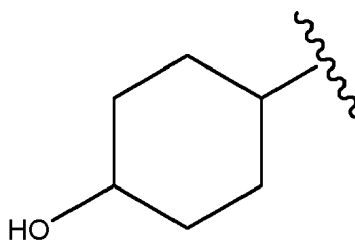
55

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1-13 en la forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R₁ es ciclohexilo opcionalmente sustituido una o más de una vez con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₃.

60

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1-14 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R₁ es

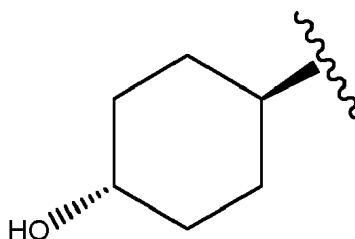
5



10

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1-15 en la forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R₁ es

15



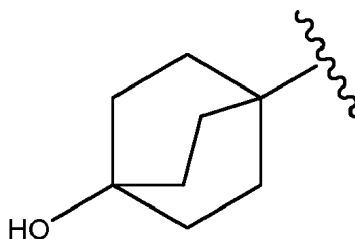
20

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 a 13 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R₁ es biciclo[2.2.2]octanilo sustituido una vez con hidroxilo.

25

18. Un compuesto de acuerdo con 17 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R₁ es

30



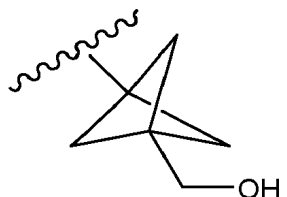
35

19. Un compuesto de acuerdo con una realización cualquiera de 1 a 13 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R₁ es biciclo[1.1.1]pentanilo sustituido con hidroximetilo.

40

20. Un compuesto de acuerdo con 19 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R₁ es

45



50

21. Un compuesto de acuerdo con 1, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable que se selecciona de

55

2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;

2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;

5-(4-(1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;

2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(3-(3-morfolinopropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;

60

2-amino-5-(4-(3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;

2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-(3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;

2-amino-5-(2-fluoro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-N-(4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;

2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;

2-amino-5-(4-(3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;

65

2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(1-isopropilpirrolidin-3-il)fenil)nicotinamida;

- 2-amino-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
- 5 2-amino-N-(3-(hidroximetil)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-(3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(3-(3,3-trifluoropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(pirrolidin-3-il)fenil)nicotinamida;
- 10 2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-N-(3-fluoro-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
- 15 5-(4-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-ilmetil)fenil)-2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)nicotinamida; 2-amino-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-(4-(3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-5-(4-(3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
- 20 2-amino-N-(3-(hidroximetil)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-5-(2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-N-(4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida;
- 25 2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-5-(4-(3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-5-(4-(3-(but-2-in-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
- 30 2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(3-(oxetan-3-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(3-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
- 35 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)nicotinamida;
 2-amino-5-(4-(3-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)nicotinamida; 2-amino-5-(3-fluoro-4-(2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida;
- 40 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-morfolinofenil)nicotinamida;
 2-amino-5-(4-(3-(2-difluoropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-5-(4-(3-(2-cianoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(3-morfolinopropoxi)fenil)nicotinamida;
- 45 2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(3-(prop-2-in-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 5-(4-(1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-clorofenil)-2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-5-(2-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-5-(4-(3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
- 50 2-amino-5-(4-(3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida;
 5-(4-(1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-(3-hidroxiadamantan-1-il)nicotinamida;
 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)nicotinamida;
- 55 2-amino-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-(4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida;
 2-amino-5-(2,3-difluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil-4-d)-5-(4-(3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
- 60 2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)nicotinamida;
 2-amino-5-(2-cloro-4-(2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-N-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
- 65 2-amino-N-ciclohexil-5-(3-(morfolin-4-carbonil)fenil)nicotinamida;
 2-amino-5-(3-cloro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida;
 5-(4-(1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-(4-hidroxi-1-metilciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-(2-metil-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida; y
 2-amino-N-ciclohexil-5-(3-(4-(2-hidroxi)etil)piperazina-1-carbonil)fenil)nicotinamida.

22.Un compuesto de acuerdo con 21 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que se selecciona de

- 5 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
5-(4-((R)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
5-(4-((S)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
- 10 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(3-morfolinopropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
- 15 2-amino-5-(2-fluoro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
- 20 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
2-amino-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(1-isopropilpirrolidin-3-il)fenil)nicotinamida;
2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
- 25 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
2-amino-N-(4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
- 30 2-amino-N-(3-(hidroximetil)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-il)fenil)nicotinamida;
2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
2-amino-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(pirrolidin-3-il)fenil)nicotinamida;
- 35 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
2-amino-N-((1R,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
- 40 2-amino-N-((1s,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
5-(4-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-ilmetil)fenil)-2-amino-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
- 45 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R))-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
- 50 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4S))-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
2-amino-N-(3-(hidroximetil)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
2-amino-5-(2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida
2-amino-N-(3-(hidroximetil)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
- 55 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida;
2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
- 60 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxiciclohexil)-2,2,2]octan-1-il)nicotinamida;
- 65 2-amino-N-(3-(hidroximetil)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-il)fenil)nicotinamida;
2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(but-2-in-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4-

- hidroxiciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(oxetan-3-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 5 2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 10 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-5-(3-fluoro-4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 15 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2-difluoropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
 20 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(2-cianoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(prop-2-in-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(prop-2-in-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 25 5-(4-((R)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)-2-clorofenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-5-(2-fluoro-4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)nicotinamida;
 30 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida;
 5-(4-((R)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(but-2-in-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
 35 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 40 2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)carbamoil)fenil)nicotinamida;
 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
 45 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 5-(4-((R)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-((1R,3R)-3-hidroxiadamantan-1-il)nicotinamida;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(oxetan-3-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 50 2-amino-N-((1s,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-(4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida;
 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)nicotinamida;
 55 2-amino-5-(2,3-difluoro-4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2-difluoropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida;
 60 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil-4-d)-5-(4-((1S,5R)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-N-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)nicotinamida;
 65 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-

- 1-il)nicotinamida;
 2-amino-5-(2-cloro-4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-
 5 metilciclohexil)nicotinamida;
 2-amino-N-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-
 azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida;
 2-amino-5-(3-cloro-4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida;
 5-(4-((R)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxi-1-
 10 metilciclohexil)nicotinamida; y
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-(2-metil-4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida.

23. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 a 22 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

24. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 a 22 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes terapéuticamente activos.

25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 a 22 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso como medicamento.

26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 a 22 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de osificación heterotópica o fibrodisplasia osificante progresiva.

En la presente se describen varias realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar más realizaciones de la presente invención.

Realización 1. 2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida en forma libre, especialmente en la Modificación H_A de la forma libre, especialmente (i) que tiene valores 2Theta en la reflexión de XRPD de los primeros 2, primeros 3, primeros 4, primeros 5, primeros 6, primeros 8, especialmente los primeros diez o en particular todos los valores de 2Theta proporcionados en la Tabla A a continuación; o (ii) que muestra un diagrama de DSC como se muestra en la Fig. 4; o (iii) tiene un diagrama de TGA como se muestra en la Fig. 5; o (iv) tiene un diagrama de FT-IR como se muestra en la Fig. 6; o tiene dos o tres o especialmente todas las propiedades de (i) a (iv) recién mencionadas; o en particular tiene un diagrama XRPD como se muestra en la Fig. 3.

Realización 2. 2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida en forma libre, especialmente en la forma de Modificación A, especialmente (i) que tiene valores 2Theta en la reflexión de XRPD de los primeros 2, primeros 3, primeros 4, primeros 5, primeros 6, primeros 8, especialmente los primeros diez o todos los valores de 2Theta proporcionados en la Tabla B a continuación; o (ii) que muestra un diagrama de DSC como se muestra en la Fig. 8; o (iii) que tiene un diagrama de TGA como se muestra en la Fig. 9; o (iv) que tiene un diagrama de FT-IR como se muestra en la Fig. 10; o que tiene dos o tres o especialmente todas las propiedades de (i) a (iv) recién mencionadas; o en particular que tiene un diagrama de XRPD como se muestra en la Fig. 7.

Realización 3. 2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida como anhidrato de forma libre, en particular con un diagrama de XRPD como se muestra en la Fig. 18.

Realización 4. 2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida como trihidrato de forma libre, en particular con un diagrama de XRPD como se muestra en la Fig. 19.

Realización 5. 2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida en forma de sal de fumarato, en particular con una relación molar de 1:1 de compuesto A a ácido fumárico, especialmente en forma de la Modificación H_A de sal fumarato, especialmente (i) que tiene valores 2Theta en la reflexión de XRPD de los primeros 2, primeros 3, primeros 4, primeros 5, primeros 6, primeros 8, especialmente los primeros diez o en particular todos los valores 2Theta proporcionados en la Tabla C a continuación; o (ii) que muestra un diagrama de DSC como se muestra en la Fig. 12; o (iii) que tiene un diagrama de TGA como se muestra en la Fig. 13; o (iv) que tiene un diagrama de FT-IR como se muestra en la Fig. 14; o (v) que tiene un diagrama de DVS a 25° C como se muestra en la Fig. 15; o (vi) que tiene un diagrama de DVS a 40° C como se muestra en la Fig. 16; o que tiene dos o tres o cuatro o cinco o especialmente todas las propiedades de (i) a

(iv) recién mencionadas; o en particular que tiene un diagrama de XRPD como se muestra en la Fig. 11.

Realización 6. 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida en la variante 1 de la forma amorfa de sal de fumarato, en particular que tiene una relación molar de 1:1 de compuesto A a ácido fumárico, especialmente que muestra una transición vítrea a aproximadamente 143° C, cuando se analiza mediante DSC modulado a una velocidad de calentamiento de 1 K/min, temperatura de amplitud de 1 K, período de 60 segundos.

Realización 7. 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida en la variante 2 de la forma amorfa de fumarato, en particular con una relación molar de 1:1 de compuesto A a ácido fumárico, especialmente que muestra una transición vítrea a aproximadamente 78° C cuando se analiza por DSC a una velocidad de calentamiento de 10 K/min.

Realización 8. 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida en forma de sal de fosfato, en particular con una relación molar de 1:1,5 del compuesto A a ácido fosfórico, especialmente (i) que tiene valores 2Theta en la reflexión de XRPD de los primeros 2, primeros 3, primeros 4, primeros 5, primeros 6, primeros 8, especialmente los primeros diez o en particular todos los valores 2Theta proporcionados en la Tabla D a continuación; o en particular que tiene un diagrama de XRPD como se muestra en la Fig. 17.

Realización 9. Un compuesto en una forma de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 8 para su uso como medicamento.

Realización 10. Un compuesto en una forma de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de osificación heterotópica o fibrodisplasia osificante progresiva.

Cuando se da un valor 2Theta (o en las tablas a continuación "Ángulo") en esta divulgación, esto significa el valor respectivo $\pm 0,2$, o especialmente el propio valor.

Cuando se usa el término "Modificación", se refiere a formas amorfas o especialmente a polimorfos cristalinos (es decir, formas de estructuras cristalinas), incluyendo también pseudopolimorfos, como solvatos o especialmente hidratos, de formas libres o de sales, respectivamente.

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en forma de isómeros ópticos puros o como mezclas de isómeros, como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. Se pretende que la presente invención incluya todos estos posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede tener una configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis*- o *trans*-. También se pretende que estén incluidas todas las formas tautoméricas.

Como se usa en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que típicamente no son biológicamente o de otro modo indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácidos en virtud de la presencia de una fracción de aminopiridina básica. Cuando se menciona "forma libre", esto se refiere a la forma sin ácidos y/o bases adicionales, es decir, el compuesto como tal (que, sin embargo, puede formar sales internas si el compuesto comprende grupos básicos y ácidos).

Pueden formarse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Los ácidos inorgánicos de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico., ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la invención en forma de sal de acetato,

5 ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato trifenato, trifluoroacetato o xinafoato

10 Se pretende que cualquier fórmula proporcionada en la presente también represente formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en la presente, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I respectivamente. La invención incluye varios compuestos marcados isotópicamente como se definen en la presente, por ejemplo aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, como ^2H y ^{13}C . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o imagenología, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), que incluyen ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

30 Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D) pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en la presente significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), por lo menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), por lo menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), por lo menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

40 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

45 Los compuestos de la invención que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos conocidos de formación de cocristales. Tales procedimientos incluyen triturar, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto en solución compuestos de fórmula (I) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar cocristales formados de este modo. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en la WO 2004/078163. Por tanto, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de la invención.

50 Como se usa en la presente, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardadores de la absorción, sales, conservantes, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de disgregación, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares y combinaciones de los mismos, como sabrán los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

60 El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteica, o mejora de los síntomas, alivio de las afecciones, ralentización o retraso de la progresión de la enfermedad, o prevención de una enfermedad, etc. En una

realización no limitativa, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar por lo menos parcialmente una afección, un trastorno o una enfermedad (i) mediada por ALK-2, o (ii) asociada con la actividad de ALK-2, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anormal) de ALK-2; o (2) reducir o inhibir la actividad de ALK-2; o (3) reducir o inhibir la expresión de ALK-2. En otra realización no limitativa, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, un tejido, un material biológico no celular o un medio, es eficaz para reducir o inhibir por lo menos parcialmente la actividad de ALK-2; o reducir o inhibir por lo menos parcialmente la expresión de ALK-2.

10 Como se usa en la presente, el término "sujeto" se refiere a un ser humano.

Como se usa en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma o trastorno o enfermedad dados, o una disminución significativa en la actividad de referencia de una actividad o proceso biológico..

15 Como se usa en la presente, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar por lo menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En otra realización más, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra realización más, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

25 Como se usa en la presente, un tiene "necesidad de" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en la calidad de vida de dicho tratamiento.

30 Como se usa en la presente, debe interpretarse que el término "un", "uno", "el" y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique de otra manera en la presente o se contradiga claramente por el contexto.

35 Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente de otro modo. Se pretende que el uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "como") proporcionado en la presente simplemente ilumine mejor la invención y no supone una limitación en el alcance de la invención reivindicada por lo demás.

40 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del compuesto o compuestos de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enriquecida enantioméricamente, por ejemplo la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene por lo menos un 50% de exceso enantiomérico, por lo menos un 60% de exceso enantiomérico, por lo menos un 70% de exceso enantiomérico, por lo menos un 80% de exceso enantiomérico, por lo menos un 90% de exceso enantiomérico, por lo menos un 95% de exceso enantiomérico, o por lo menos un 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con enlaces dobles insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma *cis*-(Z)-o *trans*-(E)-.

50 Por consiguiente, como se usa en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

55 Cualquier mezcla resultante de isómeros puede separarse en base a las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

60 Cualquier racemato resultante de productos finales o productos intermedios puede resolverse en las antípodos ópticas por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, puede emplearse una fracción básica para disolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluolil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente

65

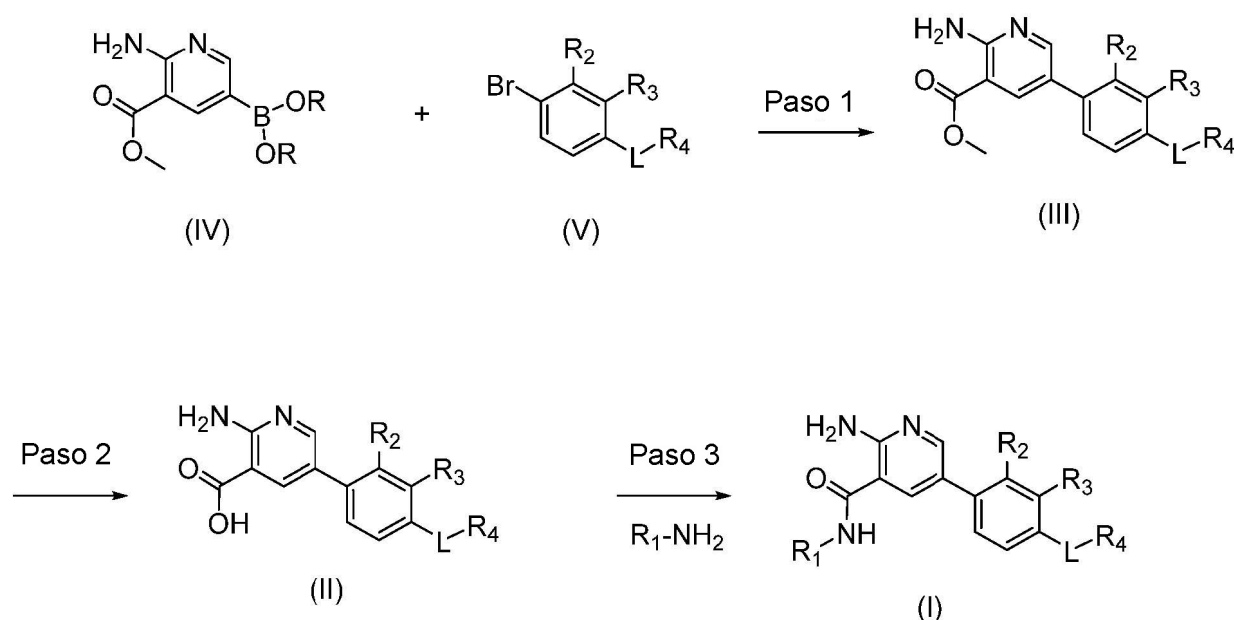
quiral.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros solventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de solvente. Tales moléculas de solvente son las que se usan comúnmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de solvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar inherentemente o por diseño polimorfos.

Típicamente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con los esquemas proporcionados más adelante.

Esquema 1



Paso 1: Un compuesto de fórmula (III) en el que R_2 , R_3 , R_4 y L son como se definen en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I) puede prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula (IV) en donde la fracción $B(OR)_2$ forma un derivado de ácido borónico (por ejemplo, en donde R es hidrógeno o pinacol) con un compuesto de fórmula (V) en donde R_2 , R_3 , R_4 y L son como se definen en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I) en presencia de un solvente adecuado, como por ejemplo, dioxano o 2-metil-2-butanol, una base como carbonato de potasio y un catalizador adecuado, preferiblemente un catalizador a base de paladio como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). Los compuestos de fórmulas IV, V, III y II pueden usarse en forma libre o en forma de sales de los mismos.

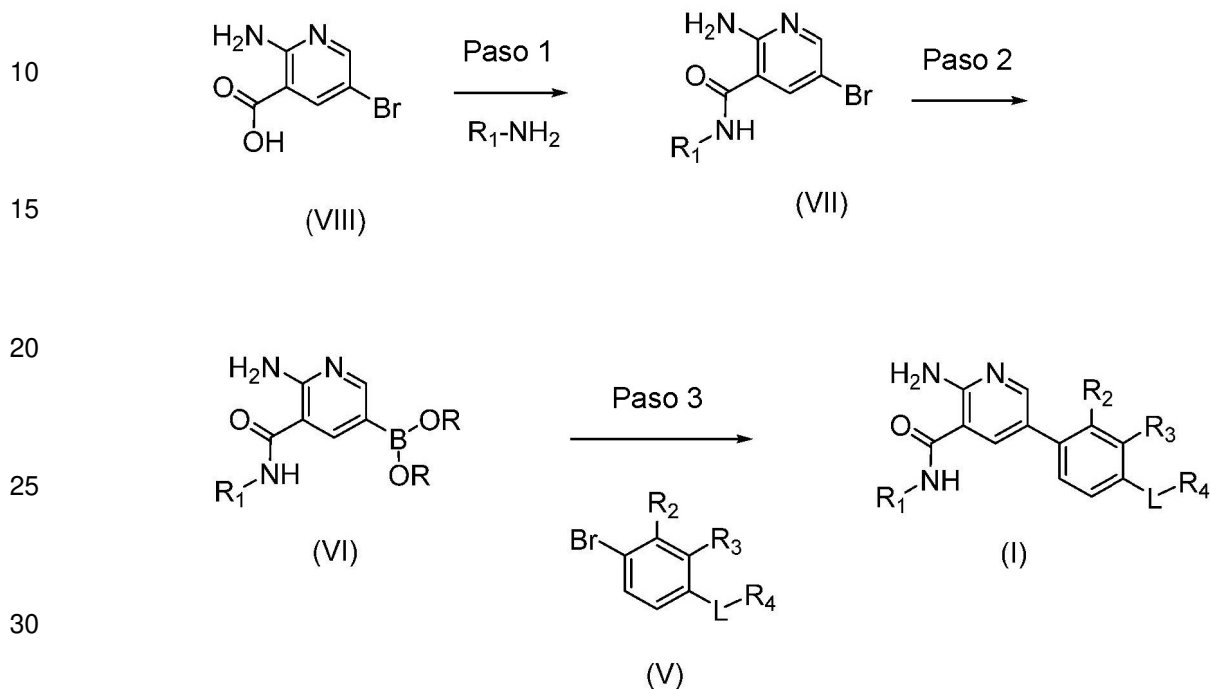
Paso 2: Un compuesto de fórmula (II) en el que R_2 , R_3 , R_4 y L son como se definen en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I) puede prepararse tratando un compuesto de fórmula (III) en el que R_2 , R_3 , R_4 y L son como se definen en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I) con una base adecuada como, por ejemplo, hidróxido de litio o hidróxido de sodio en presencia de un solvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano o un alcohol, como metanol. La adición de un ácido, como HCl, lleva a la sal correspondiente, por ejemplo, la sal de clorhidrato, del compuesto de fórmula II.

Paso 3: Un compuesto de fórmula (I) en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y L son como se definen en la presente puede prepararse acoplado un compuesto de fórmula (II) en el que R_2 , R_3 , R_4 y L son como se definen en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I) con una amina adecuada que tiene la fórmula R_1-NH_2 en la que R_1 es como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I), como, por ejemplo, *trans*-4-aminociclohexanol, un reactivo de acoplamiento de amida adecuado como, por ejemplo, *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-

N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexafluorofosfato, y una base como, por ejemplo, N-metilmorfolina o trietilamina en presencia de un solvente adecuado como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula (IV) y (V) pueden obtenerse como se describe en los ejemplos más adelante.

Esquema 2



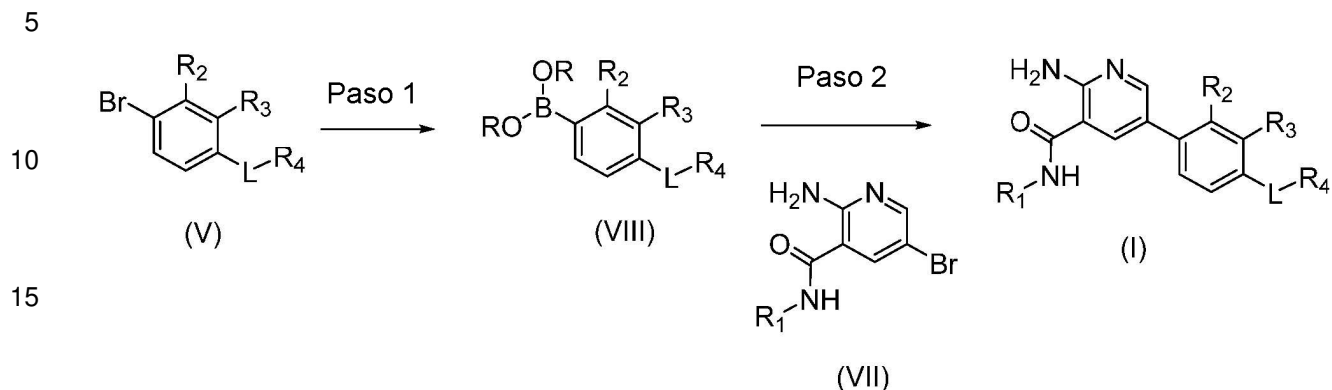
35 Paso 1: Un compuesto de fórmula (VII) en el que R_1 es como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I) puede obtenerse tratando un compuesto de fórmula (VIII) con una amina adecuada de fórmula R_1-NH_2 , como, por ejemplo, *trans*-4-aminociclohexanol, un reactivo de acoplamiento de amida adecuado como, por ejemplo, O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexafluorofosfato, y una base como, por ejemplo, N-metilmorfolina en presencia de un solvente adecuado como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

40 Paso 2: Un compuesto de fórmula (VI) en el que R_1 es como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I) y la fracción $B(OR)_2$ forma un derivado de ácido borónico (por ejemplo, en el que R es hidrógeno o pinacola) puede obtenerse por acoplamiento de un compuesto de fórmula (VII) en el que R_1 es como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de boro como por ejemplo bis(pinacolato)diboro en presencia de un solvente adecuado como, por ejemplo, dioxano, una sal como acetato de potasio y un catalizador adecuado, preferiblemente un catalizador a base de paladio como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II).

50 Paso 3: Un compuesto de fórmula (I) en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y L son como se definen en la presente puede obtenerse acoplado un compuesto de fórmula (VI) en el que R_1 es como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I) y la fracción $B(OR)_2$ forma un derivado de ácido borónico (por ejemplo, en el que R es hidrógeno o pinacola) con un compuesto de fórmula (V) en el que R_2 , R_3 , R_4 y L son como se definen en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I) en presencia de un solvente adecuado, como por ejemplo, dioxano, una base como el hidróxido de sodio y un catalizador adecuado, preferiblemente un catalizador a base de paladio como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II).

55

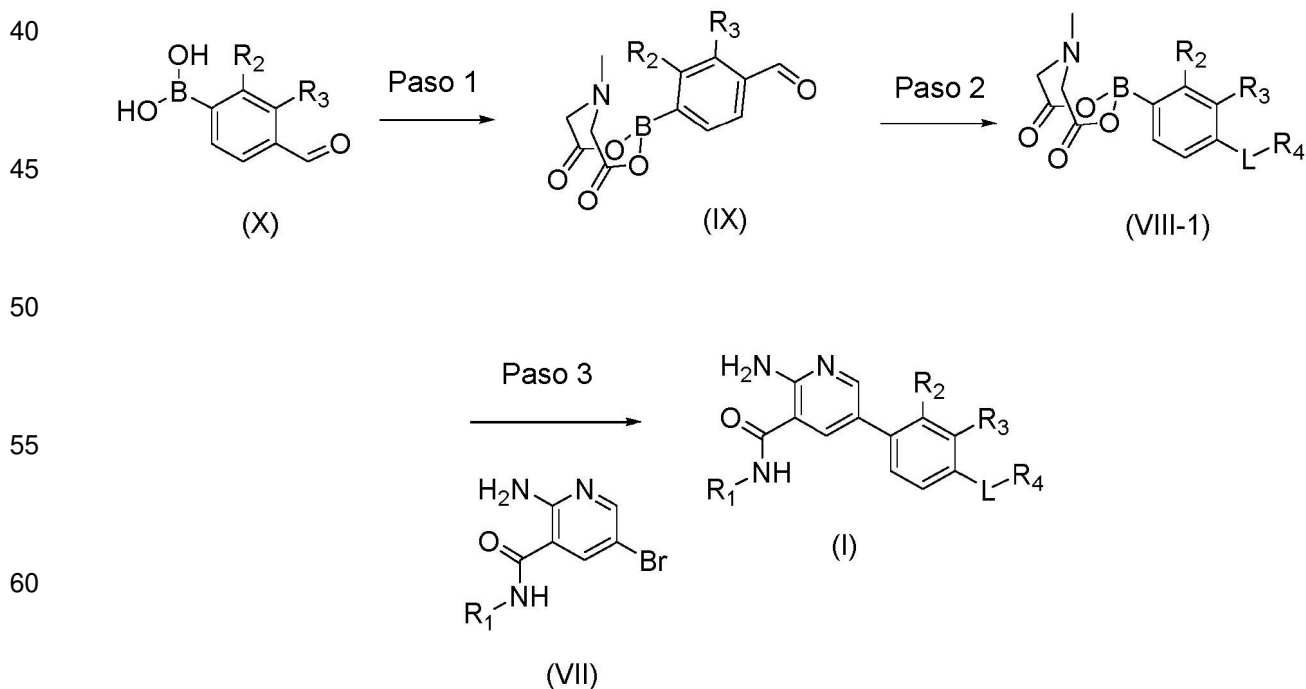
Esquema 3



20 Paso 1: Un compuesto de fórmula (VIII) en el que R_2 , R_3 , L , R_4 son como se definen en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I) y la fracción $B(OR)_2$ forma un derivado de ácido borónico (por ejemplo en el que R es hidrógeno o pinacola) puede obtenerse acoplando un compuesto de fórmula (V) en el que R_2 , R_3 , L , R_4 son como se definen en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de boro como, por ejemplo, bis(pinacolato)diboro en presencia de un solvente adecuado como, por ejemplo, dioxano, una sal como acetato de potasio y un catalizador adecuado, preferiblemente un catalizador a base de paladio como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), o alternativamente en un solvente adecuado como tetrahidrofurano y una base fuerte, como n-butillitio o cloruro de isopropilmagnesio o un mezcla de los dos con un compuesto de boro como trimetilboronato.

30 Paso 2: Un compuesto de fórmula (I) en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y L son como se definen en la presente puede obtenerse acoplando un compuesto de fórmula (VIII) en el que R_2 , R_3 , L , R_4 son como se definen en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I) y la fracción $B(OR)_2$ forma un derivado de ácido borónico (por ejemplo, en el que R es hidrógeno o pinacola) con un compuesto de fórmula (VII) en el que R_1 es como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I), en presencia de un solvente adecuado como, por ejemplo, dioxano, una base como carbonato de potasio y un catalizador adecuado, preferiblemente un catalizador a base de paladio como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II).

Esquema 4



Paso 1: Un compuesto de fórmula (IX) en el que R_2 y R_3 son como se definen en la presente en relación

con un compuesto de fórmula (I) pueden obtenerse por tratamiento de un compuesto de fórmula (X) en el que R₂ y R₃ son como se definen en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I) con ácido N-metiliminodiacético en presencia de un solvente adecuado, como, por ejemplo, DMF.

5 Paso 2: Un compuesto de fórmula (VIII-1) en el que R₁, R₂, R₃, R₄ y L son como se definen en la presente puede obtenerse tratando un compuesto de fórmula (IX) en el que R₂ y R₃ son como se definen en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I) con una amina adecuada con un agente reductor adecuado como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, y un ácido como ácido acético, en presencia de un solvente adecuado, como, por ejemplo, THF.

10 Paso 3: Un compuesto de fórmula (I) en el que R₁, R₂, R₃, R₄ y L son como se definen en la presente puede obtenerse acoplado un compuesto de fórmula (VIII-1) en el que R₂, R₃, L, R₄ son como se definen en la presente en relación a un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (VII) en el que R₁ es como se define en la presente en relación a un compuesto de fórmula (I), en presencia de un solvente adecuado como, por ejemplo, dioxano, una base como fosfato de potasio y un catalizador adecuado, preferiblemente un catalizador a base de paladio como, por ejemplo, cloruro de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]]paladio (II).

15 Un compuesto de fórmula (I), como un compuesto de la invención, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, puede prepararse mediante un proceso que comprende los pasos de:

20 a) acoplar un compuesto de fórmula (II) como se define en la presente con un compuesto de fórmula R₁-NH₂ como se define en la presente para dar un compuesto de fórmula (I);
b) recuperar el compuesto de fórmula (I) así obtenible en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

25 Un compuesto de fórmula (I), como un compuesto de la invención, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, puede prepararse mediante un proceso que comprende los pasos de:

30 a) acoplar un compuesto de fórmula (VI) como se define en la presente con un compuesto de fórmula (V) como se define en la presente para dar un compuesto de fórmula (I);
b) recuperar el compuesto de fórmula (I) así obtenible en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

35 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que comprende los pasos de:

40 a) acoplar un compuesto de fórmula (VIII) o un compuesto de fórmula (VIII-1) como se define en la presente con un compuesto de fórmula (VII) como se define en la presente para dar un compuesto de fórmula (I);
b) recuperar el compuesto de fórmula (I) así obtenible en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

45 La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en los que un producto intermedio obtenible en cualquier etapa del mismo se usa como material de partida y se llevan a cabo los pasos restantes, o en los que los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en el que los componentes de reacción se usan en forma de sus sales o material ópticamente puro.

50 Los compuestos de la invención y los productos intermedios también pueden convertirse los unos en los otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la composición comprende por lo menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, como los descritos en la presente. Para los propósitos de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, los solvatos e hidratos generalmente se consideran composiciones. Preferiblemente, los portadores farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica puede formularse para vías de administración particulares como administración oral, administración parenteral, administración rectal, administración transdérmica, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse en forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales como esterilización y/o pueden contener diluyentes, agentes lubricantes o agentes tamponadores, inertes convencionales así como adyuvantes, como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

65 Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el

ingrediente activo junto con uno o más de:

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y
- e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

Los comprimidos pueden o recubrirse con película o recubrirse entéricamente de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetitosas. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no se recubren o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y de este modo proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con un medio acuoso u oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Los compuestos de fórmula (I), como un compuesto de la invención, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, muestran propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades moduladoras de ALK-2, por ejemplo, como se indica en ensayos *in vitro* e *in vivo* como se proporciona en las siguientes secciones y, por lo tanto, están indicadas para terapia o para uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos para herramientas.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de: osificación heterotópica o fibrodisplasia osificante progresiva.

Sin pretender estar limitados por ninguna teoría, se cree que los compuestos de la invención, que son inhibidores selectivos de ALK-2, reducen/inhiben la señalización de BMP y la reparación tisular anormal asociada con ella.

Por tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición del receptor de ALK-2. En otra realización, la enfermedad se selecciona de osificación heterotópica o fibrodisplasia osificante progresiva.

Por tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para su uso en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición del receptor de ALK-2. En otra realización, la enfermedad se selecciona de osificación heterotópica o fibrodisplasia osificante progresiva.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad que se trata mediante la inhibición del receptor de ALK-2 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la invención en forma libre o farmacéuticamente. forma de sal aceptable. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona de osificación heterotópica o fibrodisplasia osificante progresiva.

Por tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento. En

una realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición del receptor de ALK-2. En otra realización, la enfermedad se selecciona de osificación heterotópica o fibrodisplasia osificante progresiva.

5 En una realización de la presente invención, se proporciona 2-amino-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente en una de las Modificaciones mencionadas en la presente, para su uso en el tratamiento de la osificación heterotópica o fibrodisplasia osificante progresiva.

10 En una realización, se proporciona 2-amino-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente en una de las Modificaciones mencionadas en la presente, para su uso en el tratamiento de la osificación heterotópica o fibrodisplasia osificante progresiva.

15 En una realización, se proporciona 2-amino-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente en una de las Modificaciones mencionadas en la presente, para su uso en el tratamiento de la osificación heterotópica o fibrodisplasia osificante progresiva. Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la invención y no debe interpretarse que son limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados Celsius.
20 Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, productos intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, NMR. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica.

25 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores usados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica., o por procesos como se describe o en analogía, respectivamente, a los de los Ejemplos. Además, los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

35 Abreviaturas

	δ	cambio químico
	AcOH	ácido acético
	aq o aq.	acuoso
40	APCI-MS	espectroscopia de masas de ionización química a presión atmosférica
	BH ₃ DMS	complejo de sulfuro de dimetilo de borano
	Salmuera	solución saturada de cloruro de sodio
	n-BuLi	n-butilitio
	DCM	diclorometano
45	DMAP	4 (dimetilamino)piridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DSC	Calorimetría diferencial de barrido
50	DVS	Absorción dinámica de vapor
	eq	equivalente(s)
	Et	etilo
	Et ₃ N	triethylamina
	EtOAc	acetato de etilo
55	EtOH	etanol
	ESI-MS	espectroscopia de masas de ionización por pulverización de electrones
	FIA-MS	espectroscopia de masas de análisis de inyección de flujo
	FT-IR	Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier
	h	hora
60	HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	HRMS	espectroscopia de masas de alta resolución
	IPA	isopropanol
	IPAc	acetato de isopropilo
65	i-PrOH	isopropanol

	IT	Temperatura interna
	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
	K ₃ PO ₄	fosfato de potasio
	KOAc	acetato de potasio
5	l	litro
	LC-MS	Espectrometría de masas de cromatografía líquida
	LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
	LiOH	hidróxido de litio
	M	molar
10	MCC	celulosa microcristalina
	mg	miligramo
	mM	milimolar
	MeOH	metanol
	min	minutos
15	ml	mililitro
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	MHz	megahercio
	MTBE	metil terc-butil éter
	N	normal
20	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	NaHMDS	sodio-bis(trimetilsilil)amida
	NaOH	hidróxido de sodio
25	NH ₄ Cl	cloruro amónico
	NH ₄ OH	hidróxido de amonio
	NH ₄ OAc	acetato de amonio
	NMR	resonancia magnética nuclear
	PdCl ₂ (dppf) o Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
30	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
	prepHPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa
	ppm	partes por millón
	TA o ta	temperatura ambiente (23 ± 3° C)
	sat.	saturado
35	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	SPE	extracción de fase sólida
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
40	TGA	Análisis termogravimétrico
	t _R	tiempo de retención
	UPLC-MS	espectroscopia de masas de cromatografía líquida de ultra alto rendimiento
	XPhos Pd	Cloruro de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II)
	XRPD	Difracción de rayos X en polvo

45 **MÉTODOS ANALÍTICOS**

1H-NMR

50 Las mediciones se realizaron en un espectrómetro Bruker Ultrashield™ 400 (400 MHz), Bruker Ultrashield™ 600 (600 MHz), DRX Bruker CryoProbe de 400 MHz (400 MHz) o un DRX Bruker CryoProbe de 500 MHz (500 MHz) usando o no trimetilsilano como un estándar interno. Los cambios químicos (valores δ) se informan en ppm campo abajo del tetrametilsilano, el patrón de división de espectros se designa como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q), multiplete, señales no resueltas o más superpuestas (m), señal amplia (bs). Los solventes se dan entre paréntesis.

UPLC-MS

60 Columna: Waters Acquity HSS T3, C18, 1,8 μm, 2,1 x 50 mm, horno a 60° C. Flujo: 1,0 ml/min. Gradiente: 5% a 98% de B en 1,40 min, luego 98% de B durante 0,40 min, 98% a 5% de B en 0,10 min, 5% de B durante 0,10 min; A = agua + ácido fórmico al 0,05% + NH₄OAc 3,75 mM, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04%. Detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-). Rango del espectrómetro de masas: 100-1200 Da.

Para los Ejemplos 46, 56, 74, 81, 85 y 87:

65 Columna: Waters Acquity BEH, C18, 1,7 μm, 2,1 x 50 mm, horno a 50° C. Flujo: 1,0 ml/min. Gradiente: 2% a 98% de B en 4,40 min, luego 98% de B durante 0,75 min, 98% a 2% de B en 0,04 min; A = agua + ácido fórmico al 0,1%, B =

acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%. Detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-). Rango del espectrómetro de masas: 100-1200 Da.

UPLC-HRMS:

5 Waters Acquity SDS, C18, 1,7 µm, 2,1 x 50 mm, horno a 50° C. Gradiente: 5% a 98% de B en 7,50 min, luego 98% de B durante 0,40 min, 98% a 5% de B en 0,15 min; A = agua + NH₄OH 5 mM, B = acetonitrilo + NH₄OH 5 mM. Detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-). Rango del espectrómetro de masas: 100-1200 Da.

HPLC-MS

Columna: Waters Symmetry C8, 3,5 µm, 2,1 x 50 mm, horno a 50° C Flujo: 1,0 ml/min.

15 Gradiente: 10% a 95% de B en 2 min, luego 95% de B durante 1 min, 95% a 10% de B en 0,5 min, 10% de B durante 0,50 min; A = agua + TFA al 0,1%, B = Acetonitrilo + TFA al 0,1%. Detección UV/VIS (DAD), APCI(+). Rango del espectrómetro de masas: 100-1200 Da.

Medición de rotación óptica

20 La rotación óptica se midió usando un polarímetro Perkin Elmer PE241 Serie N° 5325 que operaba a 589 nm usando cloroformo como solvente.

MÉTODOS DE PURIFICACIÓN

prepHPLC

Gilson GX-281, bombas 331/332.

Columna: Waters Sunfire C18, 30x100 mm, 5 µm. Flujo: 30 ml/min.
Fase móvil: agua (que contiene TFA al 0,1%) y acetonitrilo (método 1a)

o:

Columna: X-Bridge C18, 30x50 mm, 5 µm. Flujo: 75 ml/min
Fase móvil: agua (que contiene NH₄OH 5 mM) y acetonitrilo (método 1b)

Cromatografía ultrarrápida en fase normal

Teledyne ISCO CombiFlash:

Columna: Redisep Rf Silica Flash

Fase móvil: ciclohexano/EtOAc (Método 2a) o DCM/MeOH (Método 2b).

Biotage Flash-Master II:

Columna: precargada con gel de sílice 60 (40-63 µm) de Merck

Fase móvil: DCM y MeOH (que contiene NH₄OH 7,3 mM) (Método 2c).

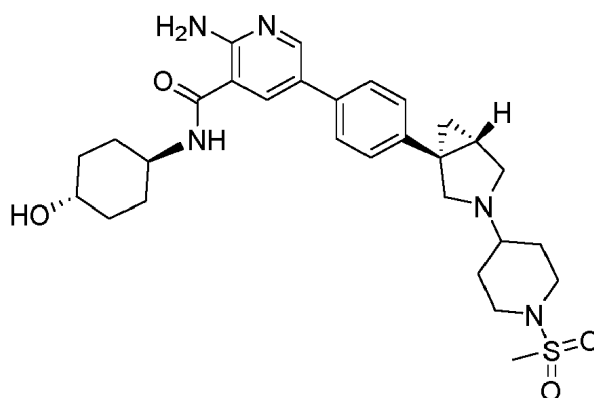
Cromatografía ultrarrápida de fase inversa:

Teledyne ISCO Com

50 Columna Redisep Rf Gold C18 High Performance, columnas preempaquetadas de 15,5 g, 50 g o 240 g, 20-40 µm, 100 Å

Fase móvil: agua y acetonitrilo (que contiene NH₄OH 7,3 mM) (método 3a) o agua (que contiene TFA al 0,1%) y acetonitrilo (método 3b).

55 Ejemplo de referencia 1: 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



5

10

15

20

25

A una solución de sal de TFA 5-(4-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 1a, 80 mg, 0,158 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ona (30,8 mg, 0,174 mmol) y AcOH (0,018 ml, 0,316 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de la reacción se agitó a 45° C durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (84 mg, 0,395 mmol) a TA y la mezcla de la reacción se agitó a 45° C durante 1 h. Luego, la mezcla de la reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se mezcló con EtOAc. Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (Método 2b) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 4H), 3.15 (dd, 1H), 2.89 - 2.83 (m, 5H), 2.65 (dd, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 7H), 1.57 - 1.18 (m, 8H), 0.83 - 0.70 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.49 min; ESI-MS 554 [M+H]⁺.

30

Producto intermedio 1a: 5-(4-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida

35

A una solución de 1-(4-(6-amino-5-(((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-Seañadióazabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1b, 940 mg, 1,55 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió una solución de HCl 4M en dioxano (1,55 ml, 6,20 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se agitó a 65° C durante 5 h y luego se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como una sal de clorhidrato. Ocasionalmente, el compuesto del título se purificó adicionalmente mediante prepHPLC (Método 1a) para dar una sal de TFA después de la evaporación de los solventes. (UPLC-MS) t_R 0,45 min; ESI-MS 393 [M+H]⁺.

40

Producto intermedio 1b: 1-(4-(6-amino-5-(((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo

45

A una solución de ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c, A 630 mg, 1,59 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió *trans*-4-aminociclohexanol (290 mg, 1,91 mmol), HATU (909 mg, 2,39 mmol) y N-metilmorfolina (0,53 ml, 4,78 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se agitó durante 2 h, se diluyó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por prepHPLC (Método 1a) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1,00 min; ESI-MS 493 [M+H]⁺.

50

Producto intermedio 1c: ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico

55

A una solución de 1-(4-(6-amino-5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1d, 1,00 g, 2,44 mmol) en THF (15 ml) se le añadió una solución acuosa 2M de LiOH (3,66 ml, 7,33 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se agitó a 65° C durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante prepHPLC (Método 1a) para dar el compuesto del título. (UPLC-MS)t_R 0,92 min; ESI-MS 396 [M+H]⁺.

60

Producto intermedio 1d: 1-(4-(6-amino-5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo

65

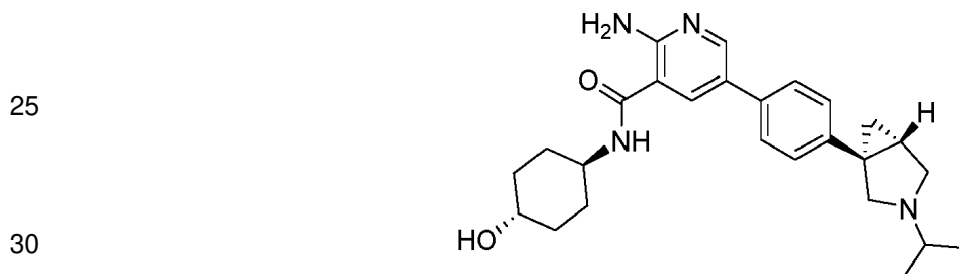
Se resolvió 1-(4-(6-amino-5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)fenil)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo racémico (Producto intermedio 1e, 13,5 g, 33,0 mmol) mediante SFC preparativa quiral (Waters SFC 200, Waters SFC 200, CHIRALPAK AD-H 5 μm 30*250 mm, fase móvil CO₂/i-PrOH 70:30, caudal 120 g/min; detección

UV a 278 nm). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino después de la concentración a presión reducida. SFC analítica quiral (CHIRALPAK AD-3 3 μm 2*100 mm, fase móvil CO_2/MeOH + 0,1% de DEA 60:40, caudal 1 ml/min; detección UV a 274 nm): t_{R} 2,30 min, ee = 98,6%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 90^{\circ}$.

5 Producto intermedio 1e: 1-(4-(6-amino-5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo

10 A una solución de 1-(4-bromofenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo (preparado de manera análoga a la descripción en la WO2007/022935) (3,34 g, 9,38 mmol) en dioxano (75 ml) se le añadió 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo (preparado de manera análoga a una descripción en la WO2012/087938) (3,91 g, 14,1 mmol). Se añadieron una solución ac. 2M de K_2CO_3 (9,38 ml, 18,8 mmol) y aducto de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (0,766 g, 0,938 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de la reacción se diluyó con 150 ml de agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (Método 2b) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. (UPLC-MS) t_{R} 1,29 min; ESI-MS 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo de referencia 2: 2-amino-N-((1*r*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



35 A una solución de sal de TFA del ácido 2-amino-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 2a, 117 mg, 0,259 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol (39,3 mg, 0,259 mmol), HATU (148 mg, 0,389 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,085 ml, 0,778 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se agitó a TA durante 2 h y luego se diluyó con una solución sat. ac. de NaHCO_3 y se mezcló con EtOAc. Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por prepHPLC (Método 1a) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 3H), 3.07 (d, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 1.96 - 1.77 (m, 5H), 1.50 - 1.19 (m, 5H), 1.04 (dd, 6H), 0.75 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_{R} 0.50 min; ESI-MS 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45 Producto intermedio 2a: sal de TFA del ácido 2-amino-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico

50 A una solución de 2-amino-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo (Producto intermedio 2b, 660 mg, 1,22 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución ac. 2M de LiOH (1,22 ml, 2,44 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se agitó a 65°C durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante prepHPLC (Método 1a) para dar el compuesto del título como una sal de TFA. (UPLC-MS) t_{R} 0,37 min; ESI-MS 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

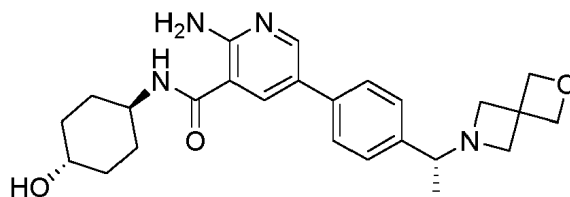
Producto intermedio 2b: 2-amino-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo

55 A una solución de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo (preparado de manera análoga a la descripción en la WO 2012/087938) (462 mg, 1,663 mmol) en acetonitrilo (7 ml) se le añadió (1*R*,5*S*)-1-(4-bromofenil)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Producto intermedio 2c, 466 mg, 1,66 mmol), K_2CO_3 2M ac. (1,66 ml, 3,33 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (67,9 mg, 0,083 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se selló y se irradió en un reactor de microondas a 120°C durante 10 min, luego se enfrió, se filtró sobre celite y se diluyó con una solución sat. ac. de NaHCO_3 y se mezcló con EtOAc. Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó sin purificación adicional. (UPLC-MS) t_{R} 0,62 min; ESI-MS 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

65 Producto intermedio 2c: (1*R*,5*S*)-1-(4-bromofenil)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

A una solución de (1R,5S)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (preparado de manera análoga a la descripción en la WO2007/022935) (525 mg, 2,21 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió 2-yodopropano (0,420 ml, 2,65 mmol) y K_2CO_3 (609 mg, 4,41 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción se agitó a 65° C durante 3 h, luego se diluyó con EtOAc y se mezcló con una solución sat. ac. de $NaHCO_3$. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. (UPLC-MS) t_R 0,72 min; ESI-MS 280/282 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 3: 5-(4-((R)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida



A una solución de ácido (6-amino-5-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)borónico (Producto intermedio 3a, 300 mg, 0,645 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió (R)-6-(1-(4-bromofenil)etil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (Producto intermedio 3b, 420 mg, 0,774 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (23,6 mg, 0,032 mmol) y $NaOH$ 2N ac. (0,645 ml, 1,29 mmol) en atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de la reacción se agitó a 80° C durante 2 h, luego se diluyó con EtOAc y agua. Después de dos extracciones con EtOAc, las capas orgánicas se lavaron con una solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y salmuera, respectivamente, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de sílice-tiol (carga de 500 mg; preconditionado con MeOH) para eliminar el paladio. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (Método 2b) para dar el compuesto del título como un sólido pardusco. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.09 - 8.14 (m, 1H), 7.57 (bs, 2H), 7.33 (bs, 2H), 7.12 (bs, 2H), 4.54 - 4.58 (m, 1H), 4.51 - 4.66 (m, 3H), 3.55 - 3.81 (m, 1H), 3.35 - 3.54 (m, 2H), 3.20 - 3.24 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 2H), 3.15 (bs, 1H), 1.78 - 1.91 (m, 4H), 1.14 - 1.41 (m, 5H), 1.11 (bs, 3H). (UPLC-MS) t_R 0.45 min; ESI-MS 437 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 3a: ácido (6-amino-5-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)borónico.

A una solución de 2-amino-5-bromo-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 3c, 1,00 g, 2,67 mmol) en dioxano (25 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboron (0,815 g, 3,21 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (0,098 g, 0,134 mmol) y $KOAc$ (0,525 g, 5,35 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de la reacción se agitó a 80° C durante 18 h, se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (el éster de pinacolato se había hidrolizado en las condiciones de reacción) como un sólido pardusco bruto que se usó sin purificación adicional. (UPLC-MS) t_R 0,32 min; ESI-MS 280 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 3b: (R)-6-(1-(4-bromofenil)etil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano.

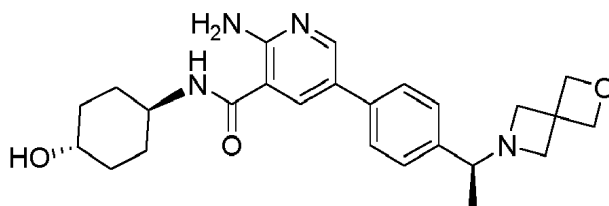
A una solución de (R)-1-(4-bromofenil)etanamina (0,216 ml, 1,499 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió DIPEA (0,524 ml, 3,00 mmol) y 3,3-bis(bromometil)oxetano (439 mg, 1,80 mmol) en atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de la reacción se agitó a 100° C durante 5 h, se enfrió y se diluyó con agua y EtOAc. Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. (UPLC-MS) t_R 0,52 min; ESI-MS 282/284 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 3c: 2-amino-5-bromo-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida.

A una solución de ácido 2-amino-5-bromonicotínico (2,00 g, 9,22 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió *trans*-4-aminociclohexanol (1,68 g, 11,1 mmol), HATU (7,01 g, 18,4 mmol) y N-metilmorfolina (4,05 ml, 36,9 mmol) a TA. Después de agitar durante 2 h, la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y una solución sat. ac. de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (Método 2a) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. (UPLC-MS) t_R 0,62 min; ESI-MS 314/316 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 4: 5-(4-((S)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida

5



10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-(4-((R)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-
 15 il)etil)fenil)-2-amino-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 3) excepto que se usó (S)-6-(1-(4-
 bromofenil)etil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (Producto intermedio 4a) en lugar de (R)-6-(1-(4-bromofenil)etil)-2-
 oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (Producto intermedio 3b). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, 1H), 8.27 (d, 1H),
 8.09 - 8.14 (m, 1H), 7.57 (bs, 2H), 7.33 (bs, 2H), 7.12 (bs, 2H), 4.54 - 4.58 (m, 1H), 4.51 - 4.66 (m, 3H), 3.55 - 3.81
 (m, 1H), 3.35 - 3.54 (m, 2H), 3.20 - 3.24 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 2H), 3.15 (bs, 1H), 1.78 - 1.91 (m, 4H), 1.14 - 1.41
 (m, 5H), 1.11 (bs, 3H). (UPLC-MS) t_R 0.45 min; ESI-MS 437 [M+H]⁺.

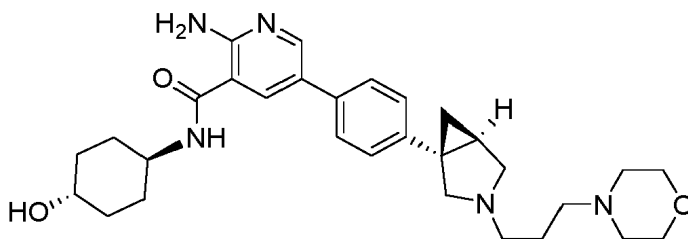
Producto intermedio 4a: (S)-6-(1-(4-bromofenil)etil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a (R)-6-(1-(4-bromofenil)etil)-2-oxa-6-
 azaespiro[3.3]heptano (Producto intermedio 3b) excepto que se usó (S)-1-(4-bromofenil)etanamina en lugar de (R)-
 1-(4-bromofenil)etanamina. (UPLC-MS) t_R 0,55 min; ESI-MS 282/284 [M+H]⁺.

25 Ejemplo de referencia 5: 2-amino-N-((1R,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(3-morfolinopropil)-3-
 azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida

25

30



35

40 A una solución de sal de TFA de 5-(4-((1S,5R)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-((1R,4S)-4-
 hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 5a, 70 mg, 0,138 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió K₂CO₃
 (47,7 mg, 0,345 mmol) y 4-(3-bromopropil)morfolina (47,9 mg, 0,166 mmol) a temperatura ambiente.. La mezcla de
 la reacción se agitó a 65° C durante 2 h. Después, la mezcla de la reacción se diluyó con una solución sat. ac. de
 NaHCO₃ y se mezcló con EtOAc. Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo de nuevo con
 EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se
 45 concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por prepHPLC (Método 1a) para dar el compuesto del
 título como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H),
 7.22 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.82 - 3.67 (m, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.05 (d, 1H), 2.48 - 2.24
 (m, 9H), 1.93 - 1.76 (m, 5H), 1.61 (m, 2H), 1.46 - 1.17 (m, 6H), 0.76 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.40 min; ESI-MS 520
 [M+H]⁺.

50 Producto intermedio 5a: 5-(4-((1S,5R)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-((1R,4R)-4-
 hidroxiciclohexil)nicotinamida

55 A una solución de 1-(4-(6-amino-5-((1R,4S)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-
 azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1S,5R)-*tert*-butilo (Producto intermedio 5b, 1,18 g, 1,95 mmol) en dioxano
 (10 ml) se le añadió una solución 4M de HCl en dioxano (1,95 ml, 7,78 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se
 agitó a 65° C durante 5 h y luego se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como una sal de
 clorhidrato. Ocasionalmente, el producto se purificó adicionalmente mediante prepHPLC (Método 1a) para dar el
 compuesto del título como una sal de TFA después de la evaporación de los solventes. (UPLC-MS) t_R 0,45 min; ESI-
 MS 393 [M+H]⁺.

60 Producto intermedio 5b: 1-(4-(6-amino-5-((1R,4S)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-
 azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1S,5R)-*tert*-butilo

65 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 1-(4-(6-amino-5-((1R,4R)-4-
 hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto
 intermedio 1b) excepto que se usó ácido 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-
 il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 5c) en lugar de ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-

azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c). (UPLC-MS) t_R 1,00 min; ESI-MS 493 [M+H]⁺.

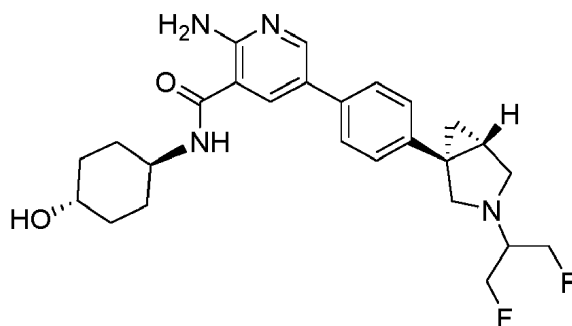
Producto intermedio 5c: ácido 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-il)fenil)nicotínico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c) excepto que se usó 1-(4-(6-amino-5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1S,5R)-terc-butilo (Producto intermedio 5d) en lugar de 1-(4-(6-amino-5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (Producto intermedio 1d). (UPLC-MS) t_R 0,92 min; ESI-MS 396 [M+H]⁺.

Producto intermedio 5d: 1-(4-(6-amino-5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1S,5R)-terc-butilo

Se resolvió 1-(4-(6-amino-5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)fenil)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo racémico (Producto intermedio 1e, 13,5 g, 33,0 mmol) mediante SFC preparativa quiral (Chiralpak AD-H 5 m 30*250 mm, fase móvil CO₂/i-PrOH 70:30, caudal de 120 g/min; detección UV a 278 nm). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino después de la concentración a presión reducida. HPLC analítica quiral (CHIRALPAK AD-3 3 μm 2*100 mm, fase móvil CO₂/MeOH + 0,1% de DEA 60:40, caudal 1 ml/min; detección UV a 274 nm): t_R 2,90 min, ee = 98,7%, [α]_D²⁰ = -87°.

Ejemplo de referencia 6: 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiclohexil)nicotinamida

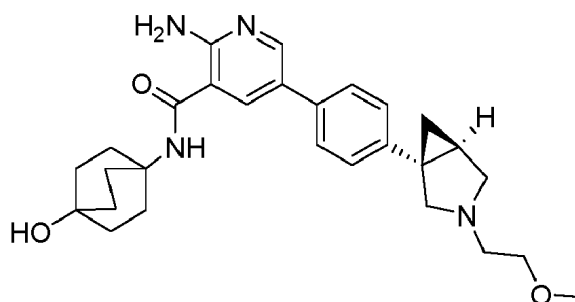


A una solución de sal de TFA de 5-(4-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-il)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 1a, 70 mg, 0,138 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió K₂CO₃ (38,2 mg, 0,276 mmol) y trifluorometanosulfonato de 1,3-difluoropropan-2-ilo (Producto intermedio 6a) (37,8 mg, 0,166 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se agitó a TA durante 1 h, luego se diluyó con una solución sat. ac. de NaHCO₃ y se mezcló con EtOAc. Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante prepHPLC (Método 1a) para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (m, 3H), 4.64 (d, 3H), 3.74 (m, 4H), 2.89 (d, 4H), 1.87 (t, 5H), 1.34 (m, 6H), 0.82 (s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.68 min; ESI-MS 471 [M+H]⁺.

Producto intermedio 6a: trifluorometanosulfonato de 1,3-difluoropropan-2-ilo

A una solución de 1,3-difluoropropan-2-ol (300 mg, 3,12 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió DMAP (26,7 mg, 0,219 mmol) y TEA (0,522 ml, 3,75 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de la reacción se enfrió a 0° C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,630 ml, 3,75 mmol). Después de agitar a 0° C durante 60 min y a TA durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, dos veces con una solución ac. de ácido cítrico y dos veces con una solución sat. ac. de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a 500 mbar. El compuesto del título se obtuvo como un aceite bruto que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 7: 2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-il)fenil)nicotinamida

5
10

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 1-(4-(6-amino-5-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoyl)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*terc*-butilo (Producto intermedio 1b) excepto que se usó ácido 2-amino-5-(4-(((1S,5R)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 7a) en lugar de ácido 2-amino-5-(4-(((1R,5S)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c) y clorhidrato de 4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-ol en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. El producto bruto se purificó primero por prepHPLC (Método 1a) y luego mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Método 3a) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.08 (d, 1H), 2.68 - 2.51 (m, 3H), 2.07 - 2.03 (m, 6H), 1.83 - 1.79 (m, 1H), 1.65 - 1.61 (m, 6H), 1.33 (t, 1H), 0.77 (bs, 1H). (UPLC-MS) *t*_R 0.52 min; ESI-MS 477 [M+H]⁺.

Producto intermedio 7a: ácido 2-amino-5-(4-(((1S,5R)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ácido 2-amino-5-(4-(((1R,5S)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 2c) excepto que se usó 2-amino-5-(4-(((1S,5R)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo (producto intermedio 7b) en lugar de 1-(4-(6-amino-5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*terc*-butilo (Producto intermedio 1d). (UPLC-MS) *t*_R 0,32 min; ESI-MS 354 [M+H]⁺.

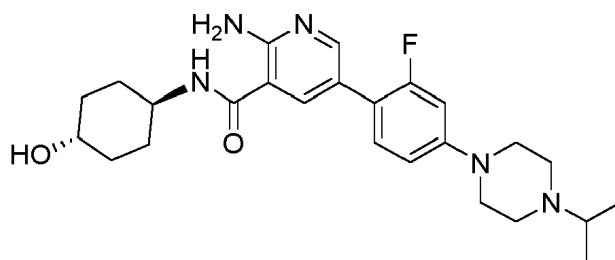
Producto intermedio 7b: 2-amino-5-(4-(((1S,5R)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo

A una solución de clorhidrato de 5-(4-(((1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-aminonicotinato de metilo (Producto intermedio 7c, 210 mg, 0.607 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se le añadió K₂CO₃ (168 mg, 0.729 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0,068 ml, 0,729 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se agitó a 65° C durante 3 h. Luego, la mezcla de la reacción se diluyó con una solución sat. ac. de NaHCO₃ y se mezcló con EtOAc. Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. (UPLC-MS) *t*_R 0,62 min; ESI-MS 368 [M+H]⁺.

Producto intermedio 7c: clorhidrato de 5-(4-(((1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-aminonicotinato de metilo

A una solución de 1-(4-(6-amino-5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1S,5R)-*terc*-butilo (Producto intermedio 5d, 500 mg, 1,22 mmol) en dioxano (7 ml) se le añadió una solución 4M de HCl en dioxano (1,22 ml, 4,88 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se agitó a 60° C durante 3 h y luego se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como una sal de clorhidrato. (UPLC-MS) *t*_R 0,58 min; ESI-MS 310 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 8: 2-amino-5-(2-fluoro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida

55
60

A una solución de 2-amino-5-bromo-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 3c, 230 mg, 0,731 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-isopropilpiperazina (Producto intermedio 8a, 463 mg, 0,731 mmol), K₂CO₃ 2N ac. (0,73 ml, 1,46 mmol) y aducto de

65

PdCl₂(dppf)-DCM (29,9 mg, 0,037 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de la reacción se agitó a 80° C durante 60 min, luego se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ ac.. Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con una solución sat. ac. de NaHCO₃ y salmuera, respectivamente, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por prepHPLC (Método 1a) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 - 8.16 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.54 (d, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.66 (q, 3H), 1.82 (m, 4H), 1.42 - 0.88 (m, 10H). (UPLC-MS) t_R 0.48 min; ESI-MS 456 [M+H]⁺.

10 Producto intermedio 8a: 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-isopropilpiperazina

A una solución de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-4-isopropilpiperazina (Producto intermedio 8b, 212 mg, 0,662 mmol) en dioxano (8 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboro (202 mg, 0,794 mmol), KOAc (130 mg, 1,323 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (27 mg, 0,033 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de la reacción se agitó a 90° C durante 2 h, luego se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. (UPLC-MS) t_R 0,79 min; ESI-MS 349 [M+H]⁺.

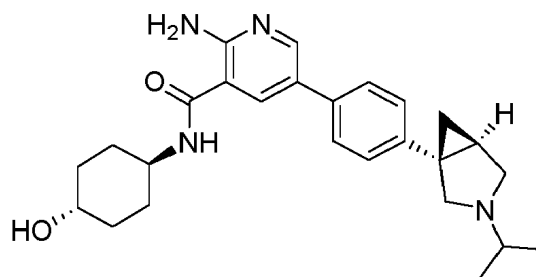
Producto intermedio 8b: 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-4-isopropilpiperazina

20 A una solución de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)piperazina (Producto intermedio 8c, 215 mg, 0,797 mmol) en acetonitrilo (7 ml) se le añadió 2-yodopropano (0,095 ml, 0,956 mmol) y K₂CO₃ (220 mg, 1,593 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se agitó a 65° C durante 4 h, luego se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ ac.. Después de la separación de fases, la capa ac. se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional. (UPLC-MS) t_R 0,66 min; ESI-MS 302 [M+H]⁺.

Producto intermedio 8c: 1-(4-bromo-3-fluorofenil)piperazina

30 A una solución de 4-(4-bromo-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,835 mmol) en dioxano (8 ml) se le añadió HCl 4N en dioxano (0,84 ml, 3,34 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de la reacción se agitó durante 2 h, luego se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ ac.. Después de la separación de fases, la capa ac. se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. (UPLC-MS) t_R 0,60 min; ESI-MS 260 [M+H]⁺.

35 Ejemplo de referencia 9: 2-amino-N-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



50 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 2-amino-N-((1*r*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida (Ejemplo 2) excepto que se usó sal de TFA de ácido 2-amino-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 9a) en lugar de sal de TFA del ácido 2-amino-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 2a). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 3H), 3.07 (d, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 1.96 - 1.77 (m, 5H), 1.50 - 1.19 (m, 5H), 1.04 (dd, 6H), 0.75 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.50 min; ESI-MS 435 [M+H]⁺.

60 Producto intermedio 9a: sal de TFA del ácido 2-amino-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico

65 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la sal de TFA del ácido 2-amino-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 2a) excepto que se usó 2-amino-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo (Producto intermedio 9b) en lugar de 2-amino-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo (Producto intermedio 2b). (UPLC-MS) t_R 0,37 min; ESI-MS 338 [M+H]⁺.

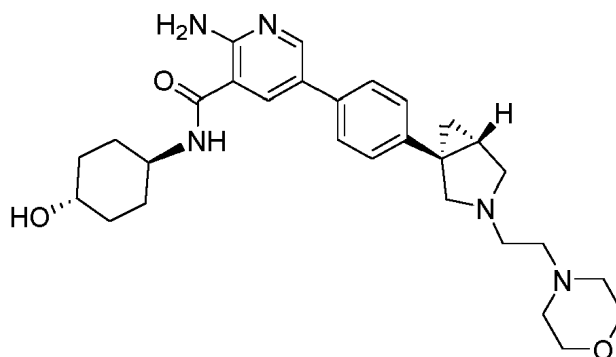
Producto intermedio 9b: 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo (producto intermedio 2b) excepto que se usó (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Producto intermedio 9c) en lugar de (1R,5S)-1-(4-bromofenil)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Producto intermedio 2c). (UPLC-MS) t_R 0,62 min; ESI-MS 352 [M+H]⁺.

Producto intermedio 9c: (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

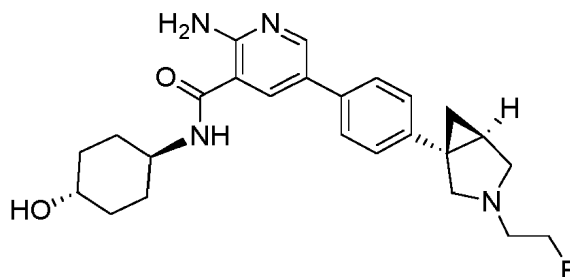
El compuesto del título se preparó de manera análoga a (1R,5S)-1-(4-bromofenil)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Producto intermedio 2c) excepto que se usó (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (preparado de manera análoga a la descripción en la WO2007/022935) en lugar de (1R,5S)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. (UPLC-MS) t_R 0,70 min; ESI-MS 280/282 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 10: 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



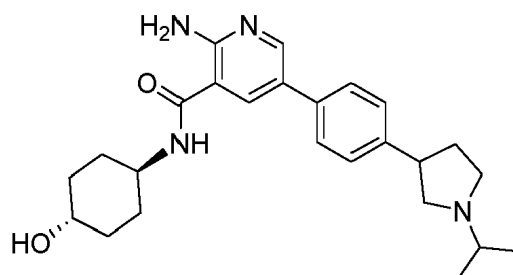
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 6) excepto que se usó 4-(2-bromoetil)morfolina en lugar de trifluorometanosulfonato de 1,3-difluoropropan-2-il (producto intermedio 6a) y la mezcla de la reacción se agitó a 65° C durante 1 h. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.63—3.51 (m, 4H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 3.09 (d, 1H), 2.71 — 2.57 (m, 3H), 2.42 (s, 6H), 1.95 — 1.75 (m, 5H), 1.53 - 1.15 (m, 5H), 0.77 (d, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.49 min; ESI-MS 506 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 11: 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 5) excepto que se usó 1-bromo-2-fluoroetano en lugar de 4-(3-bromopropil)morfolina, y la mezcla de la reacción se agitó a 60°C durante 5 h. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.41 (d, 3H), 2.83 - 2.78 (m, 3H), 1.85 (t, 5H), 1.47 - 1.16 (m, 6H), 0.78 (s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.47 min; ESI-MS 439 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 12: 2-amino-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(1-isopropilpirrolidin-3-il)fenil)nicotinamida



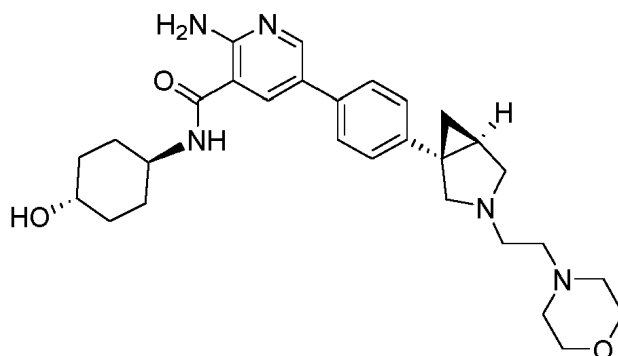
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 2-amino-5-(2-fluoro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 8) excepto que se usó 1-isopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina (Producto intermedio 12a) en lugar de 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-isopropilpiperazina (Producto intermedio 8a). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.09 (s, 2H), 4.55 (d, 1H), 3.70 (dq, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.03 (d, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.29 - 2.06 (m, 2H), 1.87 - 1.68 (m, 5H), 1.42 - 1.17 (m, 5H), 1.06 (t, 6H). (UPLC-MS) t_R 0.48 min; ESI-MS 423 [M+H]⁺.

Producto intermedio 12a: 1-isopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina El compuesto del título se preparó de manera análoga a 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-isopropilpiperazina (Producto intermedio 8a) excepto que se usó 3-(4-bromofenil)-1-isopropilpirrolidina (producto intermedio 12b) en lugar de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-4-isopropilpiperazina (producto intermedio 8b). (UPLC-MS) t_R 0,79 min; ESI-MS 316 [M+H]⁺.

Producto intermedio 12b: 3-(4-bromofenil)-1-isopropilpirrolidina

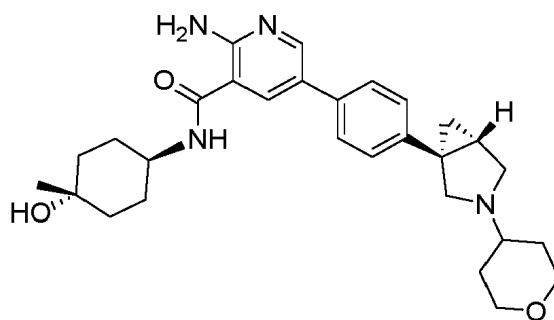
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-4-isopropilpiperazina (Producto intermedio 8b) excepto que se usó clorhidrato de 3-(4-bromofenil)pirrolidina en lugar de 1-(4-bromo)-3-fluorofenil)piperazina (Producto intermedio 8c). (UPLC-MS) t_R 0,62 min; ESI-MS 269 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 13: 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 5) excepto que se usó 4-(2-bromoetil)morfolina en lugar de 4-(3-bromopropil)morfolina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 4H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 3.09 (d, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 3H), 2.42 (s, 6H), 1.95 - 1.75 (m, 5H), 1.53 - 1.15 (m, 5H), 0.77 (d, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.49 min; ESI-MS 506 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 14: 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



5
10

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 1-(4-(6-amino-5-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoyl)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1b) excepto que se usó ácido 2-amino-5-(4-(((1R,5S)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 14a) en lugar de ácido 2-amino-5-(4-(((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c) y *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. El producto bruto se purificó mediante prepHPLC (Método 1a) para dar el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.71 (bs, 2H), 7.41 (d, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.98 (dd, 2H), 3.85 - 3.43 (m, 5H), 3.27 (t, 2H), 2.26 (dd, 1H), 1.99 (d, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 4H), 1.68 - 1.56 (m, 3H), 1.51 - 1.45 (m, 5H), 1.21 - 1.13 (m, 5H). (UPLC-MS) *t*_R 0.51 min; ESI-MS 491 [M+H]⁺.

20
25 Producto intermedio 14a: ácido 2-amino-5-(4-(((1R,5S)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (sal TFA)

30 A una solución de 2-amino-5-(4-(((1R,5S)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo (Producto intermedio 14b, 1,30 g, 2,97 mmol) en THF anhidro (16 ml) se le añadió una solución acuosa 2M de LiOH (4,46 ml, 8,92 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se agitó a 65° C durante 140 min y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Método 3b). Las fracciones puras se concentraron y liofilizaron para dar el compuesto del título como una sal de TFA blanquecina. (UPLC-MS) *t*_R 0,40 min; ESI-MS 380 [M+H]⁺.

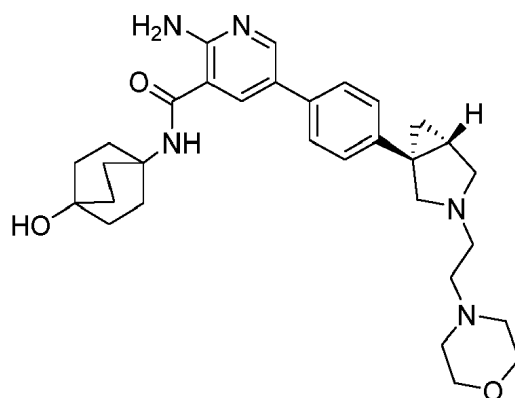
35 Producto intermedio 14b: 2-amino-5-(4-(((1R,5S)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo

40 A una solución de clorhidrato de 5-(4-(((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-aminonicotinato de metilo (Producto intermedio 14c, 1,18 g, 3,28 mmol) en DCM (16 ml) se le añadió dihidro-2H-piran-4 (3H)-ona (0,33 ml, 3,60 mmol) y AcOH (0,38 ml, 6,55 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se agitó a 45° C durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,74 g, 8,19 mmol) a TA y la mezcla de la reacción se agitó a 45° C durante 1 h. Luego, la mezcla de la reacción se diluyó con una solución sat. de NaHCO₃ y se mezcló con EtOAc. Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. (UPLC-MS) *t*_R 0,67 min; ESI-MS 394 [M+H]⁺.

45 Producto intermedio 14c: clorhidrato de 5-(4-(((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-aminonicotinato de metilo

50 A una solución de (1R,5S)-*tert*-butil-1-(4-(6-amino-5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (Producto intermedio 1d, 1,50 g, 3,66 mmol) en dioxano (25 ml) se le añadió una solución 4M de HCl en dioxano (3,66 ml, 14,7 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se agitó a 60° C durante 3 h y luego se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como una sal de clorhidrato. (UPLC-MS) *t*_R 0,58 min; ESI-MS 310 [M+H]⁺.

55 Ejemplo de referencia 15: 2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-(((1R,5S)-3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



5

10

15

20

25

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 1-(4-(6-amino-5-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1b) excepto que se usó ácido 2-amino-5-(4-(((1R,5S)-3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 15a) en lugar de ácido 2-amino-5-(4-(((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c) y se usó 4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-olclorhidrato en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. El producto bruto se purificó primero por prepHPLC (Método 1a) y luego mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Método 3a) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.58 - 3.56 (m, 4H), 3.09 (d, 1H), 2.64 - 2.62 (m, 2H), 2.59 - 2.41 (m, 9H), 2.07 - 2.04 (m, 6H), 1.82 - 1.79 (m, 1H), 1.65 - 1.61 (m, 6H), 1.31 (t, 1H), 0.75 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.53 min; ESI-MS 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Producto intermedio 15a: ácido 2-amino-5-(4-(((1R,5S)-3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico

30

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ácido 2-amino-5-(4-(((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 2c) excepto que se usó 2-amino-5-(4-(((1R,5S)-3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo (producto intermedio 15b) en lugar de 1-(4-(6-amino-5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1d). (UPLC-MS) t_R 0,39 min; ESI-MS 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

Producto intermedio 15b: 2-amino-5-(4-(((1R,5S)-3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo

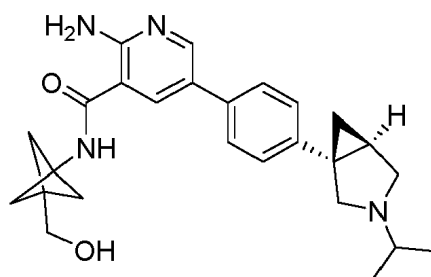
40

El compuesto del título se preparó de manera análoga al 2-amino-5-(4-(((1S,5R)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo (Producto intermedio 7b) excepto que se usó 5-(4-(((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-aminonicotinato de metilo (Producto intermedio 14c) en lugar de clorhidrato de 5-(4-(((1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-aminonicotinato de metilo (Producto intermedio 7c) y se usó 4-(2-bromoetil)morfolina en lugar de 1-bromo-2-metoxietano. (UPLC-MS) t_R 0,62 min; ESI-MS 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45

Ejemplo de referencia 16: 2-amino-N-(3-(hidroximetil)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-(((1S,5R)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida

50



55

60

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 2-amino-N-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(((1R,5S)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida (Ejemplo 2) excepto que se usó ácido 2-amino-5-(4-(((1S,5R)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (producto intermedio 9a) en lugar de la sal de TFA del ácido 2-amino-5-(4-(((1R,5S)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 2a) y se usó (3-aminobicyclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol (Producto intermedio 16a) en lugar de clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.41 (d,1H), 8.18 (d,1H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 3.51 (d, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.41 - 1.22 (m,

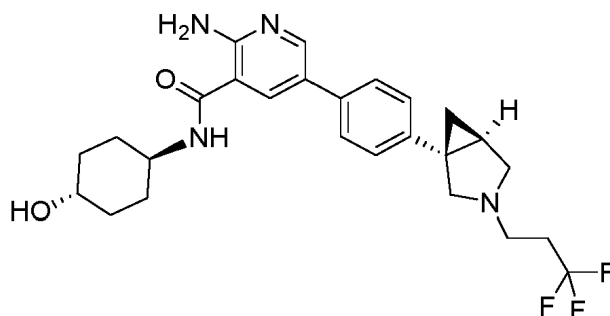
65

3H), 1.17 - 0.98 (m, 9H), 0.79 (d, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.54 min; ESI-MS 433 [M+H]⁺.

Producto intermedio 16a: (3-aminobicyclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol

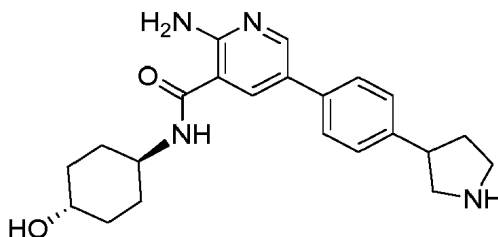
A una solución de sal de HCl de 3-aminobicyclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (218 mg, 1,23 mmol) en THF (7 ml) se le añadió LiAlH₄ (140 mg, 3,68 mmol) en pequeñas porciones a 0^o C. La mezcla de la reacción se agitó a TA durante 2 h y se inactivó a 0^o C con una mezcla de THF y agua, luego se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. FIA-MS 114 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 17: 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 5) excepto que se usó 3,3,3-trifluoropropil trifluorometanosulfonato en lugar de 4-(3-bromopropil)morfolina, y la mezcla de la reacción se agitó a TA durante 60 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.79 — 3.66 (m, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.09 (s, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 4H), 1.86 (m, 5H), 1.52 — 1.18 (m, 6H), 0.79 (s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.59 min; ESI-MS 489 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 18: 2-amino-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(pirrolidin-3-il)fenil)nicotinamida



A una solución de 3-(4-(6-amino-5-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoyl)piridin-3-il)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Producto intermedio 18a, 120 mg, 0,140 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió HCl 4N en dioxano (0,210 ml, 0,839 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a TA y la mezcla resultante se agitó durante 4 h. Después de concentrar a presión reducida, el producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Método 3a). Las fracciones puras se repartieron entre una solución sat. ac. de NaHCO₃ y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.09 (s, 2H), 4.55 (d, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.12 - 2.91 (m, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 1H), 1.83 (dd, 4H), 1.42 - 1.16 (m, 5H). (UPLC-MS) t_R 0.42 min; ESI-MS 381 [M+H]⁺.

Producto intermedio 18a: 3-(4-(6-amino-5-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoyl)piridin-3-il)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(2-fluoro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 8) excepto que se usó 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Producto intermedio 18b) en lugar de 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-isopropilpiperazina (Producto intermedio 8a). (UPLC-MS) t_R 0,95 min; ESI-MS 481 [M+H]⁺.

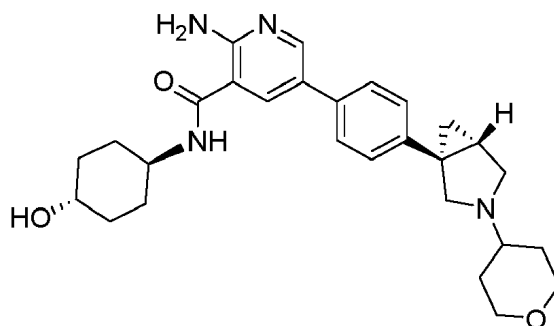
Producto intermedio 18b: 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-isopropilpiperazina (Producto intermedio 8a) excepto que se usó 3-(4-bromofenil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Producto intermedio 18c) en lugar de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-4-isopropilpiperazina (Producto intermedio 8b). (UPLC-MS) t_R 1,43 min; ESI-MS 374 [M+H]⁺.

Producto intermedio 18c: 3-(4-bromofenil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

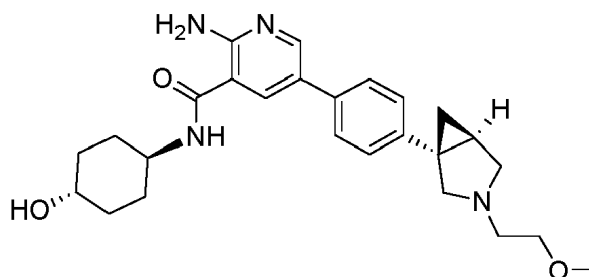
A una solución de 3-(4-bromofenil)pirrolidina (200 mg, 0,885 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,308 ml, 1,327 mmol) y TEA (0,247 ml, 1,769 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de la reacción se agitó durante 2 h. Después, la mezcla de la reacción se diluyó con una solución sat. ac. de NaHCO₃ y se mezcló con DCM. Después de la separación de fases, se extrajo de nuevo la capa ac. con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional. (UPLC-MS) t_R 1,33 min; ESI-MS 270 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 19: 2-amino-N-((1*r*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



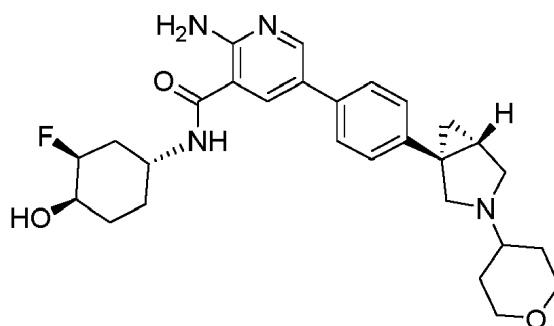
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-((1*r*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida (Ejemplo 1) excepto que se usó dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona en lugar de 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.97 - 3.63 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 1.99 - 1.65 (m, 8H), 1.51 - 1.16 (m, 8H). (UPLC-MS) t_R 0.48 min; ESI-MS 477 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 20: 2-amino-N-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1*r*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 5) excepto que se usó 1-bromo-2-metoxietano en lugar de 4-(3-bromopropil)morfolina, y la mezcla de la reacción se agitó a 60°C durante 4 h. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.54 - 3.36 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.64 (m, 4H), 1.87 (m, 6H), 1.40-1.27 (m, 6H), 0.76 (s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.49 min; ESI-MS 451 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 21: 2-amino-N-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



5

10

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al 1-(4-(6-amino-5-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoyl)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1b) excepto que se usó ácido 2-amino-5-(4-(((1R,5S)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 14a) en lugar de ácido 2-amino-5-(4-(((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c), y clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-amino-2-fluorociclohexanol (Producto intermedio 21a) en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. El producto bruto se purificó mediante prepHPLC (Método 1a) para dar el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.60 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.64 (bs, 2H), 7.36 (bs, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.94 (t, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.16 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.45 (m, 4H), 3.30 - 3.25 (m, 4H), 2.15 (bs, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 5H), 1.76 - 1.27 (m, 3H), 1.18 (bs, 1H). (UPLC-MS) *t*_R 0.48 min; ESI-MS 495 [M+H]⁺.

25 Producto intermedio 21a: clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-amino-2-fluorociclohexanol

A una solución de ((1R,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxiciclohexil)carbamato de bencilo (Producto intermedio 21b, 376 mg, 1,41 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió paladio sobre carbón (10%) (80 mg, 0,075 mmol) en atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se purgó tres veces con nitrógeno y luego se purgó dos veces con hidrógeno. Después de agitar a TA durante 17 h, la mezcla de la reacción se pasó a través de una almohadilla de celite y la torta del filtro se lavó con EtOH para producir una solución incolora. Se añadió lentamente ácido clorhídrico (1,25 M en EtOH, 14 ml, 17,5 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 5 h. La concentración a presión reducida produjo el compuesto del título como un sólido higroscópico blanquecino. FIA ESI-MS 134 [M+H]⁺.

35 Producto intermedio 21b: ((1R,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxiciclohexil)carbamato de bencilo

A una solución de ((1R,3S)-3-fluoro-4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (Producto intermedio 21c, 768 mg, 2,90 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió en porciones NaBH₄ (274 mg, 7,24 mmol) a 0° C. Después de agitar durante 30 min a 0° C, la mezcla de la reacción se diluyó con una solución sat. ac. de NH₄Cl y se dejó que alcanzara TA. El solvente se eliminó a presión reducida y se añadieron DCM y agua. Después de la separación de fases, la capa ac. se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (Método 2b) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. (UPLC-MS) *t*_R 0,76 min; ESI-MS 268 [M+H]⁺. La configuración absoluta como se muestra fue confirmada por cristalografía de rayos X.

Producto intermedio 21c: ((1R,3S)-3-fluoro-4-oxociclohexil)carbamato de bencilo

A una solución de ((1R,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxiciclohexil)carbamato de bencilo (Producto intermedio 21d, 710 mg, 2,66 mmol) en DCM (26 ml) se le añadió clorocromato de piridinio (859 mg, 3,98 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 6 h a TA. Se añadió otra porción de clorocromato de piridinio (573 mg, 2,66 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante otras 18 h. Después de la adición de DCM y una solución sat. ac. de NaHCO₃, ambas fases se separaron, la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (Método 2b) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. (UPLC-MS) *t*_R 0,82 min; ESI-MS 266 [M+H]⁺.

Producto intermedio 21d: ((1R,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxiciclohexil)carbamato de bencilo

60 Se cargó un vial con (1R,3R,6S)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ilcarbamato de bencilo (Producto intermedio 21e, 1,50 g, 6,07 mmol) y se añadió trihidrofluoruro de TEA (4,94 ml, 30,3 mmol). El vial se selló y se agitó a 100° C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de la reacción se vertió lentamente en una solución agitada de K₂CO₃ (5,87 g, 42,5 mmol) en agua (400 ml) y se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (Método 2b) para producir una mezcla de regioisómeros,

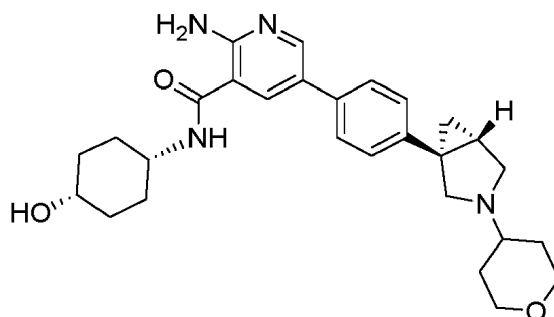
65

que se resolvió mediante HPLC quiral preparativa (columna: ChiralPak AD, 20 μm , 50 x 5 cm, caudal: 90 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm, fase móvil: n-heptano: EtOH 90:10 hasta t = 52 min, 85:15 hasta t = 69 min, luego 80:20). El compuesto del título se aisló como un aceite incoloro y se caracterizó por UPLC-MS (SQ13, columna: Acquity HSS T3 1,8 μm 2,1 x 50 mm a 60° C, eluyente A: agua + 0,05% de ácido fórmico + 3,75 mM NH₄OAc, eluyente B: + 0,04% de ácido fórmico en acetonitrilo, gradiente: de 5 a 98% de B en 1,4 min, caudal 1,0 ml/min, t_R 0,81 min; ESI-MS 268 [M+H]⁺).

Producto intermedio 21e: (1R,3R,6S)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ilcarbamato

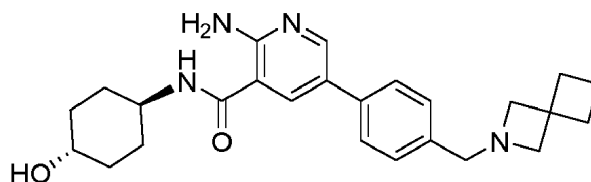
Se resolvió (7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-il)carbamato de sin-bencilo (preparado como se describe por Gómez-Sánchez et al, Tetrahedron 2005, 61(5), 1207-1219) mediante HPLC quiral preparativa (columna: ChiralPak AY, 10 μm , 25 x 5 cm, caudal: 30 ml/min, longitud de onda de detección: 214 nm, fase móvil: n-heptano: isopropanol 80:20). El compuesto del título se aisló como un aceite incoloro y se caracterizó por HPLC quiral (ChiralPak AY-H, 5 μm , 15 x 0,46 cm, caudal: 1 ml/min, longitud de onda de detección: 214 nm, fase móvil: hexano: isopropanol 70: 30, t_R 2,24 min, 99,2% ee). (UPLC-MS) t_R 0,90 min; ESI-MS 248 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 22: 2-amino-N-((1s,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al 1-(4-(6-amino-5-(((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoyl)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1b) excepto que se usó ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 14a) en lugar de ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(tert-ácidobutoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c), y se usó *cis*-4-aminociclohexanol en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. El producto bruto se purificó mediante prepHPLC (Método 1a) para dar el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (bs, 1H), 8.41 - 8.33 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.26 (bs, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.05 - 3.79 (m, 5H), 3.34 - 3.24 (m, 4H), 3.11 (bs, 1H), 2.70 - 2.50 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 7H), 1.62 - 1.47 (m, 7H), 1.35 - 1.29 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.52 min; ESI-MS 477 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 23: 5-(4-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-ilmetil)fenil)-2-amino-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida



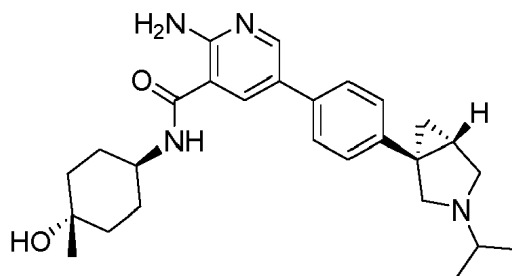
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(2-fluoro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 8) excepto que se usó 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-2-azaespiro[3.3]heptano (Producto intermedio 23a) en lugar de 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-isopropilpiperazina (Producto intermedio 8a). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.41 (dt, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.07 (t, 4H), 1.94 - 1.72 (m, 6H), 1.47 - 1.20 (m, 5H) (UPLC-MS) t_R 0.51 min; ESI-MS 421 [M+H]⁺.

Producto intermedio 23a: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-2-azaespiro[3.3]heptano

A una solución de 2-(4-(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano(300mg,1,01mmol)enacetonitrilo (8 ml) se le añadió 2-azaespiro[3.3]heptano (148 mg, 1,11 mmol) y carbonato de cesio (428 mg, 1,31 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de la reacción se agitó

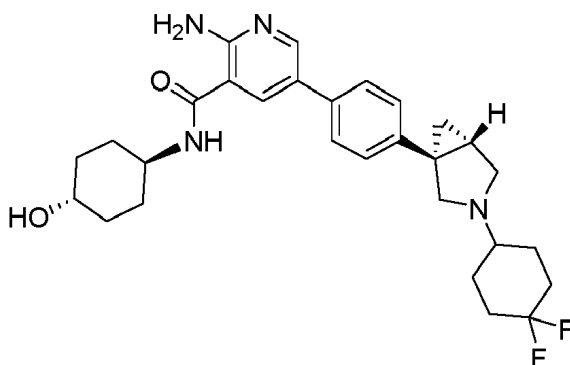
durante 60 min, luego se diluyó con una solución sat. ac. de NaHCO_3 y EtOAc. Después de la separación de fases, la capa ac. se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (UPLC-MS) t_R 0,82 min; ESI-MS 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 24: 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



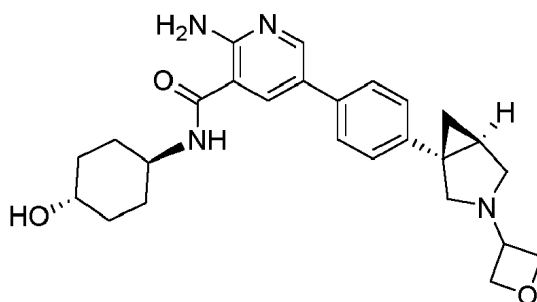
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida (Ejemplo 2) excepto que se usó *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol en lugar de clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.86 - 3.41 (m, 9H), 2.26 (dt, 1H), 1.78 (d, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (t, 4H), 1.33 (dd, 6H), 1.18 (s, 4H). (UPLC-MS) t_R 0.53 min; ESI-MS 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 25: 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida (Ejemplo 1) excepto que se usó 4,4-difluorociclohexanona en lugar de 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.39 (d, 2H), 3.09 (d, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.37 (d, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.84 (d, 8H), 1.64 (d, 2H), 1.46 - 1.16 (m, 5H), 0.78 (s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.56 min; ESI-MS 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

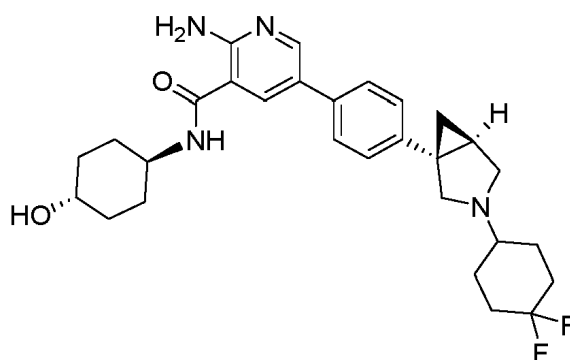
Ejemplo de referencia 26: 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



A una solución sal de TFA de 5-(4-((1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-((1r,4S)-4-

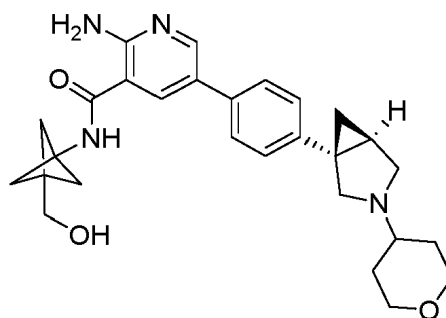
hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 5a, 70 mg, 0,138 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió oxetan-3-ona (12,0 mg, 0,166 mmol) y AcOH (0,012 ml, 0,207 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de la reacción se agitó a 45° C durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (58,6 mg, 0,276 mmol) a TA y la mezcla de la reacción se agitó a 45° C durante 3 h. Luego, la mezcla de la reacción se diluyó con una solución sat. ac. de NaHCO₃ y se mezcló con EtOAc. Después de la separación de fases, la capa ac. se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó primero por prepHPLC (Método 1a) y luego mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Método 3a) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 0,48 min; ESI-MS 449 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 27: 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida (Ejemplo 26) excepto que se usó 4,4-difluorociclohexanona en lugar de oxetan-3-ona. Después de la purificación, se obtuvo el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (bs, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.12 (bs, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.39 (d, 2H), 3.09 (d, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.37 (d, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.84 (d, 8H), 1.64 (d, 2H), 1.46 - 1.16 (m, 5H). (UPLC-MS) t_R 0.56 min; ESI-MS 511 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 28: 2-amino-N-(3-(hidroximetil)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al 1-(4-(6-amino-5-(((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1b) excepto que se usó ácido 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 28a) en lugar de ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c), y se usó (3-aminobicyclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol (Producto intermedio 16a) en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. El producto bruto se purificó primero por prepHPLC (Método 1a) y luego por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Método 3a) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (bs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.26 (bs, 2H), 4.57 (t, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.97 (bs, 1H), 3.80 - 3.56 (m, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.35 - 3.20 (m, 6H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.99 (bs, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.19 - 1.14 (bs, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.50 min; ESI-MS 475 [M+H]⁺.

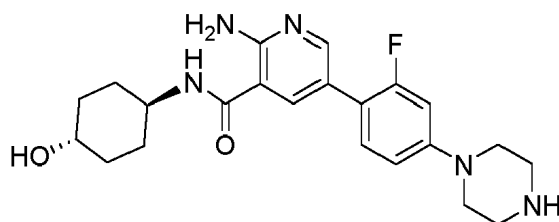
Producto intermedio 28a: ácido 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 2c) excepto que se usó 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo (Producto intermedio 28b) en lugar de 1-(4-(6-amino-5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1d). (UPLC-MS) t_R 0,37 min; ESI-MS 380 [M+H]⁺.

Producto intermedio 28b: 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-il)fenil)nicotinato de metilo (producto intermedio 14b) excepto que se usó clorhidrato de 5-(4-((1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-aminonicotinato de metilo (producto intermedio 7c) en lugar de clorhidrato de 5-(4-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-aminonicotinato de metilo (Producto intermedio 14c). (UPLC-MS) t_R 0,62 min; ESI-MS 394 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 29: 2-amino-5-(2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(pirrolidin-3-il)fenil)nicotinamida (Ejemplo 18) excepto que se usó 4-(4-(6-amino-5-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (producto intermedio 29a) en lugar de 3-(4-(6-amino-5-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)pirrolidin-1-carboxilato (Producto intermedio 18a). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 - 8.16 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.88 - 6.75 (m, 2H), 4.54 (d, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 3.17 (dd, 4H), 2.92 (dt, 4H), 1.88 - 1.73 (m, 4H), 1.43 - 1.15 (m, 4H). (UPLC-MS) t_R 0.42 min; ESI-MS 414 [M+H]⁺.

Producto intermedio 29a: 4-(4-(6-amino-5-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-isopropilpiperazina (Ejemplo 8) excepto que se usó 4-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Producto intermedio 29b) en lugar de 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-isopropilpiperazina (Producto intermedio 8a). La mezcla de la reacción se agitó a 80° C durante 60 min y la purificación se realizó mediante cromatografía en fase normal (Método 2b) para dar el compuesto del título como un sólido pardusco. (UPLC-MS) t_R 0,96 min; ESI-MS 514 [M+H]⁺.

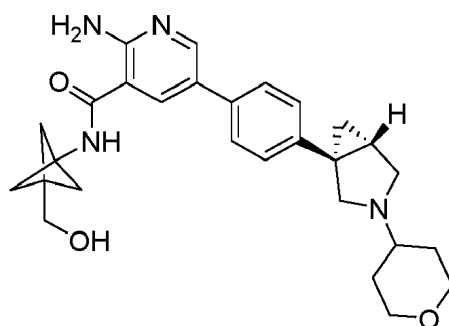
Producto intermedio 29b: 4-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al 4-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (producto intermedio 8a) excepto que se usó 4-(4-bromo-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)piperazina (producto intermedio 8b). (UPLC-MS) t_R 1,38 min; ESI-MS 407 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 30: 2-amino-N-(3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida

5

10



15

20

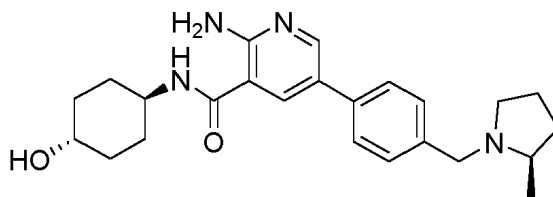
25

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 1-(4-(6-amino-5-(((1*r*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*R*,5*S*)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1b) excepto que se usó ácido 2-amino-5-(4-(((1*R*,5*S*)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 14a) en lugar de ácido 2-amino-5-(4-(((1*R*,5*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)fenil)nicotínico (producto intermedio 1c), y se usó (3-aminobicyclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol (Producto intermedio 16a) en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. El producto bruto se purificó primero por prepHPLC (Método 1a) y luego mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Método 3a) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.24 - 7.22 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.48 - 3.25 (m, 2H), 3.10 (bs, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 4H), 1.97 (s, 6H), 1.96 - 1.74 (m, 3H), 1.39 - 0.30 (m, 3H), 0.77 (bs, 1H). (UPLC-MS) *t*_R 0.51 min; ESI-MS 475 [M+H]⁺.

30

Ejemplo de referencia 31: 2-amino-N-((1*r*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(((*R*)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

35



40

45

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(2-fluoro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-N-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 8) excepto que se usó ácido (*R*)-4-(((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)borónico (Producto intermedio 31a) en lugar de 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-isopropilpiperazina (Producto intermedio 8a). La purificación se realizó mediante cromatografía en fase normal (Método 2b) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.81 (dd, 2H), 7.63 (d, 2H), 4.52 (dd, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.69 (ddt, 1H), 3.51 - 3.31 (m, 2H), 3.25 - 3.04 (m, 3H), 2.19 (ddt, 1H), 1.82 (td, 6H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.39 - 1.15 (m, 7H). (UPLC-MS) *t*_R 0.44 min; ESI-MS 409 [M+H]⁺.

45

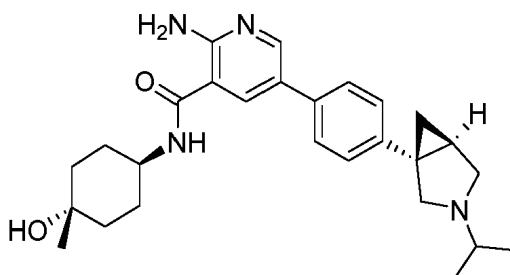
Producto intermedio 31a: ácido (*R*)-4-(((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)borónico

50

A una solución de ácido (4-(bromometil)fenil)borónico (125 mg, 0,582 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió K₂CO₃ (161 mg, 1,164 mmol) y (*R*)-2-metilpirrolidina (54,5 mg, 0,640 mmol) en atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de la reacción se agitó durante 60 min y luego se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino que se usó sin purificación adicional. (UPLC-MS) *t*_R 0,33 min; ESI-MS 220 [M+H]⁺.

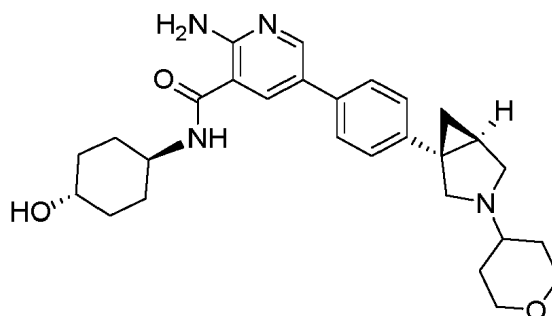
55

Ejemplo de referencia 32: 2-amino-N-((1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-(4-(((1*S*,5*R*)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



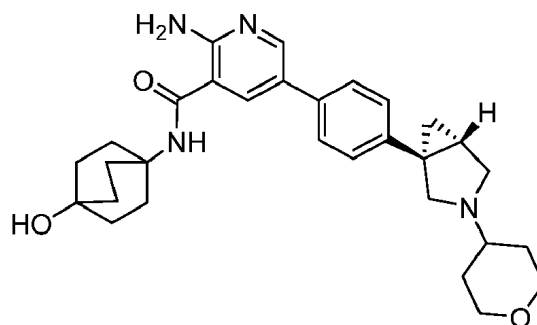
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida (Ejemplo 2) excepto que se usó sal de TFA de ácido 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 9a) en lugar de sal de TFA de ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 2a) y se usó *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol en lugar de clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.86 - 3.41 (m, 9H), 2.26 (dt, 1H), 1.78 (d, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (t, 4H), 1.33 (dd, 6H), 1.18 (s, 4H). (UPLC-MS) t_R 0.50 min; ESI-MS 449 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 33: 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida (Ejemplo 26) excepto que se usó dihidro-2H-piran-4(3H)-ona en lugar de oxetan-3-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.97 - 3.63 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 1.99 - 1.65 (m, 8H), 1.51 - 1.16 (m, 8H). (UPLC-MS) t_R 0.47 min; ESI-MS 477 [M+H]⁺.

Ejemplo 34: 2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida (también denominado compuesto A en la presente)



A una solución de sal de TFA del ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 14a, 4,10 g, 8,14 mmol) y clorhidrato de 4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-ol (2,17 g, 12,2 mmol) en DMF anhidro (60 ml) se le añadió N-metilmorfolina (2,24 ml, 20,4 mmol) y HATU (4,64 g, 12,2 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de la reacción se agitó durante 2 h y luego se diluyó con una solución sat. ac. de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Método 3b). Las fracciones puras se trataron con una solución sat. aq. de NaHCO₃ y se extrajeron tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. La configuración absoluta representada se confirmó mediante cristalografía de rayos X del compuesto del título en un complejo con el dominio quinasa de ALK-2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 3.40 (bs, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.11 (d, 1H), 2.57 (bs, 1H), 2.50 - 2.34 (m, 1H), 2.34 (bs, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 6H), 1.90 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.51 (m, 6H), 1.51 - 1.34 (m, 2H), 1.31 (t, 1H), 0.82 - 0.68 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.54 min; ESI-MS 503 [M+H]⁺. T: HPLC quiral ((ChiralPak Id, 5 μm, caudal 1 ml/min, longitud de onda de detección: 270 nm, fase móvil: heptano: isopropanol 60:40 (+ 0,1% de dietilamina): t_R 18,7 min, 92,3% ee.

Ejemplo alternativo 34A: A una solución de clorhidrato del ácido 2-amino-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (1 kg, 1,683 mol) y clorhidrato de 4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-ol (343,9 g, 1,935 mol) en DMF (3500 ml) se le añadió Et₃N (681,2 g, 6,732 mol) y HATU (767,9 g, 2,019 mol) a TA. La mezcla de la reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se calentó a IT = 45° C, se añadió una solución de NH₃H₂O al 5% (5200 g). Se agitó durante aproximadamente 30 minutos y se añadió otra solución de NH₃H₂O al 5% (1800 g). La mezcla se calentó a IT = 45°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a IT = 22°C. Se filtró, la torta húmeda se lavó con H₂O (1500 ml x 3). La torta húmeda se secó al vacío a 45° C durante 24 h. El producto bruto se disolvió en acetona (3000 ml), luego se filtró para eliminar algo de sólido no disuelto. El filtrado se calentó a IT = 50° C. Se añadió H₂O (2000 ml). La mezcla se agitó a IT = 50° C durante 30 min hasta que se formó un precipitado blanco. Se añadió lentamente H₂O (4000 ml). La mezcla se agitó a IT = 50° C durante 2 h. La mezcla se enfrió a IT = 22° C en 2 h, se filtró, la torta húmeda se lavó con acetona: H₂O = 1:2 (v/v, 1,000 ml x 2). La torta húmeda se secó al vacío a 45° C durante 24 h. Se obtuvieron un total de 760 g de sólido blanco (rendimiento del 89%, 99,4% ee).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.32 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.90 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.07 (d, J=8.5 Hz, 1H), 2.54 (d, J=8.3 Hz, 1H), 2.44 (dd, J=8.5, 3.5 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.31 (td, J=10.2, 5.0 Hz, 1H), 2.04 (m, 6H), 1.80 (dt, J=7.9, 3.8 Hz, 1H), 1.71 (d, J=12.3 Hz, 1H), 1.65 (d, J=11.5 Hz, 1H), 1.62 (m, 6H), 1.38 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.29 (t, J=3.9 Hz, 1H), 0.73 (dd, J=7.9, 3.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 167.80, 157.69, 148.28, 141.27, 134.91, 134.79, 126.40, 125.66, 123.53, 111.01, 66.22, 65.59, 59.10, 55.46, 52.04, 33.72, 31.92, 31.77, 30.59, 29.61, 24.14, 17.20.

MS(ESI-TOF): 503.3018 [M+H]⁺.

El material de partida (sal de clorhidrato) se obtuvo como sigue:
Se suspendió diclorhidrato de 2-amino-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato (10 g, 19,5 mmol, 1,0 eq) en MeOH (31,7 g). Luego se añadió una solución de NaOH (2,9 g, 72,2 mmol, 3,7 eq) en H₂O (10 g). La mezcla de la reacción se calentó a 45 ± 5° C y se agitó durante más de 3 h, produciendo una suspensión.

A otro matraz que contenía acetona (200 g), se añadió HCl 5~6 N en i-PrOH (14,8 g, 97,6 mmol, 5 eq). La solución se calentó a 47 ± 3° C. Luego, se añadió gota a gota la suspensión de MeOH anterior a la mezcla y se agitó a 47 ± 3°C durante 3 h. La mezcla se enfrió a 23 ± 3° C y se agitó durante 3 h. Después de la filtración, la torta húmeda se lavó con acetona (40 g). La torta húmeda se secó al vacío a 55° C durante 8 h. Se obtuvo clorhidrato de ácido 2-amino-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (12,3 g, 99,3% de pureza por HPLC, 62,1% de rendimiento del ensayo) como un sólido blanquecino.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.53 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 7.72-8.42 (m, 2H), 7.64 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.38 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 3.85-4.04 (m, 3H), 3.40-3.73 (m, 4H), 3.15-3.33 (m, 2H), 2.18 (br d, J=3.9 Hz, 1H), 1.95-2.12 (m, 4H), 1.88 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 1.05 (br t, J=6.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 167.2, 155.8, 144.3, 142.0, 139.6, 133.8, 127.7, 126.3, 124.1, 110.0, 65.8, 62.5, 55.7, 53.2, 29.9, 28.8, 28.7, 23.5, 16.6.

MS(ESI-TOF): 380.1974 [M+H]⁺.

El material de partida, diclorhidrato de 2-amino-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato, se obtuvo de la siguiente manera:

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó cloruro de 1*R*,5*S*-1-(4-bromofenil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo (20 g, 1 eq), EA (200 ml), y K₂CO₃ al 25% (62 g). La mezcla se agitó durante 30 min hasta que se disolvieron todos los sólidos. Después de la separación de fases, se concentró la capa orgánica. Se añadió 2-metil-2-butanol (48 g, 60 ml). La capa orgánica se concentró. Se añadió 2-metil-2-butanol (144 g, 180 ml).

La mezcla se transfirió a un Redlay de 500 ml. Se añadieron K₂CO₃ (18,8 g, 2,5 eq) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo (16,8 g, 1,04 eq; ver Producto intermedio 1e). La mezcla se desgasificó con N₂ tres veces. La mezcla se calentó a IT = 50 ± 5° C en 1 h. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (1,2 g, 0,03 eq). La mezcla se calentó a IT = 70 ± 3° C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a 22° C, se añadieron H₂O (120 g) y EA (180 g) y se agitaron durante 30 min. Se añadió MCC (6 g) y la mezcla se filtró a través de MCC. La torta se lavó con EA (54 g). Después de la separación de fases, la capa orgánica se lavó con NaCl al 5% (124 g). Luego, se añadió Quadrasil MP (eliminador de metales pesados de Johnson Matthey, 6 g) a la capa orgánica. La mezcla se calentó a IT = 55° C durante 8 h, se filtró a través de MCC y se lavó con EA (54 g). Se añadió Quadrasil MP (2 g) a la capa orgánica. La mezcla se calentó a IT = 55°C durante 6 h, se filtró a través de CMC y se lavó con EA (54 g). La capa orgánica se concentró. Se añadió acetona (158 g, 200 ml). Después de agitar a IT = 22 ± 3° C durante 30 min, la mezcla se calentó a IT = 40 ± 3° C. Se añadió gota a gota HCl al 15,5% (38,4 g) con IT <50° C. La mezcla se agitó a IT = 45 ± 3° C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 22 ± 3° C. La mezcla se agitó a 22 ± 3° C durante 1 hora y se

filtró. La torta se lavó con acetona (32 gx 2). La torta húmeda se secó al vacío a 50° C durante por lo menos 8 h. Se obtuvo el material de partida, se obtuvieron 22,5 g de un sólido blanco (97,1% de pureza por HPLC, 5,2% de contenido de agua, 87% de rendimiento del ensayo).

5 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 11.43 (br d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.62-8.80 (m, 2H), 7.85-8.58 (m, 2H), 7.67 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.85-4.06 (m, 6H), 3.60-3.69 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 1H), 3.44 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.14-3.31 (m, 2H), 2.21 (dt, $J=8.4, 4.2$ Hz, 1H), 1.94-2.12 (m, 4H), 1.76-1.93 (m, 1H), 1.07 (br t, $J=7.1$ Hz, 1H).

10 $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 165.0, 154.0, 143.5, 142.0, 140.1, 132.8, 127.7, 126.5, 124.2, 110.7, 65.8, 62.5, 55.6, 53.3, 53.3, 29.9, 28.

MS(ESI-TOF): 394.2071 [M+H] $^+$.

15 El material de partida, cloruro de 1*R*,5*S*-1-(4-bromofenil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-io, se obtuvo de la siguiente manera:

En un Redlay de 1 l se cargaron cloruro de (1*R*,5*S*)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-io (30 g, 1 eq), dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (13,13 g, 1,2 eq) y THF (300 ml). La mezcla se agitó a $IT = 22 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 1 h. Se añadió en porciones $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (30,1 g, 1,3 eq) mientras se mantenía $IT < 30^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a $IT = 22 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 2 h. Se añadió HCl al 6,2% (93 g, 90 ml, 1,5 eq) mientras se mantenía $IT < 30^\circ\text{C}$ y $\text{pH} < 2$. La mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió K_2CO_3 al 25% (259 g, 210 ml) para ajustar el $\text{pH} = 8-9$. Se añadió IPAc (300 ml). La mezcla se agitó durante 10 min. Después de la separación de fases, se añadió H_2O (150 g) a la capa orgánica. La mezcla se agitó durante 10 min. Después de la separación de fases, la capa orgánica se concentró al vacío (50-100 mbar, baño de agua a 50° C). Se añadió IPA (120 g, 150 ml). La capa orgánica se concentró al vacío (50-100 mbar, baño de agua a 50° C). Se añadió IPA (144 g, 180 ml). La mezcla se filtró a través de CMC. La torta se lavó con IPA (24 g x 2). Se añadió H_2O (5 g) a la capa orgánica. Se añadió gota a gota HCl al 31% (19,3 g) con $IT < 35^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a $IT = 22 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 2 h y se filtró. La torta se lavó con IPA (48 g x 2). La torta húmeda se secó al vacío a 50° C durante por lo menos 6 h. Se obtuvo el producto deseado (31,4 g, 98% de pureza por HPLC, 78% de rendimiento) como un sólido blanco.

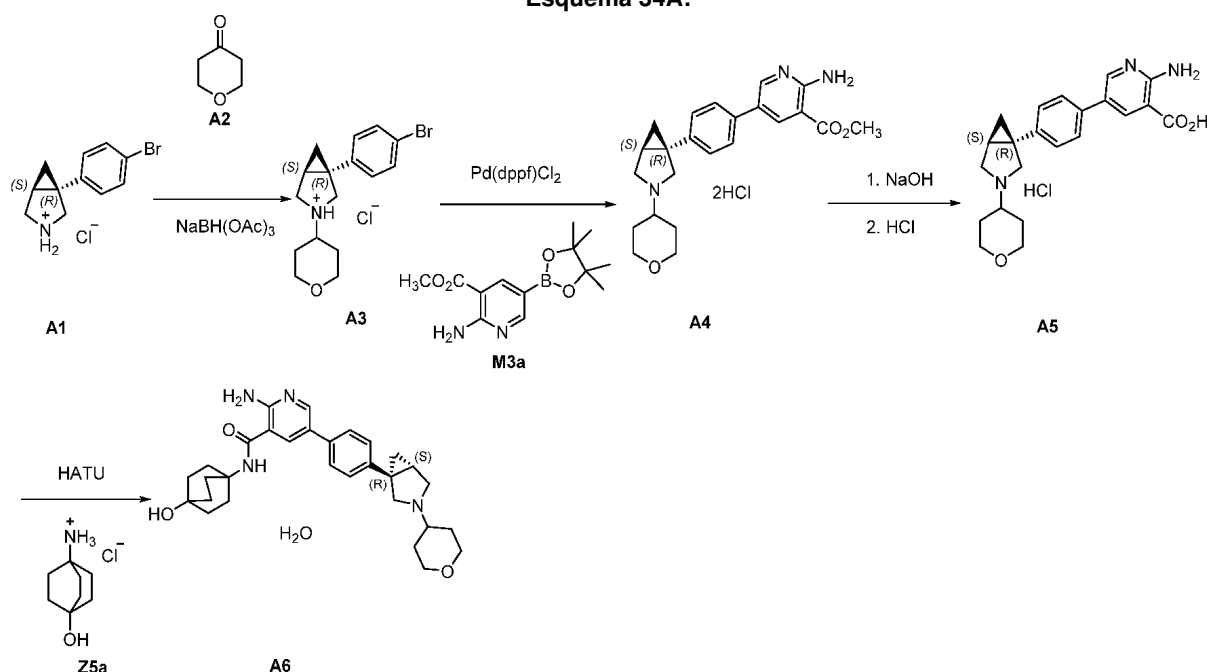
30 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 and D_2O) δ : 7.46 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.15 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.90 (br d, $J=7.8$ Hz, 3H), 3.62 (br s, 1H), 3.51 (br s, 2H), 3.16-3.38 (m, 3H), 2.05-2.21 (m, 1H), 1.93 (br s, 2H), 1.49-1.71 (m, 2H), 1.05-1.30 (m, 1H).

35 $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 138.3, 131.9, 129.2, 120.4, 65.5, 62.3, 56.2, 53.9, 29.1, 28.9, 24.8, 23.0.

MS(ESI-TOF): 322.0761 [M+H] $^+$

La forma completa de fabricación del Ejemplo alternativo 34 A se muestra en la siguiente reacción.

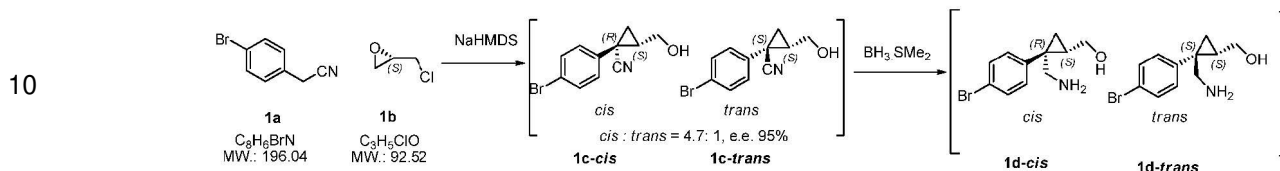
Esquema 34A:



El primer compuesto de este esquema, A1, se puede obtener de la siguiente manera:

Paso 1-2 Síntesis de 1c y 1d

5 Esquema 34A1



15 Procedimiento de reacción (ver también Xu, Feng et al., Org. Lett. Vol 8, No 17, 2006, páginas 3885-3888):

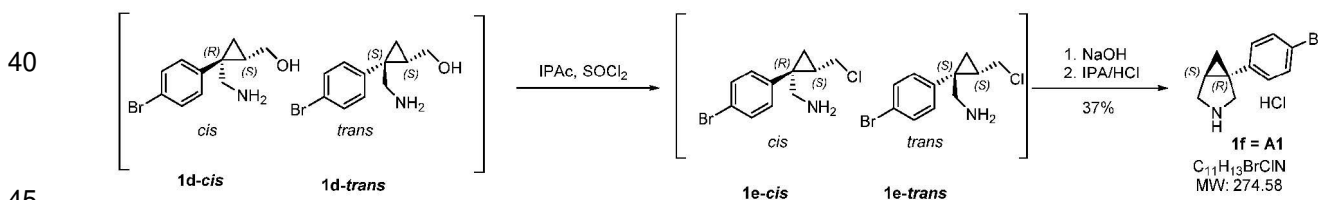
20 Se añadió gota a gota NaHMDS (2,0 M en THF, 19,2 l, 38,4 mol, 2,5 eq) a una solución de 1a (3,00 kg, 15,3 mol, 1,0 eq, obtenible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich) y 1b (1,80 kg, 19,47 mmol, 1,27 eq; obtenible por ejemplo, de Sigma-Aldrich) en THF (30 l) a -15-20° C bajo N₂ durante 5 h. La mezcla de la reacción se agitó durante 3 h adicionales a -15°C, luego se calentó a ta gradualmente y se agitó durante 16 h. La HPLC mostró que el 4-bromofenilacetnitrilo se había consumido completamente.

25 Se añadió lentamente BF₃.Et₂O (4,74 kg, 15,3 mol, 1,0 eq) a 20~40°C. Después de la adición, se añadió lentamente BH₃.DMS (19,2 l, 38,4 mol, 2,5 eq) a 20~40°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 50-55° C durante 16 h. La HPLC mostró que el producto intermedio se había consumido completamente.

30 La mezcla se enfrió a -5-0° C, se añadió lentamente AcOH (4,5 kg, 74,4 mol, 4,86 eq). Después de la adición, se añadió lentamente HCl 3 N (36 kg). La mezcla se agitó durante 1 hora y la mayor parte del THF se eliminó al vacío a 40-45° C. Luego, el residuo se extrajo con MTBE (3 x 10 l). La fase de MTBE se lavó con HCl 3N (4 x 5 l). La capa acuosa combinada se enfrió a 0° C. Luego, la capa acuosa se neutralizó con NaOH al 30% a pH >10, se extrajo con IPAc (3 x 15 kg), se lavó con salmuera (5 l), se evaporó al vacío para ofrecer el compuesto bruto 1d (3,71 kg) que se usó directamente para el paso siguiente.

35 Paso 3-4 Síntesis de 1e y 1f

Esquema 34A2



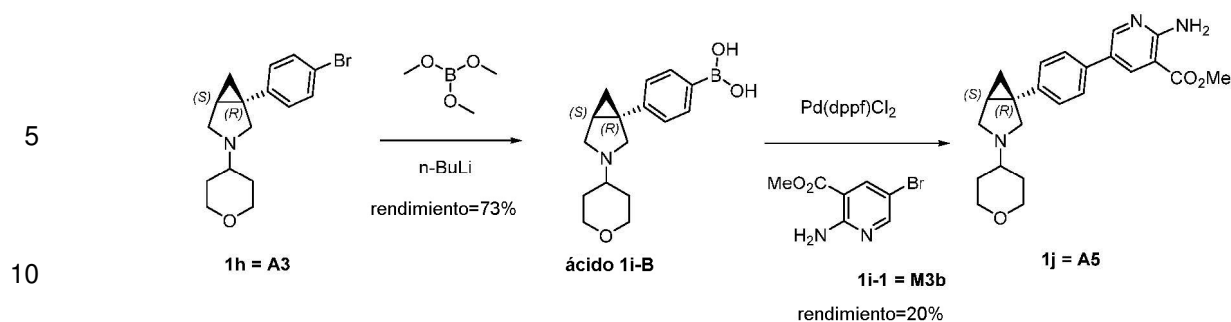
Procedimiento de reacción:

50 Se enfrió IPAc (12 l) a 0° C y se añadió SOCl₂ (5,46 kg, 45,9 mol, 1,5 eq), manteniendo la temperatura a 0-4° C. Después de la adición, se añadió lentamente una solución de compuesto bruto 1d (7,46 kg, dos lotes combinados de 6 kg de 1a) en IPAc (24 l). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 h a 0° C, luego se calentó a TA y se agitó durante 4 h. La HPLC mostró que el producto intermedio se había consumido completamente.

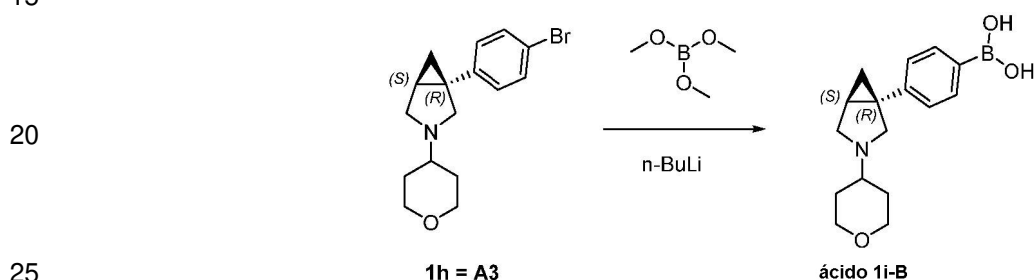
55 La mezcla se enfrió a -5-0°C y se inactivó con agua (30 l), luego se añadió lentamente una solución acuosa de NaOH al 30% para ajustar el pH a 8,5~9 y se agitó durante la noche a 0-5°C. La HPLC mostró que el producto intermedio se había consumido completamente.

60 Se añadió lentamente una solución acuosa de NaOH al 30% para ajustar el pH a 11~12 a 0-10° C y se agitó a ta durante 30 min. Separación de las fases, la capa acuosa se extrajo con IPAc (10 kg), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 l), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Luego, el filtrado se enfrió a 0-5° C. Se añadió lentamente HCl/IPA 4 M (8,0 kg, 151 mol) a 0-5° C. Después de la adición, la mezcla de la reacción se agitó durante 4 h a 0-5° C. Se filtró la mezcla, se recogió el sólido, se lavó con MTBE (6 l) y se secó al vacío para dar el compuesto 1f (3,10 kg, ensayo 98%, rendimiento 37%) Ejemplo alternativo 34B:

65 El material de partida A5 en el Esquema 34A también puede obtenerse, a modo de alternativa, como sigue (Esquema de reacción 34B), y luego usarse como se muestra en el Ejemplo alternativo 34A anterior:

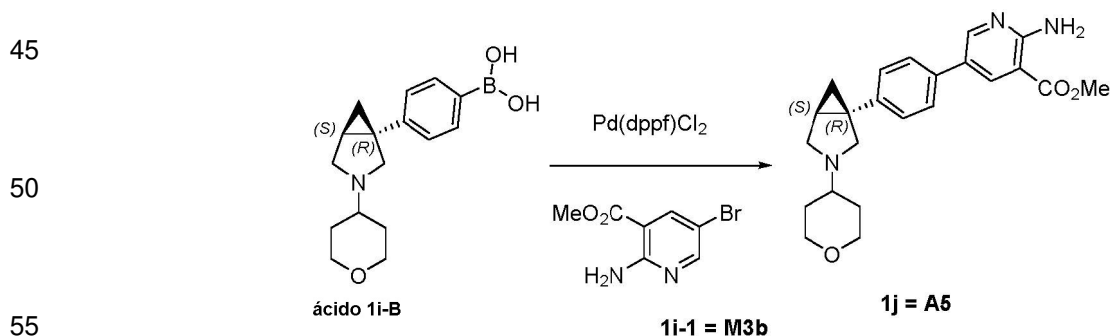


15 En detalle, el procedimiento es el siguiente:



30 En un matraz de tres bocas de 100 ml, una solución de (1*R*,5*S*)-1-(4-bromofenil)-3-tetrahidropiran-4-il-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (5,00 g, 15,52 mmol, 1,00 eq) en THF anhidro (50,00 ml) a -78° C bajo N₂. Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 7,45 ml, 1,20 eq) a -78° C y se agitó durante 1 h a -78° C. Se añadió gota a gota una solución de borato de trimetilo (4,84 g, 46,56 mmol, 5,26 ml, 3,00 eq) en THF anhidro (10,00 ml) a -78° C. Después de la adición, la mezcla de la reacción se dejó calentar a 25° C y se agitó a 25° C durante 16 h. Después de que el material de partida se hubo consumido completamente, siguió la monitorización por LC-MS y se observó el 74,23% del compuesto objetivo. La mezcla de la reacción se enfrió a 0° C en un baño de hielo y se inactivó con solución NH₄Cl saturado (50 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 12-13 con una solución de NaOH (1 M) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La capa acuosa se concentró a presión reducida para dar el residuo (18 g). El residuo se purificó mediante prep-HPLC (condición de TFA) para proporcionar ácido [4-[(1*R*,5*S*)-3-tetrahidropiran-4-il-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il]fenil]borónico (4,60 g, 11,47 mmol, 73,88% de rendimiento, sal de TFA) como un sólido blanco.

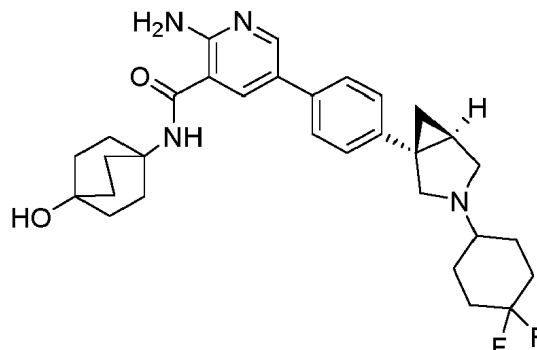
40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.72 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 4.13 (d, 1H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.86 (d, 1H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.45-3.32 (m, 3H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 2H). ESI-MS 288 [M+H]⁺.



60 Se calentó una mezcla de ácido [4-[(1*R*,5*S*)-3-tetrahidropiran-4-il-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il]fenil]borónico (500,00 mg, 1,25 mmol, 1,00 eq, Sal TFA), 2-amino-5-bromo-piridin-3-carboxilato de metilo (433,22 mg, 1,88 mmol, 1,50 eq), Pd(dppf)Cl₂ (91,46 mg, 0,125 mmol, 0,10 eq) y K₂CO₃ (518,29 mg, 3,75 mmol, 3,00 eq) en dioxano (5,00 ml) y H₂O (1,00 ml) a 100° C y se agitó durante 16 h a 100° C bajo N₂. La mezcla de la reacción se enfrió a 30° C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (condición neutra) para dar 2-amino-5-[4-[(1*R*,5*S*)-3-tetrahidropiran-4-il-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il]fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (100,00 mg, 20,02% de rendimiento, 98,47% de pureza por HPLC) como un sólido marrón ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.49 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 3H), 3.19 (d, 1H), 2.65 (d, 1H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 3H), 1.64-1.46 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 1H), 0.86-0.83 (m, 1H).

ESI-MS 394 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 35: 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 1-(4-(6-amino-5-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1b) excepto que se usó ácido 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 35a) en lugar de ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c) y se usó clorhidrato de 4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-ol en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. El producto bruto se purificó mediante prepHPLC (Método 1a) para dar el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (bs, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.50 (bs, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.83 (bs, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.80 - 3.25 (m, 6H), 2.31 - 2.09 (m, 4H), 2.09 - 1.99 (m, 6H), 1.98 - 1.71 (m, 4H), 1.70 - 1.56 (m, 6H), 1.42 - 1.40 (m, 1H), 1.10 (t, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.62 min; ESI-MS 537 [M+H]⁺.

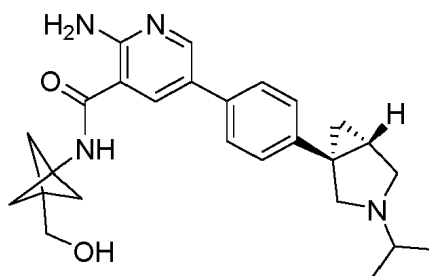
Producto intermedio 35a: ácido 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 2c) excepto que se usó 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinatometilo (Producto intermedio 35b) en lugar de 1-(4-(6-amino-5-(metoxicarbonyl)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butil (Producto intermedio 1d). (UPLC-MS) t_R 0,46 min; ESI-MS 414 [M+H]⁺.

Producto intermedio 35b: 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-il)fenil)nicotinato de metilo (producto intermedio 14b) excepto que se usó clorhidrato de 5-(4-((1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-aminonicotinato de metilo (producto intermedio 7c) en lugar de clorhidrato de 5-(4-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-aminonicotinato de metilo (Producto intermedio 14c), y se usó 4,4-difluorociclohexanona en lugar de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona. (UPLC-MS) t_R 0,73 min; ESI-MS 428 [M+H]⁺.

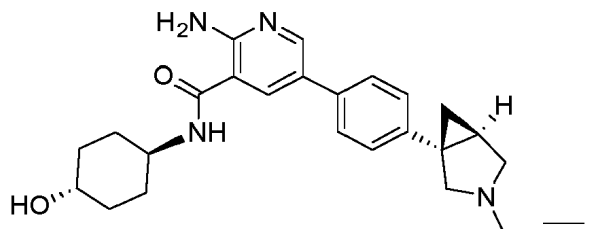
Ejemplo de referencia 36: 2-amino-N-(3-(hidroximetil)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida (Ejemplo 2) excepto que se usó (3-

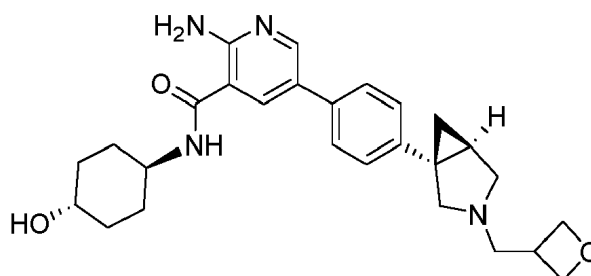
aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol (Producto intermedio 16a) en lugar de clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.41 (d,1H), 8.18 (d,1H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.33 — 7.17 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 3.51 (d, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.41 - 1.22 (m, 3H), 1.17 - 0.98 (m, 9H), 0.79 (d, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.54 min; ESI-MS 433 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 37: 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(but-2-in-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida



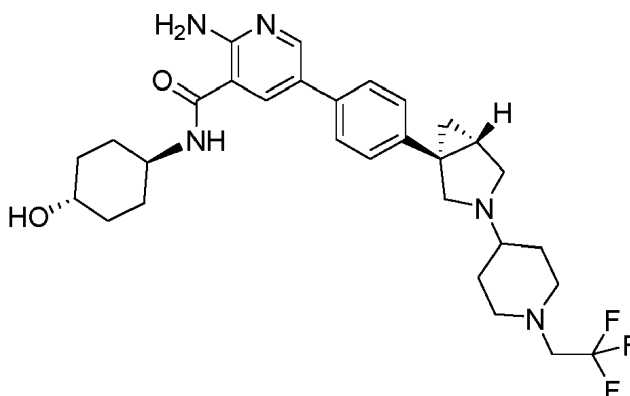
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 5) excepto que se usó 1-bromobut-2-ino en lugar de 4-(3-bromopropil)morfolina, y la mezcla de la reacción se agitó a TA durante 30 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.60 (d,1H), 3.72 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.21 (s,1H), 2.98 - 2.58 (m, 3H), 1.84 (dd, 8H), 1.49 - 1.17 (m, 5H), 0.78 (s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.54 min; ESI-MS 445 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 38: 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(oxetan-3-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



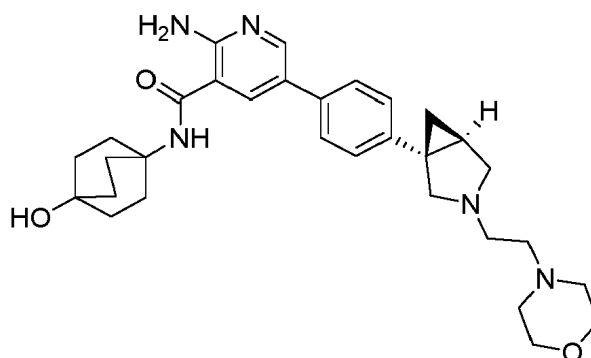
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 5) excepto que se usó 3-(yodometil)oxetano en lugar de 4-(3-bromopropil) morfolina, y la mezcla de la reacción fue se agitó a 60° C durante 60 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.73 - 4.61 (m, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 2.94 (d, 1H), 2.80 (s, 2H), 1.95 - 1.76 (m, 5H), 1.54 - 1.14 (m, 6H), 0.76 (s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.49 min; ESI-MS 463 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 39: 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-((1*r*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida (Ejemplo 1) excepto que se usó 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ona en lugar de 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.55 (bs, 1H), 3.80 — 3.62 (m, 1H), 3.20 — 3.04 (m, 3H), 2.88 (d, 2H), 2.57 (d, 1H), 2.46 (dd, 1H), 2.41 — 2.29 (m, 2H), 2.15 (t, 1H), 1.99 — 1.69 (m, 8H), 1.49 — 1.17 (m, 7H), 1.15 (t, 1H), 0.75 (dd, 1H). (UPLC-MS) *t*_R 0.62 min; ESI-MS 558 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 40: 2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1*r*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 5) excepto que se usó sal de HCl de 5-(4-((1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)nicotinamida (Producto intermedio 40a) en lugar de 5-(4-((1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-((1*r*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 5a), y se usó 4-(2-bromoetil)morfolina en lugar de 4-(3-bromopropil)morfolina, y la mezcla de la reacción se agitó a 60° C durante 3 h. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.65 - 3.49 (m, 4H), 3.08 (d, 1H), 2.61 (t, 2H), 2.59 - 2.39 (m, 9H), 2.15 - 1.98 (m, 6H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 6H), 1.31 (t, 1H), 0.75 (dd, 1H). (UPLC-MS) *t*_R 0.52 min; ESI-MS 532 [M+H]⁺.

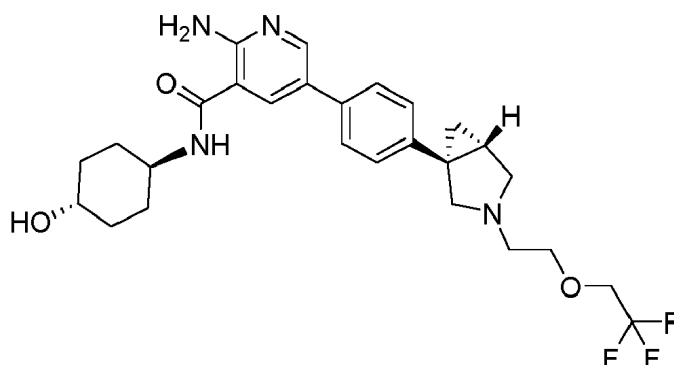
Producto intermedio 40a: 5-(4-((1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 5-(4-((1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-((1*r*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 5a) excepto que se usó 1-(4-(6-amino-5-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*S*,5*R*)-*tert*-butilo (Producto intermedio 40b) en lugar de 1-(4-(6-amino-5-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*S*,5*R*)-*tert*-butilo (Producto intermedio 5b). Se obtuvo una fracción del compuesto del título como una sal de clorhidrato después de la evaporación del dioxano; se obtuvo otra fracción como una sal de TFA después de una purificación adicional por prepHPLC (Método 1a). (UPLC-MS) *t*_R 0,48 min; ESI-MS 419 [M+H]⁺.

Producto intermedio 40b: 1-(4-(6-amino-5-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*S*,5*R*)-*tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 1-(4-(6-amino-5-((1*r*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*R*,5*S*)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1b) excepto que se usó ácido 2-amino-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 5c) en lugar ácido 2-amino-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c) y se usó clorhidrato de 4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-ol en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. (UPLC-MS) *t*_R 1,05 min; ESI-MS 519 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 41: 2-amino-N-((1*r*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



5

10

15

20

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 6) excepto que se usó 2-trifluorometanosulfonato de (2,2,2-trifluoroetoxi)etilo (Producto intermedio 41a) en lugar de trifluorometanosulfonato de 1,3-difluoropropan-2-ilo (Producto intermedio 6a). Después de la purificación, se obtuvo el compuesto del título como una sal de TFA. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (bs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.80 - 3.63 (m, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.75 - 2.60 (m, 3H), 1.86 (m, 5H), 1.51 - 1.15 (m, 6H). (UPLC-MS) t_R 0.60 min; ESI-MS 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

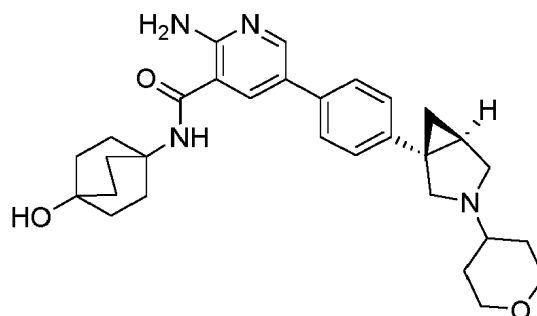
Producto intermedio 41a: trifluorometanosulfonato de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo

25

El compuesto del título se preparó de manera análoga al trifluorometanosulfonato de 1,3-difluoropropan-2-ilo (Producto intermedio 6a) excepto que se usó 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etanol en lugar de 1,3-difluoropropan-2-ol, y se obtuvo como un aceite bruto que se usó sin purificación adicional.

30

Ejemplo 42: 2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



35

40

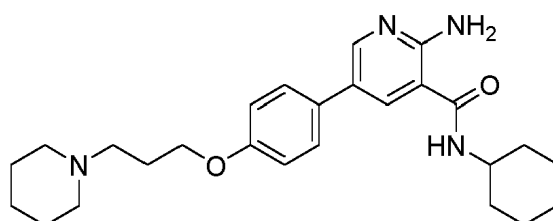
45

50

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida (Ejemplo 1) excepto que se usó sal de HCl de 5-(4-((1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)nicotinamida (Producto intermedio 40a) en lugar de 5-(4-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 1a) y se usó dihidro-2H-piran-4(3H)-ona en lugar de 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ona. Después de la purificación, se obtuvo el compuesto del título como una sal de TFA. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.62 (bs, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 6.95 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 3H), 3.75 - 3.43 (m, 4H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 6H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.61 (m, 6H), 1.63 - 1.61 (m, 1H), 1.25 - 1.17 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.52 min; ESI-MS 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

55

Ejemplo de referencia 43: 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)nicotinamida

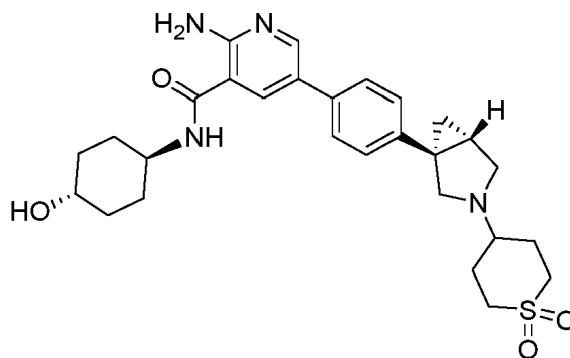


A una solución de 2-amino-5-bromo-N-ciclohexilnicotinamida (Producto intermedio 43a, 50 mg, 0,168 mmol) en 2 ml de DMF/EtOH/agua (2:1:1) se le añadió 1-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propil)piperidina (60,9 mg, 0,168 mmol), K_2CO_3 (69,5 mg, 0,503 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (11,8 mg, 0,017 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 15 min a 80° C, luego se enfrió y se diluyó con 5 ml de EtOAc y se filtró sobre una almohadilla de Na_2SO_4 . Después de concentrar a presión reducida, el producto bruto se purificó por prepHPLC (Método 1a) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.34 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.06 (s, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.75 (s, 1H), 2.50 - 2.22 (m, 6H), 1.95 - 1.65 (m, 6H), 1.62 (d, 1H), 1.52 - 1.48 (m, 4H), 1.46 - 1.34 (m, 6H), 1.32 - 1.15 (m, 1H). (HPLC-MS) t_R 1.46 min; APCI-MS 437.3 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 43a: 2-amino-5-bromo-N-ciclohexilnicotinamida

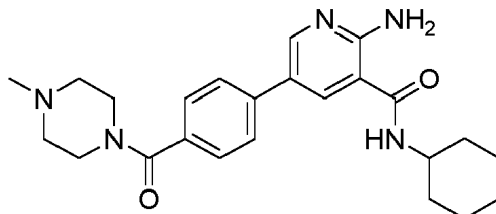
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 1-(4-(6-amino-5-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1b) excepto que se usó ácido 2-amino-5-bromonicotínico en lugar de ácido 2-amino-5-(4-((1R, 5S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c) y se usó ciclohexanamina en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. El producto bruto se usó sin purificación adicional. (HPLC-MS) t_R 0,98 min; ESI-MS 208/300 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 44: 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida



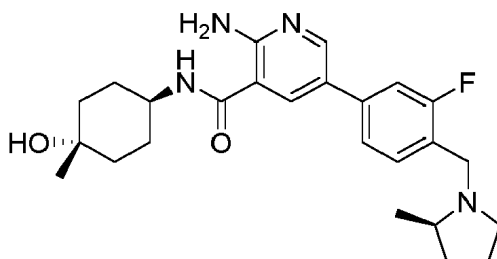
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida (Ejemplo 1) excepto que se usó 1,1-dióxido de dihidro-2H-tiopiran-4(3H)-ona en lugar de 1-(metilsulfonyl) piperidin-4-ona. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 3.19 - 2.91 (m, 5H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.17 - 1.97 (m, 4H), 1.89 - 1.83 (m, 5H), 1.45 - 1.19 (m, 6H), 0.81 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.48 min; ESI-MS 525 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 45: 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)nicotinamida (Ejemplo 43) excepto que se usó (4-metilpiperazin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona en lugar de 1-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propil)piperidina. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.22 (s, 2H), 3.82 - 3.55 (m, 1H), 3.35 (t, 4H), 2.31 - 2.22 (t, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 4H), 1.28 - 1.05 (m, 1H). (HPLC-MS) t_R 1.29 min; APCI-MS 422 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 46: 2-amino-5-(3-fluoro-4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida



5

10

15

Se cargó un vial de microondas con 2-amino-5-bromo-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 59b, 33 mg, 0,10 mmol), (R)-2-(3-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (Producto intermedio 46a, 38,3 mg, 0,11 mmol) y XPhos Pd (7,39 mg, 0,01 mmol). Se añadió dioxano (1 ml) seguido de una solución ac. 3N de K_3PO_4 (0,10 ml, 0,30 mmol). La mezcla de la reacción se purgó con una corriente de nitrógeno durante 5 min y luego se irradió en un reactor de microondas a 120° C durante 30 min. Después de enfriar, la mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y se purificó por prepHPLC (Método 1b) para dar el compuesto del título. UPLC-HRMS t_R 3,21 min; IEN 441,26 $[M+H]^+$.

20

Producto intermedio 46a: (R)-2-(3-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona

25

Se agitó una solución de 2-fluoro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído (Producto intermedio 46b, 112 mg, 0,40 mmol), (R)-2-(2-metilpirrolidina (37,5 mg, 0,44 mmol) y ácido acético (2,4 mg, 0,040 mmol) en THF (2 ml) durante 2 h a TA y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (110 mg, 0,52 mmol). La mezcla de la reacción resultante se agitó durante 18 h y luego se filtró a través de un cartucho de carbonato SPE seguido de lavado con THF. El filtrado y las soluciones de lavado se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. ESI-MS 349 $[M+H]^+$.

30

Producto intermedio 46b: 2-fluoro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído

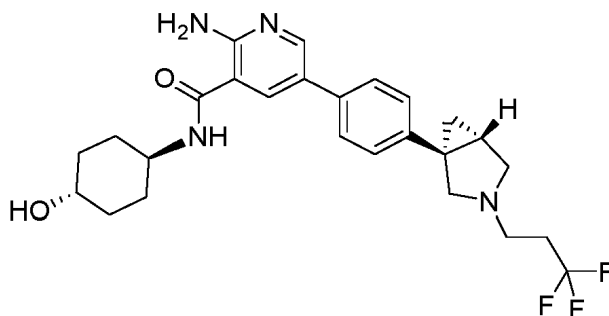
35

Se agitó una solución de ácido (3-fluoro-4-formilfenil)borónico (67 mg, 0,40 mmol) y ácido N-metiliminodiacético (65 mg, 0,44 mmol) en DMF (2 ml) a 90° C durante 18 h. La mezcla de la reacción se enfrió y se filtró a través de un cartucho de carbonato SPE seguido de lavado tres veces con acetonitrilo. El filtrado y las soluciones de lavado se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. ESI-MS 558 $[2M+H]^+$.

40

Ejemplo de referencia 47: 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida

45



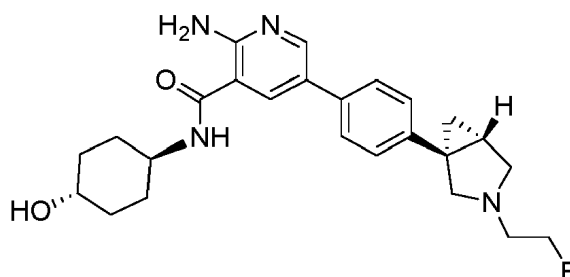
50

55

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 6) excepto que se usó trifluorometanosulfonato de 3,3,3-trifluoropropilo en lugar de trifluorometanosulfonato de 1,3-difluoropropan-2-ilo (producto intermedio 6a). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.40 (m, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.72 - 2.64 (m, 4H), 1.86 (m, 5H), 1.49 - 1.14 (m, 6H), 0.78 (s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.60 min; ESI-MS 489 $[M+H]^+$.

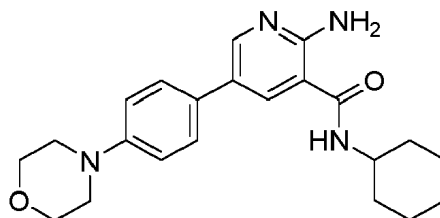
60

Ejemplo de referencia 48: 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida



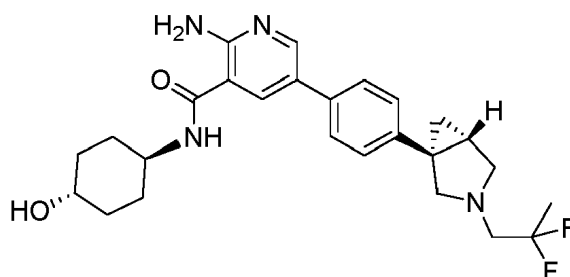
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 6) excepto que se usó 1-bromo-2-fluoroetano en lugar de trifluorometanosulfonato de 1,3-difluoropropan-2-ilo (Producto intermedio 6a), y la mezcla de la reacción se agitó a 60°C durante 3 h. Después de la purificación, se obtuvo el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (bs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.36 (bs, 2H), 7.16 (s, 2H), 4.80 - 4.62 (m, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.08 (bs, 1H), 3.77 - 3.52 (m, 4H), 3.51 - 3.35 (m, 3H), 2.24 (bs, 1H), 1.87 (t, 4H), 1.59 - 1.13 (m, 6H). (UPLC-MS) t_R 0.46 min; ESI-MS 439 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 49: 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-morfolinofenil)nicotinamida



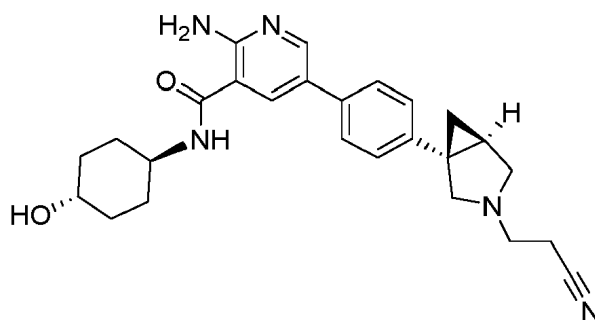
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)nicotinamida (Ejemplo 43) excepto que se usó 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina en lugar de 1-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propil)piperidina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.03 (s, 2H), 3.85 - 3.65 (m, 1H), 3.77 (t, 4H), 3.14 (t, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.80 (dd, 1H), 1.38 - 1.20 (m, 4H), 1.19 - 1.05 (m, 1H). (HPLC-MS) t_R 1.60 min; APCI-MS 381 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 50: 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2-difluoropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida



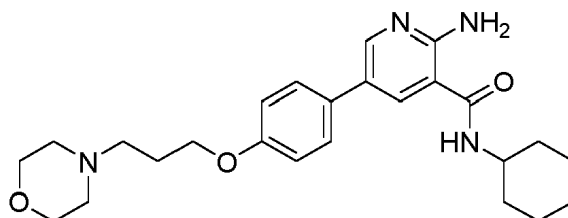
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 6) excepto que se usó trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoropropilo en lugar de trifluorometanosulfonato de 1,3-difluoropropan-2-ilo (Producto intermedio 6a) y la mezcla de la reacción se agitó a TA durante 60 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.32 - 7.11 (m, 4H), 4.58 (bs, 1H), 3.74 (bs, 1H), 3.11 (bs, 1H), 3.00 - 2.66 (m, 5H), 1.86 (bs, 5H), 1.63 (t, 3H), 1.48 - 1.18 (m, 6H), 0.81 (bs, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.81 min; ESI-MS 471 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 51: 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(2-cianoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1R,4S)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida



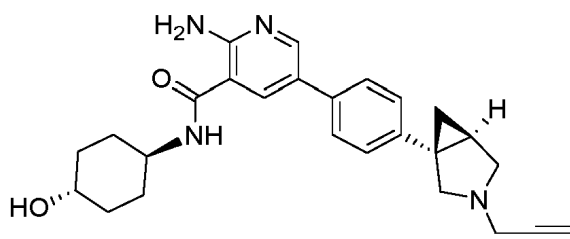
15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-
il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)fenil)-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 5) excepto que se usó 3-
bromopropionitrilo en lugar de 4-(3-bromopropil)morfolina, y la mezcla de la reacción se agitó a 60° C durante 24 h.
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59
(d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.81 — 2.62 (m, 6H), 1.99 — 1.78 (m, 5H), 1.48 — 1.18 (m, 6H), 0.80
(dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.50 min; ESI-MS 446 [M+H]⁺.

20 Ejemplo de referencia 52: 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(3-morfolinopropoxi)fenil)nicotinamida



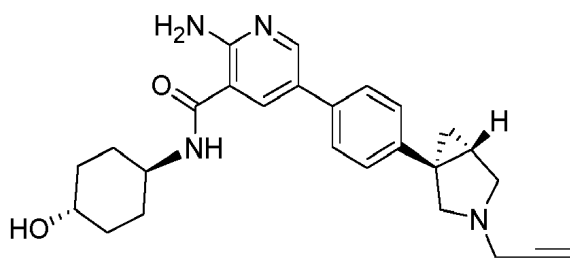
35 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(3-(piperidin-1-
il)propoxi)fenil)nicotinamida (Ejemplo 43) excepto que se usó 4-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
il)fenoxi)propil)morfolina en lugar de 1-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propil)piperidina. 1H
NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.35 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.06 (s, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.04 (t,
2H), 3.82 - 3.68 (m, 1H), 3.58 (t, 4H), 2.50 - 2.22 (m, 6H), 1.90 - 1.78 (m, 4H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.63 (dd, 1H), 1.38
- 1.20 (m, 4H), 1.19 - 1.05 (m, 1H). (HPLC-MS) t_R 1.40 min; APCI-MS 439 [M+H]⁺.

40 Ejemplo de referencia 53: 2-amino-N-((1R,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(prop-2-in-1-il)-3-
azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



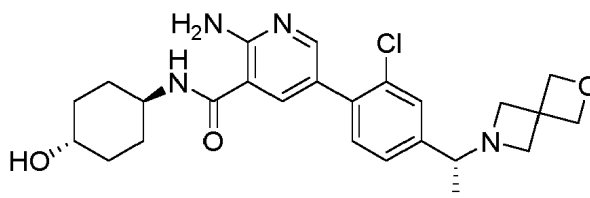
55 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-((1R,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-
((1S,5R)-3-(3-morfolinopropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida (Ejemplo 5) excepto que se usó 3-
bromoprop-1-ino en lugar de 4-(3-bromopropil)morfolina. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H),
8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.52 — 3.38 (m, 2H), 3.21 (d, 1H),
2.93 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.95 — 1.75 (m, 4H), 1.44 — 1.19 (m, 5H), 0.80 (dd, 1H).
(UPLC-MS) t_R 0.49 min; ESI-MS 431 [M+H]⁺.

60 Ejemplo de referencia 54: 2-amino-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(prop-2-in-1-il)-3-
azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 6) excepto que se usó 3-bromoprop-1-ino en lugar de trifluorometanosulfonato de 1,3-difluoropropan-2-il (Producto intermedio 6a). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.22 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.71 - 2.69 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 5H), 1.51 - 1.17 (m, 5H), 0.80 (dd, 1H). (UPLC-MS) *t_R* 0.52 min; ESI-MS 431 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 55: 5-(4-((R)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)-2-clorofenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida

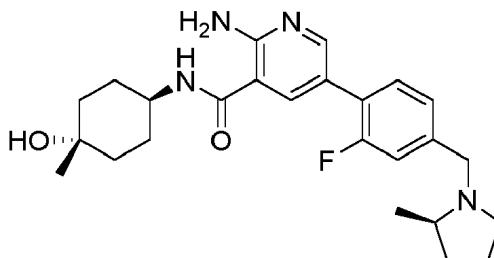


El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 5-(4-((R)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 3) excepto que se usó (R)-6-(1-(4-bromo-3-clorofenil)etil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (Producto intermedio 55a) en lugar de (R)-6-(1-(4-bromofenil)etil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (Producto intermedio 3b). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.42 - 7.44 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.34 (bs, 2H), 4.62 (s, 3H), 4.55 - 4.57 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.35 - 3.54 (m, 4H), 3.20 - 3.24 (m, 2H), 3.15 (bs, 1H), 1.78 - 1.88 (m, 4H), 1.20 - 1.41 (m, 4H), 1.11 (bs, 3H). (UPLC-MS) *t_R* 0.47 min; ESI-MS 471/473 [M+H]⁺.

Producto intermedio 55a: (R)-6-(1-(4-bromo-3-clorofenil)etil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano

El compuesto del título se preparó de manera análoga al (R)-6-(1-(4-bromofenil)etil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (Producto intermedio 3b) excepto que se usó (R)-1-(4-bromo-3-clorofenil)etanamina en lugar de (R)-1-(4-bromofenil)etanamina. (UPLC-MS) *t_R* 0,63 min; ESI-MS 316/318 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 56: 2-amino-5-(2-fluoro-4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(3-fluoro-4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 46) excepto que se usó (R)-2-(2-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (Producto intermedio 56a) en lugar de (R)-2-(3-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (Producto intermedio 46a). UPLC-HRMS *t_R* 3,22 min; IEN 441,26 [M+H]⁺.

Producto intermedio 56a: (R)-2-(2-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona

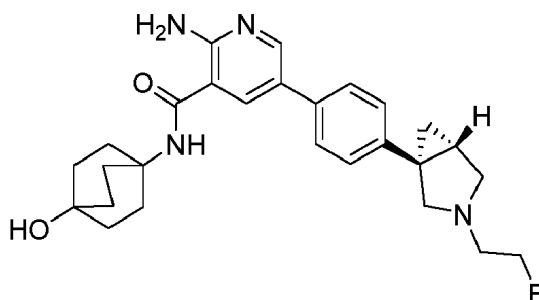
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la (R)-2-(3-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-

il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxaborocan-4,8-diona (Producto intermedio 46a) excepto que se usó 3-fluoro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxaborocan-2-il)benzaldehído (Producto intermedio 56b) en lugar de 2-fluoro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxaborocan-2-il)benzaldehído (Producto intermedio 46b). ESI-MS 349 [M+H]⁺.

5 Producto intermedio 56b: 3-fluoro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxaborocan-2-il)benzaldehído

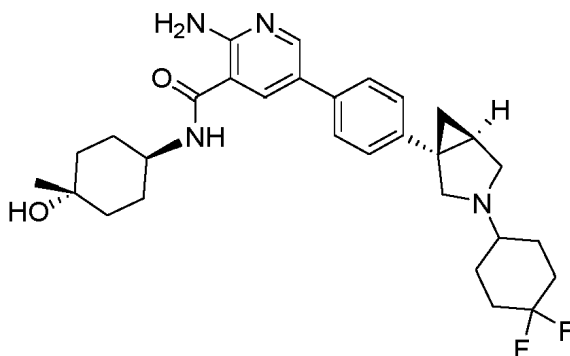
El compuesto del título se preparó de manera análoga al 2-fluoro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxaborocan-2-il)benzaldehído (Producto intermedio 46b) excepto que se usó ácido (2-fluoro-4-formilfenil)borónico en lugar de ácido (3-fluoro-4-formilfenil)borónico. ESI-MS 576 [2M+H₂O+H]⁺.

10 Ejemplo de referencia 57: 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)nicotinamida



25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 6) excepto que se usó sal de HCl de 5-(4-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)nicotinamida (Producto intermedio 34a) en lugar de 5-(4-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 1a), y se usó 1-bromo-2-fluoroetano en lugar de trifluorometanosulfonato de 1,3-difluoropropan-2-ilo (Producto intermedio 6a). Después de la purificación, se obtuvo el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (bs, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.08 (s, 2H), 4.83 (td, 2H), 4.74 (bs, 1H), 4.08 (bs, 1H), 3.89 - 3.57 (m, 4H), 3.18 (d, 1H), 2.24 (bs, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 6H), 1.74 - 1.53 (m, 6H), 1.48 (bs, 1H), 1.17 (bs, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.53 min; ESI-MS 465 [M+H]⁺.

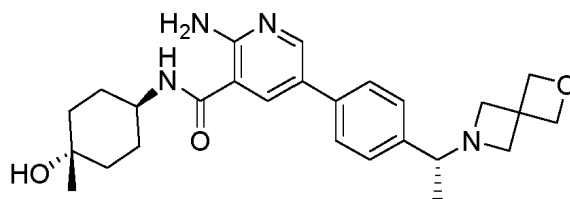
35 Ejemplo de referencia 58: 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida



40 El compuesto del título se preparó de manera análoga al 1-(4-(6-amino-5-(((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1b) excepto que se usó ácido 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 35a) en lugar de ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c) y se usó *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. El producto bruto se purificó por prepHPLC (Método 1a) y se pasó a través de un cartucho de intercambio iónico (PL-HCO₃) para desalar para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.10 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.81 (bs, 1H), 3.39 (d, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.00 (bs, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 8H), 1.67 - 1.53 (m, 4H), 1.50 - 1.43 (m, 4H), 1.30 (t, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.86 - 0.68 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.61 min; ESI-MS 525 [M+H]⁺.

65 Ejemplo de referencia 59: 5-(4-((R)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-

metilciclohexil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 5-(4-((R)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-yl)etil)fenil)-2-amino-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 3) excepto que se usó ácido (6-amino-5-(((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)borónico (Producto intermedio 59a) en lugar de ácido (6-amino-5-(((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)borónico (Producto intermedio 3a). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.11 (d, 1H) 7.71 - 7.54 (m, 2H), 7.49 - 7.28 (m, 2H), 7.12 (bs, 2H), 4.61 (bs, 4H), 4.31 (s, 1H), 3.89 - 3.68 (m, 2H), 3.31 (s, 15H), 3.27 - 2.99(m, 2H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 2H), 1.51 - 1.35 (m, 5H), 1.16 (s, 1H), 1.30 - 0.95 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 0.47 min; ESI-MS 451 [M+H]⁺.

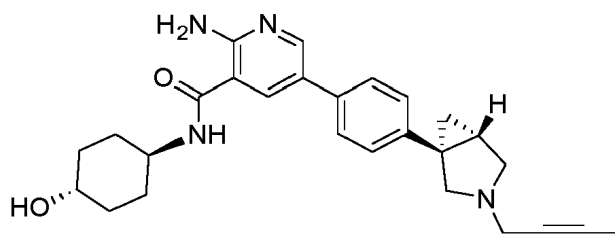
Producto intermedio 59a: ácido (6-amino-5-(((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)borónico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ácido (6-amino-5-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)borónico (Producto intermedio 3a) excepto que se usó 2-amino-5-bromo-N-((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 59b) en lugar de 2-amino-5-bromo-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 3c). (UPLC-MS) t_R 0,33 min; ESI-MS 394 [M+H]⁺.

Producto intermedio 59b: 2-amino-5-bromo-N-((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida

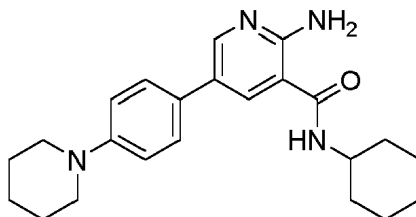
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-bromo-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 3c) excepto que se usó *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. (UPLC-MS) t_R 0,68 min; ESI-MS 328/330 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 60: 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(but-2-in-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 6) excepto que se usó 1-bromobut-2-ino en lugar de trifluorometanosulfonato de 1,3-difluoropropan-2-ilo (Producto intermedio 6a). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 3H), 3.22 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 8H), 1.44 - 1.19 (m, 6H), 0.79 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.54 min; ESI-MS 445 [M+H]⁺.

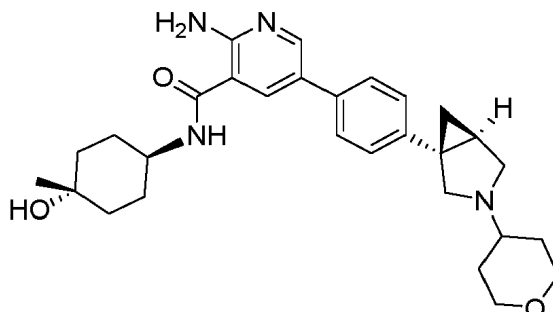
Ejemplo de referencia 61: 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(piperidin-1-il)fenil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)nicotinamida (Ejemplo 43) excepto que se usó ácido 4-(piperidin-1-il)fenilborónico en lugar de 1-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propil)piperidina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, 1H), 8.33

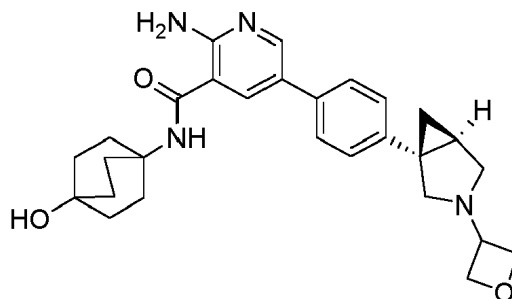
(s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.01 (s, 2H), 7.00 (d, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 1H), 3.17 (t, 4H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.49 (m, 7H), 1.38 - 1.20 (m, 4H), 1.19 - 1.05 (m, 1H). (HPLC-MS) t_R 1.40 min;

Ejemplo de referencia 62: 2-amino-N-(3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



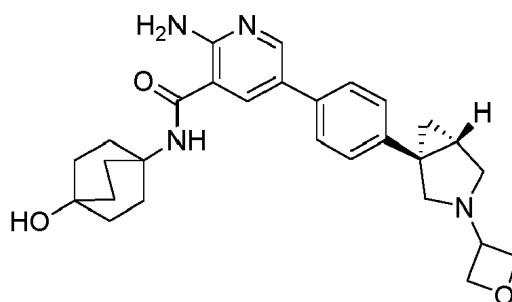
El compuesto del título se preparó de manera análoga al 1-(4-(6-amino-5-(((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1b) excepto que se usó ácido 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 28a) en lugar de ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c) y se usó *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. El producto bruto se purificó primero por prepHPLC (Método 1a) y luego mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Método 3a) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.18 (s, 2H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 3H), 3.10 (bs, 1H), 2.65 - 2.34 (m, 12H), 1.85 - 1.75 (m, 3H), 1.45 - 1.31 (m, 6H), 0.77 (bs, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.49 min; ESI-MS 491 [M+H] $^+$.

Ejemplo de referencia 63: 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



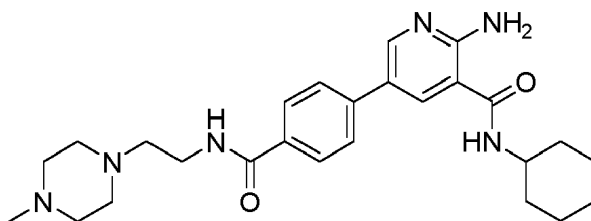
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida (Ejemplo 1) excepto que se usó sal de HCL de 5-(4-((1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)nicotinamida (Producto intermedio 40a) en lugar de 5-(4-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 1a), y se usó oxetan-3-ona en lugar de 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ona. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.61 - 4.56 (m, 2H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 6H), 1.88 - 1.85 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 6H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 0.83 - 0.80 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.51 min; ESI-MS 475 [M+H] $^+$.

Ejemplo de referencia 64: 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida (Ejemplo 1) excepto que se usó sal de HCl de 5-(4-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)nicotinamida (Producto intermedio 34a) en lugar de 5-(4-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 1a), y se usó oxetan-3-ona en lugar de 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.61 - 4.56 (m, 2H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 3H), 2.07 - 2.03 (m, 6H), 1.88 - 1.85 (m, 1H), 1.65 - 1.61 (m, 6H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 0.83 - 0.80 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.55 min; ESI-MS 475 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 65: 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)carbamoil)fenil)nicotinamida

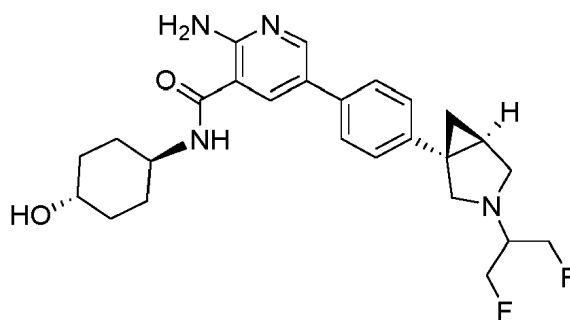


El compuesto del título se preparó de manera análoga al 1-(4-(6-amino-5-(((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1b) excepto que se usó ácido 4-(6-amino-5-(ciclohexilcarbamoil)piridin-3-il)benzoico (Producto intermedio 65a) en lugar de ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c), y se usó 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (Método 2c) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, 1H), 8.42 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.25 (s, 2H), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 3.40 (q, 2H), 3.32 - 3.13 (m, 3H), 2.99 - 2.83 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.40 - 1.25 (m, 4H), 1.20 - 1.10 (m, 1H). (HPLC-MS) t_R 1.28 min; APCI-MS 465 [M+H]⁺.

Producto intermedio 65a: ácido 4-(6-amino-5-(ciclohexilcarbamoil)piridin-3-il)benzoico

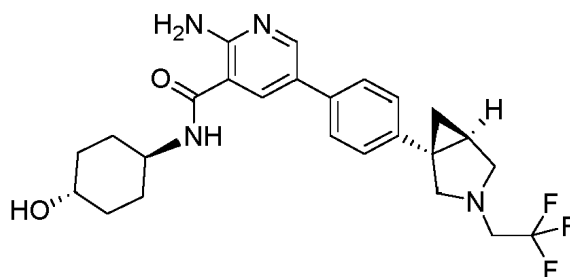
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)nicotinamida (Ejemplo 43) excepto que se usó ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico en lugar de 1-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propil)piperidina. El producto bruto se trituro con 2-propanol para dar un sólido parduzco que se purificó mediante prepHPLC (Método 1a). Se recogieron las fracciones puras y se concentraron a presión reducida, luego se basificaron con Na₂CO₃, tras lo cual precipitó el compuesto del título como un sólido incoloro que se filtró y se secó a presión reducida. (HPLC-MS) t_R 1,52 min; ESI-MS 340 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 66: 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida



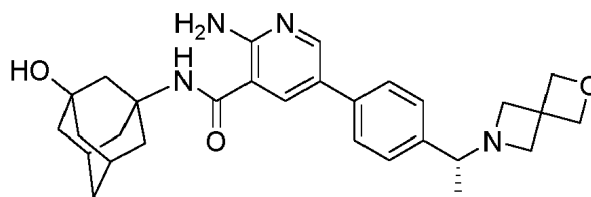
15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 5) excepto que se usó trifluorometanosulfonato de 1,3-difluoropropan-2-ilo (Producto intermedio 6a) en lugar de 4-(3-bromopropil)morfolina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.68 (t, 2H), 4.57 (dd, 3H), 3.81 — 3.65 (m, 1H), 3.46 — 3.35 (m, 2H), 3.08 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.05 - 1.76 (m, 5H), 1.53 - 1.16 (m, 6H), 0.78 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.68 min; ESI-MS 471 [M+H]⁺.

20 Ejemplo de referencia 67: 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)fenil)nicotinamida



35 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 5) excepto que se usó trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en lugar de 4-(3-bromopropil)morfolina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 - 8.31 (m, 2H), 8.18 (bs, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.29 (bs, 1H), 7.23 (d, 2H), 3.83 - 3.54 (m, 1H), 3.51 - 3.24 (m, 5H), 3.11 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.86 (m, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 5H), 1.29 - 1.21 (m, 1H), 1.42 - 1.18 (m, 4H), 1.14 (bs, 1H), 0.85 — 0.79 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 1.04 min; ESI-MS 475 [M+H]⁺.

40 Ejemplo de referencia 68: 5-(4-((R)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-((1r,3R)-3-hidroxiadamantan-1-il)nicotinamida



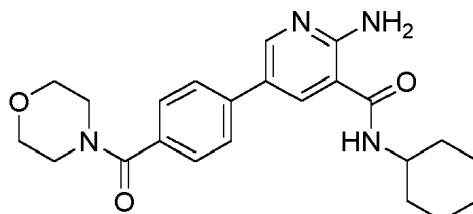
55 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 5-(4-((R)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 3) excepto que se usó ácido (6-amino-5-(((1r,3r)-3-hidroxiadamantan-1-il)carbamoil)piridin-3-il)borónico (Producto intermedio 68a) en lugar de ácido (6-amino-5-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)borónico (Producto intermedio 3a). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (bs, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 4.73 (dd, 2H), 4.65 - 4.54 (m, 4H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.90 (bs, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 6H), 1.60 (bs, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 3H). (UPLC-MS) t_R 0.56 min; ESI-MS 489 [M+H]⁺.

60 Producto intermedio 68a: ácido 6-amino-5-(((1r,3r)-3-hidroxiadamantan-1-il)carbamoil)piridin-3-il)borónico

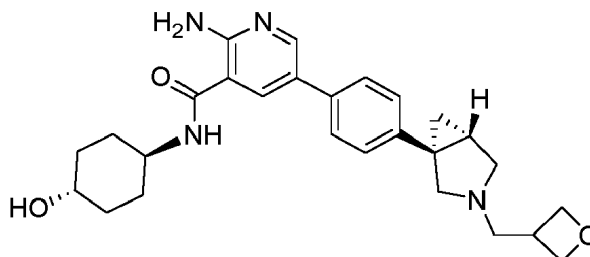
65 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ácido (6-amino-5-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)borónico (Producto intermedio 3a) excepto que se usó 2-amino-5-bromo-N-((1r, 3r)-3-hidroxiadamantan-1-il)nicotinamida (Producto intermedio 68b) en lugar de 2-amino-5-bromo-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 3c). (UPLC-MS) t_R 0,47 min; ESI-MS 332 [M+H]⁺.

Producto intermedio 68b: 2-amino-5-bromo-N-((1r,3r)-3-hidroxiadamantan-1-il)nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-bromo-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 3c) excepto que se usó 3-amino-1-adamantanol en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. (UPLC-MS) t_R 0,82 min; ESI-MS 366/368 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 69: 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)nicotinamida

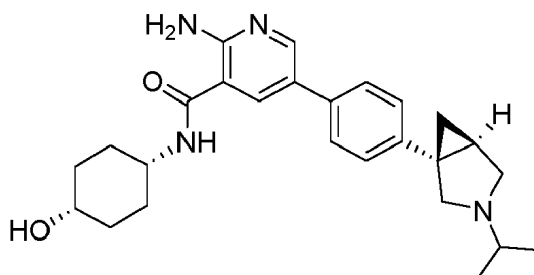
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)nicotinamida (Ejemplo 43) excepto que se usó ácido 4-(morfolin-4-carbonil)fenilborónico en lugar de 1-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propil)piperidina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.49 (s, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.50 (m, 8H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 4H), 1.28 - 1.05 (m, 1H). (HPLC-MS) t_R 1.51 min; APCI-MS 409 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 70: 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(oxetan-3-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 6) excepto que se usó trifluorometanosulfonato de oxetan-3-ilmetilo (Producto intermedio 70a) en lugar de trifluorometanosulfonato de 1,3-difluoropropan-2-ilo (Producto intermedio 6a) y la mezcla de la reacción se agitó a 60°C durante 3 h. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.66 (dt, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.90 - 3.66 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.79 (d, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 1.98 - 1.75 (m, 5H), 1.48 - 1.13 (m, 5H), 0.75 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.46 min; ESI-MS 463 [M+H]⁺.

Producto intermedio 70a: trifluorometanosulfonato de oxetan-3-ilmetilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al trifluorometanosulfonato de 1,3-difluoropropan-2-ilo (Producto intermedio 6a), excepto que se usó oxetan-3-ilmetanol en lugar de 1,3-difluoropropan-2-ol, y se obtuvo como un aceite bruto que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 71: 2-amino-N-((1s,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1S,5R)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 1-(4-(6-amino-5-(((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-buti o (Producto intermedio 1b) excepto que se usó ácido 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 71a) en lugar de ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]ácido)hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c), y se usó clorhidrato de *cis*-4-aminociclohexanol en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. El producto bruto se purificó por prepHPLC (Método 1a) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49 - 8.34 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.16 (s, 2H), 4.43 (d, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.81-3.59 (m, 4H), 1.88 - 1.62 (m, 5H), 1.61 - 1.44 (m, 5H), 1.35 (s, 6H), 1.16 (s, 2H). (UPLC-MS) *t*_R 0.52 min; ESI-MS 435 [M+H]⁺.

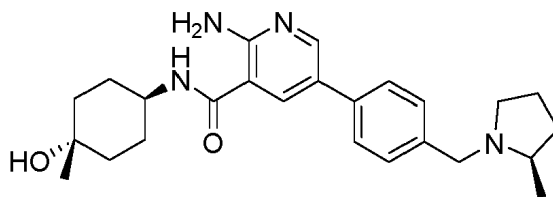
Producto intermedio 71a: ácido 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c) excepto que se usó 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo (Producto intermedio 71b) en lugar de 1-(4-(6-amino-5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1d). (UPLC-MS) *t*_R 0,40 min; ESI-MS 338 [M+H]⁺.

Producto intermedio 71b: 2-amino-5-(4-((1S, 5R) -3-isopropil-3-azabicyclo [3.1.0] hexan-1-il) fenil) nicotinato de metilo

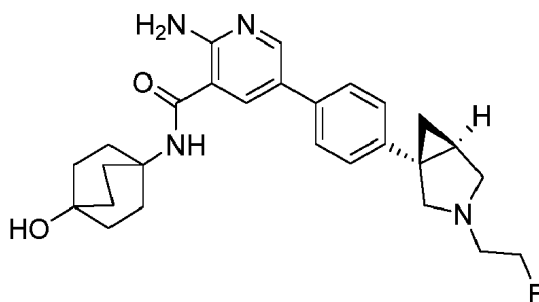
El compuesto del título se preparó de manera análoga al 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo (Producto intermedio 7b) excepto que se usó 2-yodopropano en lugar de 1-bromo-2-metoxietano. (UPLC-MS) *t*_R 0,65 min; ESI-MS 352 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 72: 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-(4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida



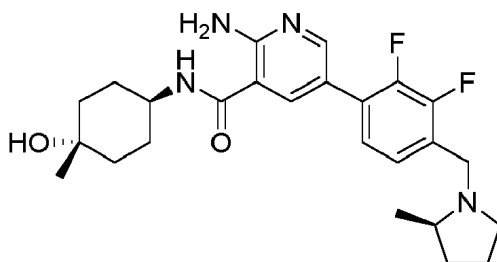
A una solución de ácido (4-(bromometil)fenil)borónico (73,1 mg, 0,340 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió (R)-2-metilpirrolidina (29,0 mg, 0,340 mmol) y K₂CO₃ (78 mg, 0,567 mmol) a TA en atmósfera de nitrógeno y la suspensión blanca resultante se agitó a 60° C durante 2 h. Se añadió agua (1 ml) a TA, seguido de la adición de 2-amino-5-bromo-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 59b, 150 mg, 0,283 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Luego se añadió PdCl₂(dppf) (10,37 mg, 0,014 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 90° C durante 60 min. Después de filtrar a través de una capa de celite y concentrar a presión reducida, el producto bruto se diluyó con una solución sat. ac. de NaHCO₃ y EtOAc. Después de la separación de fases, la capa ac. se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó primero por prepHPLC (Método 1a) y luego mediante cromatografía en fase normal (Método 2b) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.75 (d, 1H), 8.52 (t, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.38 (bs, 2H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.37 - 3.18 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.65 (dd, 2H), 1.51 (d, 4H), 1.39 (dd, 3H), 1.22 (d, 3H). (UPLC-MS) *t*_R 0.47 min; ESI-MS 423 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 73: 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 5) excepto que se usó sal de HCl de 5-(4-((1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)nicotinamida (Producto intermedio 40a) en lugar de 5-(4-((1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 5a), y en se usó 1-bromo-2-fluoroetano en lugar de 4-(3-bromopropil)morfolina, y la mezcla de la reacción se agitó a 60° C durante 3 h. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.55 (td, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.10 (d, 1H), 2.84 (t, 1H), 2.76 (t, 1H), 2.64 (d, 1H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 6H), 1.83 (dd, 1H), 1.73 - 1.54 (m, 6H), 1.34 (t, 1H), 0.78 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.51 min; ESI-MS 465 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 74: 2-amino-5-(2,3-difluoro-4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(3-fluoro-4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 46) excepto que se usó (R)-2-(2,3-difluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (Producto intermedio 74a) en lugar de (R)-2-(3-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (Producto intermedio 46a). (UPLC-MS) t_R 0,76 min; ESI-MS 459 [M+H]⁺.

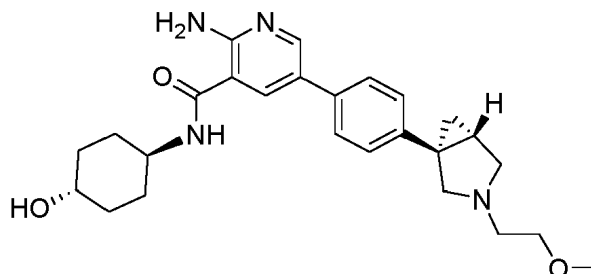
Producto intermedio 74a: (R)-2-(2,3-difluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona

El compuesto del título se preparó de manera análoga a (R)-2-(3-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (Producto intermedio 46a) excepto que se usó 2,3-difluoro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído (Producto intermedio 74b) en lugar de 2-fluoro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído (Producto intermedio 46b). ESI-MS 367 [M+H]⁺.

Producto intermedio 74b: 2,3-difluoro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído

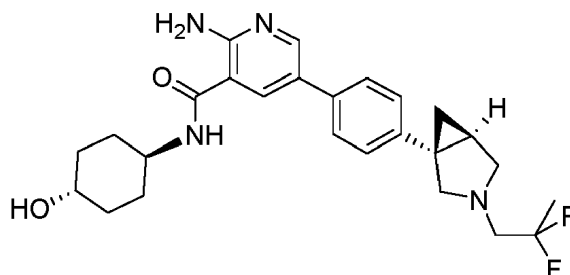
El compuesto del título se preparó de manera análoga al 2-fluoro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído (Producto intermedio 46b) excepto que se usó ácido (2,3-difluoro-4-formilfenil)borónico en lugar de ácido(3-fluoro-4-formilfenil)borónico. ESI-MS 595 [2M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 75: 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



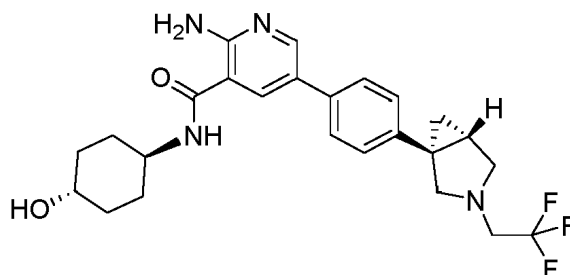
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 6) excepto que se usó 1-bromo-2-metoxietano en lugar de trifluorometanosulfonato de 1,3-difluoropropan-2-ilo (Producto intermedio 6a), y la mezcla de la reacción se agitó a 60° C durante 3 h. Después de la purificación, se obtuvo el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (bs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.30 (bs, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.81 - 3.38 (m, 8H), 3.31 (s, 3H), 2.75 - 2.25 (m, 4H), 1.86 (t, 4H), 1.50 - 1.21 (m, 6H). (UPLC-MS) t_R 0.48 min; ESI-MS 451 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 76: 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2-difluoropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida



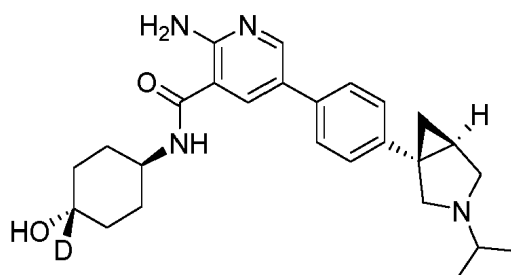
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 5) excepto que se usó trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoropropilo en lugar de 4-(3-bromopropil)morfolina. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.32 - 7.09 (m, 4H), 4.59 (bs, 1H), 3.74 (bs, 1H), 3.11 (d, 1H), 2.98 - 2.63 (m, 5H), 1.89 - 1.83 (m, 5H), 1.63 (t, 3H), 1.42 - 1.25 (m, 6H), 0.81 (bs, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.82 min; ESI-MS 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 77: 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 6) excepto que se usó trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en lugar de trifluorometanosulfonato de 1,3-difluoropropan-2-ilo (producto intermedio 6a) y la mezcla de la reacción se agitó a 60°C durante 1 h. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.16 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 3.73 (dt, 1H), 3.41 (m, 4H), 3.13 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 2.84 (dd, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 5H), 1.51 - 1.15 (m, 5H), 0.84 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 1.03 min; ESI-MS 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 78: 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil-4- d)-5-(4-((1S,5R)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



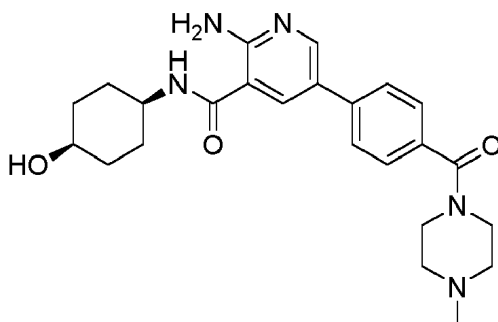
El compuesto del título se preparó de manera análoga al 1-(4-(6-amino-5-(((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*terc*-butilo (Producto intermedio 1b) excepto que se usó ácido 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 71a) en lugar de ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c) y se usó clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexan-1- d -1-ol (Producto intermedio 78a) en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. El producto bruto se purificó primero por prepHPLC (Método 1a) y luego mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (Método 3a) para dar el

compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.73 (dt, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.57 (d, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 1.93 - 1.73 (m, 5H), 1.31 (m, 5H), 1.04 (dd, 6H), 0.74 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.50 min; ESI-MS 436 [M+H]⁺.

Producto intermedio 78a: clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexan-1-*d*-1-ol

Los materiales de partida de aminociclohexilo deuterados pueden prepararse usando métodos similares a los conocidos en la técnica (por ejemplo, Quirante, J. et al, J. Org. Chem. 67(7):2323-2328 (2002)). Por ejemplo, el bencil(4-oxociclohexil)carbamato de *tert*-butilo puede reducirse con BDAN₄ para proporcionar bencil((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo deuterado que, después de la desprotección del *tert*-butiloxicarbonilo y los grupos protectores de bencilo, puede incorporarse mediante los métodos de síntesis descritos en la presente.

Ejemplo de referencia 79: sal de TFA de 2-amino-N-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)nicotinamida

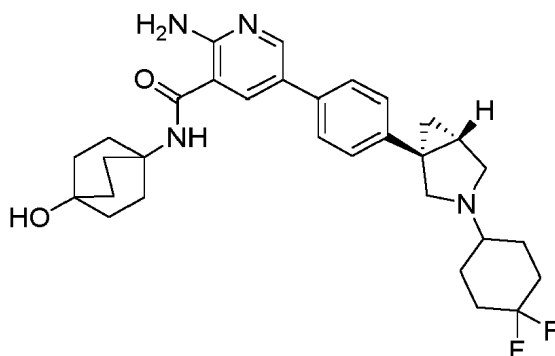


El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)nicotinamida (Ejemplo 43) excepto que se usó 2-amino-5-bromo-N-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 79a) en lugar de 2-amino-5-bromo-N-ciclohexilnicotinamida (Producto intermedio 43a) y se usó (4-metilpiperazin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona en lugar de 1-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propil)piperidina. La reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas (tiempo de irradiación de 15 min a 80° C). El compuesto del título se obtuvo como una sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (s, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 3.86 - 3.55 (m, 3H), 3.55 - 3.20 (m, 4H), 3.40 - 3.15 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.40 (m, 4H). (HPLC-MS) t_R 0.35 min; ESI-MS 438 [M+H]⁺.

Producto intermedio 79a: 2-amino-5-bromo-N-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-bromo-N-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 3c) excepto que se usó *cis*-4-aminociclohexanol en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. (UPLC-MS) t_R 0,53 min; ESI-MS 314/316 [M+H]⁺.

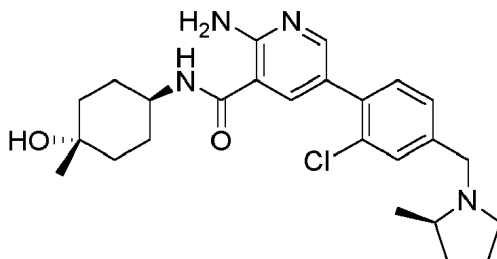
Ejemplo de referencia 80: 2-amino-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida (Ejemplo 1) excepto que se usó sal de THF de 5-(4-((1*R*,5*S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-

il)nicotinamida (Producto intermedio 34a) en lugar de 5-(4-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 1a), y se usó 4,4-difluorociclohexanona en lugar de 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.88 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.32 (d, 1H), 2.30 - 1.95 (m, 8H), 1.77 (d, 5H), 1.70 - 1.32 (m, 8H), 1.27 (t, 1H), 0.75 (s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.63 min; ESI-MS 537 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 81: sal de TFA de 2-amino-5-(2-cloro-4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(3-fluoro-4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 46) excepto que se usó (R)-2-(2-cloro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (Producto intermedio 81a) en lugar de (R)-2-(3-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (Producto intermedio 46a). UPLC-HRMS t_R 3,45 min 457,24/459,24 [M+H]⁺.

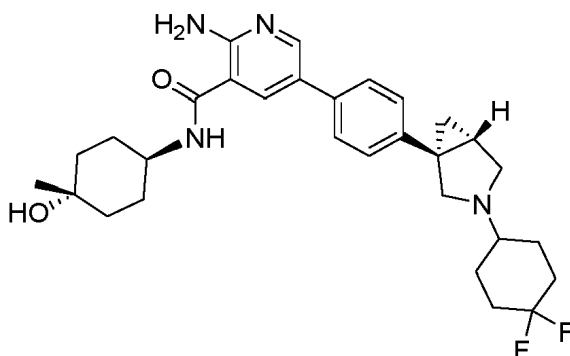
Producto intermedio 81a: (R)-2-(2-cloro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la (R)-2-(3-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (Producto intermedio 46a) excepto que se usó 3-cloro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído (Producto intermedio 81b) en lugar de 2-fluoro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído (Producto intermedio 46b). ESI-MS 365/367 [M+H]⁺.

Producto intermedio 81b: 3-cloro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído

El compuesto del título se preparó de manera análoga al 2-fluoro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído (Producto intermedio 46b) excepto que se usó ácido (2-cloro-4-formilfenil)borónico en lugar de ácido (3-fluoro-4-formilfenil)borónico. ESI-MS 313/315 [M+H₂O+H]⁺.

Ejemplo de referencia 82: 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al 1-(4-(6-amino-5-(((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoyl)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1b) excepto que se usó ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 82a) en lugar de ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c), y se usó *trans* 4-amino-1-metilciclohexanol en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. El producto bruto se purificó mediante prepHPLC (Método 1a) para dar el compuesto del título que se obtuvo como una sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.08 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.81 (bs, 1H), 3.39 (d, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.00 (bs, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 8H), 1.67 - 1.53 (m, 4H), 1.50 - 1.43 (m, 4H), 1.30 (t, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.76 (bs, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.61 min; ESI-MS 525 [M+H]⁺.

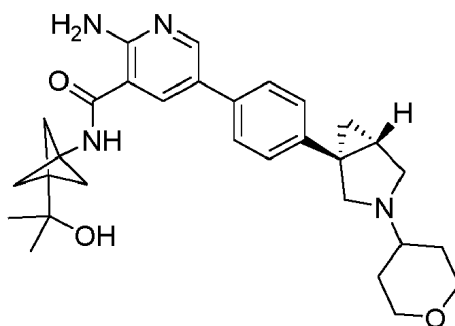
Producto intermedio 82a: ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 2c) excepto que se usó 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo (Producto intermedio 82b) en lugar de 1-(4-(6-amino-5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1d). (UPLC-MS) t_R 0,46 min; ESI-MS 414 [M+H]⁺.

Producto intermedio 82b: 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-difluorociclohexil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinato de metilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-il)fenil)nicotinato de metilo (Producto intermedio 14b) excepto que se usó 4,4-difluorociclohexanona en lugar de dihidro-2H-piran-4 (3H)-ona. (UPLC-MS) t_R 0,72 min; ESI-MS 428 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 83: 2-amino-N-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al 1-(4-(6-amino-5-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (Producto intermedio 1b) excepto que se usó ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 14a) en lugar de ácido 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotínico (Producto intermedio 1c) y se usó clorhidrato de 2-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)propan-2-ol (Producto intermedio 83a) en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. El producto bruto se purificó mediante prepHPLC (Método 1a) para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.18 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.38 (bs, 1H), 3.08 (bs, 1H), 2.55 - 2.25 (m, 5H), 1.90 (s, 6H), 1.89 - 1.71 (m, 3H), 1.39 - 1.22 (m, 3H), 1.06 (s, 6H), 0.75 (bs, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.59 min; ESI-MS 503 [M+H]⁺.

Producto intermedio 83a: clorhidrato de 2-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)propan-2-ol

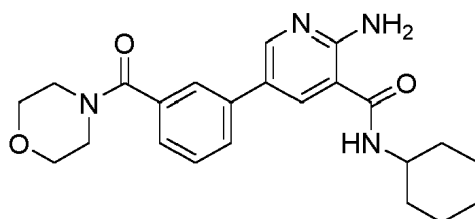
Se agitó (3-(2-hidroxiopropan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (Producto intermedio 83b, 298 mg, 1.235 mmol) en una solución etanólica saturada con HCl (3,8 ml) durante 29 h a TA. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como una sal de clorhidrato bruta que se usó sin purificación adicional. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.03 (s, 6H).

Producto intermedio 83b: (3-(2-hidroxiopropan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (679 mg, 2,81 mmol) en THF anhidro se le añadió gota a gota bromuro de metil magnesio 3M en THF (4,13 ml, 12,4 mmol) a -78° C bajo atmósfera de argón. Se dejó que la mezcla de la reacción alcanzara TA y se agitó durante 4 h, luego se diluyó lentamente con 2 ml de MeOH bajo control de temperatura. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (Método 2a) para dar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0,22 min; ESI-MS 142 [M+H]⁺ que indica pérdida del grupo BOC en condiciones de ionización.

Ejemplo de referencia 84: 2-amino-N-ciclohexil-5-(3-(morfolin-4-carbonil)fenil)nicotinamida

5



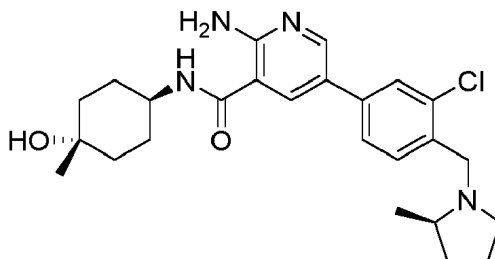
10

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)nicotinamida (Ejemplo 43) excepto que se usó ácido 3-(morfolin-4-carbonil)fenilborónico en lugar de 1-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propil)piperidina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.50 (m, 8H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 4H), 1.28 - 1.05 (m, 1H). (HPLC-MS) t_R 1.52 min; APCI-MS 409 [M+H]⁺.

15

Ejemplo de referencia 85: 2-amino-5-(3-cloro-4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida

20



25

30

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(3-fluoro-4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 46) excepto que se usó (R)-2-(3-cloro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (Producto intermedio 85a) en lugar de (R)-2-(3-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (Producto intermedio 46a). (UPLC-MS) t_R 0,79 min; ESI-MS 457/459 [M+H]⁺.

35

Producto intermedio 85a: (R)-2-(3-cloro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona

40

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la (R)-2-(3-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (Producto intermedio 46a) excepto que se usó 2-cloro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído (Producto intermedio 85b) en lugar de 2-fluoro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído (Producto intermedio 46b). ESI-MS 365/367 [M+H]⁺.

45

Producto intermedio 85b: 2-cloro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído

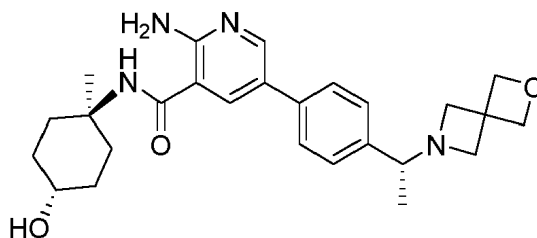
50

El compuesto del título se preparó de manera análoga al 2-fluoro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído (Producto intermedio 46b) excepto que se usó ácido (3-cloro-4-formilfenil)borónico en lugar de ácido (3-fluoro-4-formilfenil)borónico. ESI-MS 591 [2M+H]⁺.

55

Ejemplo de referencia 86: 5-(4-((R)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)nicotinamida

60



65

A una solución de 2-amino-5-bromo-N-((1r,4r)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 86a, 100 mg, 0,152 mmol en dioxano (3 ml) se le añadió (R)-6-(1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (Producto intermedio 86b, 100 mg, 0,152 mmol), PdCl₂(dppf) (5,57 mg,

7,62 μmol) y NaOH acuoso 2N (0,152 ml, 0,305 mmol) en atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de la reacción se agitó a 80° C durante 2 h, luego se diluyó con EtOAc y agua. Después de dos extracciones con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución sat. ac. de NaHCO₃ y salmuera, respectivamente. Después de secarlo sobre MgSO₄, filtrarlo y concentrarlo a presión reducida, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (Método 2b) para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.38 (bs, 2H), 6.92 (bs, 2H), 4.62 (s, 4H), 4.47 (s, 1H), 3.48 — 3.42 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 4H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 3.15 (bs, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.65 - 1.16 (m, 13H). (UPLC-MS) t_R 0.52 min; ESI-MS 451 [M+H]⁺.

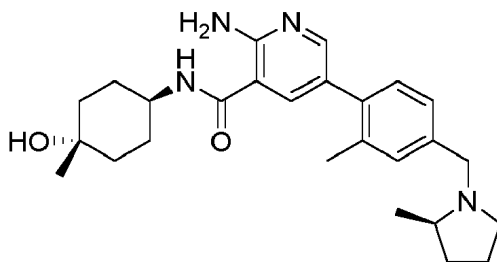
10 Producto intermedio 86a: 2-amino-5-bromo-N-((1r,4r)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)nicotinamida.

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-bromo-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 3c) excepto que se usó *trans*-4-amino-4-metilciclohexanol en lugar de *trans*-4-aminociclohexanol. (UPLC-MS) t_R 0,70 min; ESI-MS 328/330 [M+H]⁺.

15 Producto intermedio 86b: (R)-6-(1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-isopropilpiperazina (Producto intermedio 8a) excepto que se usó (R)-6-(1-(4-bromofenil)etil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (Producto intermedio 3b) en lugar de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-4-isopropilpiperazina (Producto intermedio 8b). (UPLC-MS) t_R 0,70 min; ESI-MS 330 [M+H]⁺.

25 Ejemplo de referencia 87: 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-(2-metil-4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida



35 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-5-(3-fluoro-4-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)nicotinamida (Ejemplo 46) excepto que se usó (R)-6-metil-2-(2-metil-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (Producto intermedio 87a) en lugar de (R)-2-(3-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (Producto intermedio 46a). (UPLC-MS) t_R 0,65 min; ESI-MS 437 [M+H]⁺.

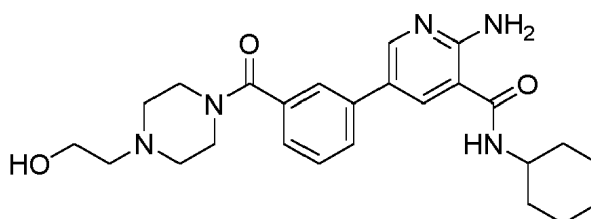
40 Producto intermedio 87a: (R)-6-metil-2-(2-metil-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona

45 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la (R)-2-(3-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (Producto intermedio 46a) excepto que se usó 3-metil-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído (Producto intermedio 87b) en lugar de 2-fluoro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído (Producto intermedio 46b). ESI-MS 345 [M+H]⁺.

50 Producto intermedio 87b: 3-metil-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído

55 El compuesto del título se preparó de manera análoga al 2-fluoro-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzaldehído (Producto intermedio 46b) excepto que se usó ácido (4-formil-2-metilfenil)borónico en lugar de ácido (3-fluoro-4-formilfenil)borónico. ESI-MS 568 [2M+H₂O+H]⁺.

Ejemplo de referencia 88: 2-amino-N-ciclohexil-5-(3-(4-(2-hidroxi)etil)piperazina-1-carbonil)fenil)nicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 2-amino-N-ciclohexil-5-(4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)nicotinamida (Ejemplo 43) excepto que se usó ácido 3-(4-(2)-hidroxietil)piperazin-1-carbonil)fenilborónico en lugar de 1-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propil)piperidina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.19 (s, 2H), 4.44 (t, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 2.50 - 2.32 (m, 6H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 4H), 1.28 - 1.05 (m, 1H). (HPLC-MS) t_R 1.31 min; APCI-MS 452 [M+H]⁺.

Ejemplo 89 Sales, formas amorfas y polimorfos y pseudopolimorfos cristalinos del compuesto del ejemplo 34:

A) **Modificación H_A de forma libre:** Se disolvieron 800 g de la forma libre de 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-de3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida en 3 litros de acetona. La solución resultante se agitó a 50°C y se añadieron gradualmente 2 litros de agua. La mezcla se agitó a 50° C durante 30 min, luego se añadieron gradualmente 4 litros de agua. La mezcla se agitó a 50° C durante 2 horas y se enfrió a 22° C durante un período de 2 horas. El sólido se separó mediante filtración con succión, se lavó dos veces con 1 litro de acetona: agua 1:2 y se secó a 45° C durante 24 horas sin vacío. Se obtuvieron aproximadamente 660 g de la Modificación H_A de la forma libre de 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida como un sólido blanco. La modificación H_A de la forma libre es un monohidrato.

La Fig. 3 muestra el diagrama de XRPD para la Modificación H_A de la forma libre.

En la siguiente Tabla A se proporcionan en detalle los picos correspondientes y sus valores 2Theta ("Ángulo"), junto con sus intensidades relativas (todos los valores 2Theta son +/- 0,2):

Tabla A:

Ángulo	Intensidad Rel.
15,5	100,0%
17,5	87,6%
17,8	74,4%
7,4	68,7%
14,3	41,9%
18,6	35,8%
17,2	33,6%
12,4	32,7%
14,8	28,9%
16,8	27,7%
15,9	15,5%
9,4	14,4%
19,8	11,7%
24,0	11,7%
12,2	11,7%
20,7	10,9%
19,6	10,6%
24,7	10,5%
10,8	10,7%

La Fig. 4 muestra un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de bandeja abierta de la Modificación H_A de la forma libre de. El primer pico endotérmico en el diagrama DSC corresponde a la deshidratación de la Modificación H_A de la forma libre. El segundo pico endotérmico corresponde a la fusión de la forma anhidra resultante de la deshidratación.

La Fig. 5 muestra un Diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) de la Modificación H_A de la forma libre. El resultado de TGA muestra que la Modificación H_A de la forma libre contiene aproximadamente un 3,5% de agua en peso, lo que corresponde a aproximadamente 1 molécula de agua.

La Fig. 6 es el diagrama de FT-IR de la Modificación H_A de la forma libre. Los picos encontrados son:

Número de onda (en cm⁻¹): 3481 (w), 3328 (m), 2931 (m), 2886 (w), 2863 (w), 2787 (w), 1632 (s), 1617 (m), 1584 (w), 1524 (s), 1459 (s), 1242 (m), 1090 (m), 885 (m), 769 (m). (s = fuerte, m = medio, w = débil)

B) **Modificación A de la Forma libre:** Se añadieron 0,5 g de la modificación H_A de la forma libre de 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida a 3,5 ml de acetona. La mezcla se agitó a 40° C durante 1 hora y se enfrió a 22° C. El sólido se filtró y se secó a 40° C durante 12 horas. Se obtuvieron aproximadamente 0,4 g de la Modificación A de la forma libre como un sólido blanco.

La Fig. 7 muestra el diagrama de XRPD de la Modificación A de la forma libre.

La siguiente Tabla B define los picos correspondientes y sus valores 2Theta ("Ángulo") en detalle, junto con sus

intensidades relativas (todos los valores 2Theta son +/- 0,2):

Tabla B:

Intensidad Rel.	
16,2	100,0%
17,8	85,3%
18,6	57,1%
20,5	50,2%
20,7	48,0%
20,3	47,4%
17,2	42,9%
16,9	41,6%
17,0	36,5%
12,4	31,9%
19,1	25,6%
19,6	21,0%
26,4	18,6%
24,7	16,6%
21,3	10,9%
22,4	10,6%
15,1	10,0%
25,5	9,8%
28,1	9,1%
10,2	8,9%

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

La Fig. 8 muestra un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de bandeja abierta de la Modificación A de la forma libre.

La Fig. 9 muestra un diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) de la modificación A de la forma libre. El resultado del TGA sugiere que la modificación A de la forma libre es un anhidrato.

La Fig. 10 es el diagrama FT-IR de la Modificación A de la forma libre. Los picos encontrados son:

Número de onda (en cm^{-1}): 3480 (w), 3436 (w), 3401 (w), 3301 (m), 2944 (w), 2864 (w), 2805 (w), 1644 (s), 1615 (m), 1583 (w), 1520 (segundos), 1459 (m), 1247 (m), 1098 (m), 883 (m), 801 (m). (s = fuerte, m = medio, w = débil)

C) **Anhidrato de la Forma libre:** Se expusieron 100 mg de la modificación H_A de la forma libre de 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida a una atmósfera de N₂ a 25° C durante 6 horas. El sólido resultante se caracterizó por XRPD bajo protección de N₂. El sólido es el anhidrato de la forma libre de 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida.

La Figura 18 muestra el diagrama XRPD de esta forma de anhidrato.

D) **Trihidrato de la forma libre:** Se expusieron 100 mg de la modificación H_A de la forma libre de 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida a una humedad relativa del 80% a 25°C durante la noche. El sólido se caracterizó por XRPD bajo 80% de humedad relativa a 25° C. El sólido es el trihidrato de la forma libre de 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida.

La Figura 19 muestra el diagrama XRPD de la forma de trihidrato.

E) **Modificación H_A de la sal de fumarato:** A 3,03 g de la forma libre de 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida se añadieron 30 ml de acetona: agua (80:20, v/v). La mezcla se agitó a 50° C durante 0,5 horas y se obtuvo una solución transparente. A la solución se le añadió lentamente una solución de 708,4 mg de ácido fumárico en 15 ml de acetona: agua (80:20, v/v). La suspensión resultante se enfrió gradualmente a 25° C y se mantuvo en agitación durante 12 horas. El sólido se separó mediante filtración con succión, se lavó con 10 ml de acetona una vez y se expuso a un entorno ambiental (aproximadamente 25°C, 50% de HR) durante la noche. Se obtuvieron 3,3 g de la Modificación H_A de la sal de fumarato de 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida como un sólido blanco. La modificación H_A de la sal de fumarato es un dihidrato.

La Fig. 11 muestra el diagrama de XRPD de la modificación H_A de la sal de fumarato.

La siguiente Tabla C define los picos correspondientes y sus valores 2Theta ("Ángulo") en detalle, junto con sus intensidades relativas (todos los valores 2Theta son +/- 0,2):

Tabla C:

Ángulo	Intensidad Rel.
15,6	100,0%
18,0	91,6%
14,2	89,4%
16,2	65,0%
7,0	65,1%
25,1	55,9%
19,2	56,0%
14,7	38,6%
18,2	37,3%
14,9	33,9%
22,2	31,4%
18,7	30,5%
19,4	29,4%
20,2	28,5%
21,0	28,3%
13,2	29,4%
25,5	26,1%
16,6	26,3%
20,8	25,7%
25,8	22,0%
5,2	10,9%

5

10

15

20

25

30

La Fig. 12 muestra el diagrama de DSC de la Modificación H_A de la sal fumarato.. El amplio pico endotérmico antes de 150° C corresponde a la deshidratación de la Modificación H_A de la sal fumarato.

La Fig. 13 muestra un diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) para la Modificación H_A de la sal fumarato. Los resultados del TGA muestran que la Modificación H_A de la sal de fumarato contiene aproximadamente un 5,9% de agua en peso, lo que corresponde a aproximadamente 2 moléculas de agua.

35

La Fig. 14 es el diagrama de FT-IR de la modificación H_A de la sal fumarato. Los picos encontrados son: Número de onda (en cm⁻¹): 3241 (m), 2951 (w), 2867 (w), 1669 (m), 1538 (m), 1456 (w), 1355 (m), 1249 (m), 1087 (w), 979 (w), 885 (w), 797 (w). (s = fuerte, m = medio, w = débil)

La Fig. 15 muestra el diagrama de DVS de la modificación H_A de la sal fumarato a 25° C. De esto puede deducirse que la modificación H_A de la sal de fumarato es físicamente estable por lo menos del 0% al 90% de HR a 25° C.

40

La Fig. 16 muestra el diagrama de DVS de la modificación H_A de la sal fumarato a 40° C. De esto puede deducirse que la modificación H_A de la sal de fumarato es físicamente estable por lo menos del 10% al 90% de HR a 40° C. Cabe señalar que la modificación H_A de la sal de fumarato es estable en un intervalo de humedad más amplio que los polimorfos de la forma libre (datos no mostrados).

45

F) Forma amorfa de la sal de fumarato (variante 1): Se añadieron 500 mg de la Modificación H_A de la sal fumarato de 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabi-ciclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida en 10 ml de etanol a 25° C para formar una solución transparente. Luego se añadieron 3 ml de heptano a la solución. Se precipitó un sólido blanco. El sólido se separó mediante filtración con succión y se secó a 40° C al vacío durante la noche. Se obtuvieron 380 mg de una forma amorfa de la sal fumarato de 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-Seobtuvopiran-4-il)-3-azabi-ciclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida como un sólido blanco. La forma amorfa muestra una transición vítrea a aproximadamente 143° C cuando se analiza mediante DSC modulado a una velocidad de calentamiento de 2 K/min, temperatura de amplitud de 1 K, período de 60 segundos.

50

G) Forma amorfa de la sal de fumarato (variante 2): Se calentó Modificación H_A de la sal de fumarato de 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-nicotinamida mediante DSC a 150° C a 10 K/min y después se enfrió a -20° C a 20 K/min. El material resultante fue una forma amorfa de la sal de fumarato de 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida que es un sólido blanco y muestra una transición vítrea a aproximadamente 78° C cuando se analiza por DSC a una velocidad de calentamiento de 10K/min.

55

H) Sal de fosfato: a 3,01 g de la forma libre de 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida se añadieron 30 ml de acetona: agua (75:25, v/v). La mezcla resultante se agitó a 50° C durante 0,5 horas y se obtuvo una solución transparente. A la solución se le añadió lentamente una solución de 695,2 mg en 10 ml de acetona: agua (95: 5, v/v). La suspensión resultante se enfrió gradualmente a 25° C y se mantuvo en agitación durante 24 horas. Se añadieron 1,5 ml de agua a la suspensión. La mezcla se mantuvo en agitación a 50° C durante 12 horas y se enfrió lentamente a 25° C. El sólido se separó mediante filtración con succión, se lavó con 10 ml de acetona: agua (90:10, v/v) una vez y se expuso a un

65

entorno ambiental (aproximadamente 25°C, 50% de HR) durante la noche. Se obtuvieron 2,7 g de sal de fosfato de 2-amino-N-(4-hidroxibencilo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabencilo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida como un sólido blanco.

La Fig. 17 muestra el diagrama de XRPD de la sal fosfato.

5 La siguiente Tabla D define los picos correspondientes y sus valores 2Theta ("Ángulo") en detalle, junto con sus intensidades relativas (todos los valores 2Theta son +/- 0,2):

Tabla D:

Ángulo	Intensidad Rel.
21,7	100,0%
20,7	84,7%
16,2	78,4%
22,7	69,9%
11,9	69,5%
14,7	56,9%
19,2	55,2%
16,3	50,9%
20,4	48,0%
18,4	40,3%
19,5	36,5%
17,3	36,5%
12,4	35,3%
15,8	31,6%
18,5	27,9%
25,2	23,9%
24,3	21,7%
24,9	21,0%
23,6	20,1%
23,3	19,5%
27,6	15,4%
13,5	15,2%
6,8	15,0%
29,6	13,1%
7,4	9,8%

45 **I) La Modificación H_A de la sal de fumarato (F) anterior) muestra mejor solubilidad que la Modificación H_A de la forma libre en algunos tampones acuosos**

Parámetro	Modificación H _A de la forma libre		Modificación H _A de la sal de fumarato	
Solubilidad (a 25° C, equilibrio de 24 h, concentración objetivo = 2 mg/ml)				
Medio/pH medido	solubilidad (mg/ml)	pH	solubilidad (mg/ml)	pH
pH 1.0 HCl 1N/1.1	>2	1.03	>2	1,00
Tampón HCl de pH 2,0 2,1	>2	2,20	>2	2,09
tampón de acetato pH 4,7/4,8	>2	4.87	>2	4,68
tampón de fosfato pH 6,8/6,8	0,34	6,61	1.08	6,50
tampón de borato pH 9,0/8,6	<LOQ	8.45	0,03	8.05
Agua/7.2	0,07	9.04	>2	4.57
pH 2.0 SGF/2.0	>2	2,87	>2	2,43
pH 6,5 FaSSIF/6,5	0,47	6,47	1,69	6,09
pH 5,8 FeSSIF/5,9	1,69	5,92	>2	5,67
(LOQ = límite de cuantificación FaSSIF = Fluido intestinal simulado en ayunas FeSSIF = Fluido intestinal simulado en estado de alimentación SGF = Fluido gástrico simulado				

FeSSIF

Excipientes	Cantidad por 100 ml
Taurocolato de sodio [mg]	538,7
agua [mg]	3500
PCS lipoides E [mg]	155
Monooleato de glicerilo Rylo MG 19 PHARMA [mg]	178,3
Oleato de Na [mg]	24,4

FaSSIF

Excipientes	Cantidad por 100 ml
Taurocolato de sodio [mg]	161,4
agua [mg]	1000
PCS lipoides E [mg]	15,5
Tampón FaSSIF	Añadir hasta alcanzar el volumen final

Preparación de tampón de FaSSIF

Excipientes	Cantidad por 100 ml
NaCl [g]	0,401
Ácido maleico [g]	0,222

SGF

Excipiente	cantidad/volumen por 1 litro
NaCl	2 g
Triton X-100	1 g
HCl 0,1 M	100 ml

J) La sal de lactato, sal de ácido tartárico y sal de ácido málico del compuesto A pueden obtenerse mediante procesos análogos a los proporcionados anteriormente.

K) Pueden obtenerse **varios solvatos** a partir de muchas de las sales y formas de sal del compuesto A mencionadas anteriormente (no se muestran los detalles).

Donde se mencionan en los ejemplos anteriores, los datos de XRPD, TGA, DSC, FT-IR y DVS se han obtenido usando los métodos siguientes:

a) **Método TGA**

Instrumento TA Discovery, TA Discovery, New Castle, DE, USA
 Rango de temperatura de 30 a 300° C
 Velocidad de escaneo 10° C/min
 Flujo de nitrógeno 20 ml/min
 Masa de muestra ~2-10 mg

b) **Método DSC**

Descubrimiento de TA del instrumento
 Rango de temperatura de 30 a 250 o 300° C
 Velocidad de escaneo 10° C/min
 Flujo de nitrógeno 50 ml/min
 Masa de muestra ~2 mg

c) **Método de XRPD:** Todos los diagramas de XRPD se obtuvieron en el modo de reflexión.

(i) **Método 1 de XRPD (Fig. 3, 11, 17)**

Instrumento Bruker D8 Advance (Bruker, Bruchsals, Alemania)
 Detector LYNXEYE (modo 1D), ángulo abierto: 1.996°
 Radiación CuK α (0,15406 nm)
 Filtro de níquel monocromador

Potencia del generador de rayos X 40 kV, 40 mA
 Tamaño de paso, resolución 0,041 grados
 Rango de escaneo de 2° a 45° (valor 2 theta)
 Tiempo de escaneo 36 min
 Hendiduras primarias: tamaño de muestra fijo iluminado 5 mm, hendidura secundaria: 5 mm, soller axial: 2,5°

(ii) Método 2 de XRPD (Figura 7)

Instrumento Bruker D8 Advance
 Detector LYNXEYE (modo 1D), ángulo abierto: 1,996°
 Radiación CuK α (0,15406 nm)
 Filtro de níquel monocromador
 Potencia del generador de rayos X 40 kV, 40 mA
 Tamaño de paso, resolución 0,041 grados
 Rango de escaneo de 2° a 45° (valor 2 theta)
 Tiempo de escaneo 330 segundos
 Hendiduras primarias: tamaño de muestra fijo iluminado 5 mm, hendidura secundaria: 5 mm, soller axial: 2,5

Método 3 de XRPD (Figura 18, 19)

Instrumento Bruker D8 Advance XRPD con cámara Cryo-RH (Bruker, Bruchsal, Alemania)
 Detector VANTEC-1 (detector 1D)
 Radiación CuK α (0,15406 nm)
 Filtro de níquel monocromador
 Potencia del generador de rayos X 40 kV, 40 mA
 Tamaño de paso, resolución de 0,0165 grados
 Rango de escaneo de 2° a 45° (valor 2 theta)
 Tiempo de escaneo 17 min
 Hendiduras hendidura divergente: V12, hendidura antidisipación: 10,0 mm, hendidura del detector: 17,43 mm, hendidura soller primaria: 2,5°, hendidura soller secundaria: 2,5°

d) DVS

Ventaja del instrumento (sistemas de medición de superficies, Londres, Reino Unido)
 Masa de muestra ~10 mg
 Temperatura 25° C
 dm/dt 0,002%/min

e) FT-IR

Thermo Fisher Nicolet 6700 con reflectancia total atenuada (ATR), Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA

Ensayos bioquímicos (ejemplos 90 y 91)

Para todos los ensayos bioquímicos, las proteínas recombinantes humanas se expresaron y purificaron a partir de células de insectos transfectadas con baculovirus. Los constructos comprendían el dominio GS y el dominio quinasa de ALK2 de tipo salvaje (aa172-499), mutante ALK2 FOP (aa172-499 R206H), ALK3 (aa198-525), ALK5 (aa162-503) y ALK6 (aa168-495).

Ejemplo 90: Inhibición enzimática in vitro usando un ensayo de autofosforilación bioquímica (ensayo de actividad de quinasa ADPGlo basado en luminiscencia) - "ensayo ADPGlo"

Se configuró un panel de selectividad de quinasa que mide la autofosforilación usando el ensayo de quinasa ADP-Glo™ (Promega, V9101) para ALK2 de tipo salvaje (aa172-499) y ALK3 (aa198-525).

Los ensayos se realizaron en placas de ensayo de microtitulación de bajo volumen de 384 pocillos en un volumen de reacción final de 6 ul. Se generaron curvas de respuesta a la dosis incubando 10 nM de cada quinasa en Hepes 50 mM pH 7,5, Tween 20 al 0,02%, BSA al 0,02%, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 10 μm, β-glicerolfosfato 10 mM, MgCl₂ 1 mM, MnCl₂ 12 mM y 15 μm de ATP durante 60 min a 32° C en presencia o ausencia de compuesto diluido en DMSO. La cantidad de ADP generado es una medida de la actividad de la quinasa y se cuantifica usando el ensayo de quinasa ADP-Glo™ (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ADP se convierte en ATP añadiendo 3 ul de reactivo ADP-Glo™ e incubación a 32° C durante 60 min. Posteriormente, el ATP se convierte en una señal bioluminiscente mediante la adición de 6 ul de reactivos de ensayo de luciferasa (tampón de detección de quinasa + sustrato de detección de quinasa (Promega)) y luego se incubaba a 32° C durante 60 min. Para la medición

de la luminiscencia se usó un lector de múltiples etiquetas PHERAstar™ en un intervalo de medición de tiempo de 0,1 segundos (módulo óptico para mediciones de luminiscencia en el intervalo de longitud de onda de 230 nm a 750 nm). La señal luminiscente se correlaciona positivamente con la actividad de quinasa.

5 Las actividades específicas se muestran en la tabla siguiente.

Ej.	ALK2 ADPGlo IC₅₀ [μmol l⁻¹]	ALK3 ADPGlo IC₅₀ [μmol l⁻¹]
1	0.005	0.310

2	0.012	1.767
3	0.012	1.050
4	0.005	0.830

ES 2 902 521 T3

5	0.007	1.100
6	0.018	0.940
7	0.012	0.875
8	0.013	1.900
9	0.011	1.600
10	0.011	1.400
11	0.009	1.100
12	0.014	3.100
13	0.008	1.400
14	0.018	4.100
15	0.029	0.967
16	0.012	1.400
17	0.012	2.000
18	0.014	2.300
19	0.012	1.800
20	0.007	1.350
21	0.006	0.260
22	0.009	1.500
23	0.009	1.600
24	0.011	6.475
25	0.009	1.300
26	0.018	1.700
27	0.010	1.300
28	0.011	0.530
29	0.022	2.500
30	0.007	0.500
31	0.013	1.200
32	0.022	12.700
33	0.010	2.400
34	0.018	0.914

35	0.017	0.903
36	0.016	1.450
37	0.008	0.960
38	0.007	1.300
39	0.013	0.830
40	0.032	0.995
41	0.019	1.800
42	0.026	1.300
43	0.031	2.350
44	0.018	0.430
45	0.020	1.600
46	0.024	14.600
47	0.021	1.300
48	0.008	0.970
49	0.027	1.600
50	0.011	2.400
51	0.016	0.780
52	0.067	2.800
53	0.013	1.200
54	0.011	0.920
55	0.022	2.440
56	0.028	9.900
57	0.038	1.185
58	0.025	3.725
59	0.024	2.700
60	0.011	0.990
61	0.043	2.100
62	0.024	4.500
63	0.091	1.800
64	0.110	2.200

5	65	0.082	2.400	77	0.028	3.300
	66	0.015	1.200	78	0.037	8.300
	67	0.022	1.900	79	0.086	6.500
	68	0.034	8.000	80	0.058	1.800
10	69	0.041	3.100	81	0.150	15.100
	70	0.020	2.850	82	0.082	9.500
	71	0.022	2.900	83	0.100	15.100
15	72	0.046	9.900	84	2.400	21.900
	73	0.075	1.900	85	0.190	15.100
	74	0.064	13.200	86	0.110	8.200
20	75	0.011	1.800	87	0.880	15.100
	76	0.034	3.200	88	0.990	22.800
25						

Ejemplo 91: Inhibición enzimática in vitro usando un ensayo de fosforilación de péptidos bioquímicos - "Ensayo Caliper"

30 Se estableció un panel de selectividad de quinasa que mide la fosforilación del péptido del sustrato para ALK2 de tipo salvaje (aa172-499), mutante de ALK2 FOP (aa172-499 R206H), ALK1 (aa166-493), ALK5 (aa162-503) y ALK6 (aa168-495). La tecnología usada para el ensayo descrito se basa en la separación y cuantificación de sustrato y producto en un campo eléctrico. En el curso de la reacción de la quinasa, el sustrato peptídico es fosforilado por una quinasa. La transferencia de un residuo de fosfato también provoca la introducción de dos cargas negativas adicionales y, por tanto, un cambio en la carga neta del fosfopéptido en comparación con el péptido no fosforilado. Debido a esta diferencia de carga, los péptidos fosforilados y no fosforilados migran con diferentes velocidades en un campo eléctrico.

40 En el método aplicado, esta separación se realiza dentro de un chip que contiene un sistema capilar complejo para el análisis simultáneo de 12 muestras ("chip de 12 sorbedores", Caliper Technologies Corp., Mountain View, USA). Para permitir la detección y cuantificación de los péptidos en el sistema capilar, los péptidos llevan un marcador fluorescente (fluoresceína). Con este marcador pueden cuantificarse los péptidos por intensidad de fluorescencia a través del láser de los instrumentos y el sistema de detección (LC3000, Caliper Life Sciences).

45 Los ensayos se realizaron en placas de ensayo de microtitulación de bajo volumen de 384 pocillos en un volumen de reacción final de 9 ul. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron incubando 10 nM de cada quinasa junto con 2 µm del péptido sustrato marcado con fluorescencia 5-Fluo-Ahx-KKYQAEEN-T-YDEYENKK-amid (solución madre 10 mM en DMSO) en Hepes 50 mM pH 7,5, Tween 20 al 0,02%, BSA al 0,02%, DTT 1 mM, 10 µm de Na₃VO₄, β-glicerolfosfato 10 mM, MgCl₂ 1 mM, MnCl₂ 12 mM (ALK1 y ALK6 7 mM) y ATP 15 µm durante 60 min a 30° C en presencia o ausencia del compuesto diluido en DMSO.

50 La reacción de quinasa se terminó añadiendo 15 ul de tampón STOP (HEPES 100 mM pH 7,5, DMSO al 5%, reactivo de recubrimiento Caliper al 0,1%, EDTA 10 mM y Brij35 al 0,015%).

55 Las placas con reacciones de quinasa terminadas se transfirieron a la estación de trabajo Caliper LC3000 (Caliper Technologies Corp., Mountain View, USA) para su lectura. La cantidad relativa de péptido fosforilado r, se calculó usando las alturas del pico del sustrato, s, y el pico del producto, p: $r = p/(p + s)$.

Las actividades específicas se muestran en la tabla siguiente.

Ejemplo	ALK2 EPK (IC ₅₀ [µmol.l ⁻¹])	ALK2 FOP EPK (IC ₅₀ [µmol.l ⁻¹])	ALK1 EPK (IC ₅₀ [µmol.l ⁻¹])	ALK5 EPK (IC ₅₀ [µmol.l ⁻¹])	ALK6 EPK (IC ₅₀ [µmol.l ⁻¹])
1	0,009	0,008	0,075	0,560	0,740
2	0,011	0,011	0,093	2,167	2,500
3	0,011	0,015	0,136	2,133	1,733

ES 2 902 521 T3

(continuación)

Ejemplo	ALK2 EPK (IC ₅₀ [μmol.l ⁻¹])	ALK2 FOP EPK (IC ₅₀ [μmol.l ⁻¹])	ALK1 EPK (IC ₅₀ [μmol.l ⁻¹])	ALK5 EPK (IC ₅₀ [μmol.l ⁻¹])	ALK6 EPK (IC ₅₀ [μmol.l ⁻¹])	
5	4	0,013	0,007	0,175	2,450	1,850
	5	0,010	0,011	0,081	2,200	2,500
	6	0,015	0,028	0,220	10,000	5,200
	7	0,012	0,008	0,195	5,450	2,400
10	8	0,012	0,022	0,220	4,000	5,000
	9	0,011	0,014	0,127	3,133	3,133
	10	0,011	0,013	0,089	2,600	2,500
	11	0,012	0,012	0,150	2,400	3,900
15	12	0,012	0,021	0,160	1,900	2,400
	13	0,013	0,016	0,140	3,100	3,000
	14	0,016	0,030	0,710	10,000	10,000
	15	0,020	0,029	0,370	3,767	2,233
20	16	0,015	0,018	0,240	9,900	5,000
	17	0,014	0,014	0,110	1,600	2,400
	18	0,015	0,025	0,200	2,700	2,100
	19	0,018	0,014	0,105	1,850	2,250
25	20	0,017	0,011	0,130	3,800	3,950
	21	0,019	0,010	0,055	0,900	1,000
	22	0,016	0,014	0,250	2,500	3,200
	23	0,018	0,019	0,250	2,700	2,400
	24	0,016	0,021	0,543	6,800	7,300
30	25	0,018	0,011	0,130	1,400	3,000
	26	0,018	0,024	0,230	4,300	2,500
	27	0,018	0,014	0,135	1,300	1,600
	28	0,018	0,017	0,250	9,400	3,300
35	29	0,020	0,039	0,280	4,000	4,000
	30	0,022	0,014	0,210	4,000	2,800
	31	0,020	0,017	0,230	3,500	4,500
	32	0,020	0,027	0,743	3,200	3,300
40	33	0,020	0,014	0,220	1,800	2,000
	34	0,023	0,021	0,323	6,280	3,300
	35	0,021	0,018	0,283	5,725	4,500
	36	0,023	0,024	0,295	10,000	7,200
45	37	0,027	0,008	0,100	1,100	1,700
	38	0,028	0,007	0,160	1,500	2,600
	39	0,024	0,019	0,190	1,600	2,000
	40	0,029	0,049	0,410	3,900	2,850
50	41	0,023	0,027	0,310	6,700	6,900
	42	0,029	0,036	0,540	4,767	4,100
	43	0,025	0,026	0,765	3,500	11,050
	44	0,024	0,025	0,170	3,200	2,000
	45	0,025	0,027	0,750	2,700	4,800
55	46	0,025	0,029	1,200	10,000	10,000
	47	0,025	0,027	0,290	4,700	3,500
	48	0,034	0,011	0,120	5,300	4,400
	49	0,027	0,033	0,590	3,400	8,800
60	50	0,037	0,014	0,500	6,400	5,100
	51	0,031	0,018	0,120	1,400	1,700
	52	0,031	0,056	0,970	8,600	20,200
	53	0,032	0,020	0,190	2,000	2,500

65

(continuación)

Ejemplo	ALK2 EPK (IC ₅₀ [μmol.l ⁻¹])	ALK2 FOP EPK (IC ₅₀ [μmol.l ⁻¹])	ALK1 EPK (IC ₅₀ [μmol.l ⁻¹])	ALK5 EPK (IC ₅₀ [μmol.l ⁻¹])	ALK6 EPK (IC ₅₀ [μmol.l ⁻¹])	
5	54	0,033	0,018	0,140	5,300	3,500
	55	0,030	0,033	0,627	5,033	2,900
	56	0,030	0,038	0,930	5,800	10,000
	57	0,035	0,051	0,485	4,400	3,200
10	58	0,032	0,032	0,663	7,550	8,400
	59	0,033	0,038	0,770	9,100	7,700
	60	0,042	0,019	0,170	6,300	6,300
	61	0,035	0,046	0,940	7,200	20,200
15	62	0,036	0,043	0,840	8,800	10,000
	63	0,057	0,140	0,940	6,700	3,500
	64	0,063	0,160	1,000	7,500	3,800
	65	0,044	0,034	0,580	1,700	10,000
20	66	0,056	0,026	0,190	10,000	6,200
	67	0,050	0,034	0,180	10,000	8,700
	68	0,049	0,067	2,500	10,000	10,000
	69	0,052	0,042	1,100	5,200	9,000
	70	0,068	0,037	0,305	9,400	8,750
25	71	0,065	0,032	0,490	3,000	5,800
	72	0,061	0,068	2,950	10,000	10,000
	73	0,061	0,091	0,640	6,900	4,000
	74	0,070	0,092	2,500	10,000	10,000
30	75	0,140	0,018	0,210	4,600	7,700
	76	0,079	0,055	0,370	9,400	8,400
	77	0,080	0,059	0,320	10,000	8,600
	78	0,109	0,043	0,310	7,800	10,000
35	79	0,087	0,053	0,890	4,100	10,000
	80	0,087	0,087	0,680	6,600	4,600
	81	0,110	0,150	3,000	10,000	10,000
	82	0,117	0,091	1,600	10,000	10,000
40	83	0,145	0,180	5,600	10,000	10,000
	84	0,350	1,800	20,200	20,200	20,200
	85	0,170	0,210	9,800	10,000	10,000
	86	0,205	0,190	2,300	10,000	10,000
45	87	0,630	0,900	10,000	10,000	10,000
	88	0,810	0,950	20,200	20,200	20,200

Ejemplo 92: Ensayo del gen indicador de señalización de BMP

50 Se generó una línea celular de carcinoma hepatocelular de hígado humano (HuH7) transfectada de manera estable con un plásmido indicador que consiste del elemento de respuesta de BMP (BRE) del promotor Id1 fusionado a un gen indicador de luciferasa mediante transducción lentiviral.

55 Las células se mantuvieron en DMEM (GIBCO # 41965 con alto contenido de glucosa más L-glutamina), FCS al 10% (Amimed N° 2-01F10-I), Pen/Strp al 1% (Amimed N° 4-01F00) y 5ug/ml de blasticidina (InvivoGen N° ant-bl-1) a 37° C, 5% de CO₂. Los ensayos se realizaron en placas de microtitulación de poliestireno de fondo plano de 384 pocillos (cultivo celular tratado) con tapa estéril. Las células se privaron de alimento mediante intercambio de medio en medio libre de blasticidina y FCS 16 h antes del ensayo. Antes del ensayo, las células se separaron del matraz de reserva usando tripsina/EDTA y se contaron. Se preparó una suspensión celular en el mismo medio sin blasticidina y FCS. Se añadieron 2 x 10⁴ células en un volumen total de 40 ul a cada pocillo de una placa que ya contenía diluciones en serie de cada compuesto en DMSO (concentración final de DMSO del 0,5%). Las células y el compuesto se incuban durante 1 hora a 37° C, 5% de CO₂ antes de la estimulación con 5 ul/pocillo BMP6 recombinante (R&D Systems N° 507-BP/CF) a una concentración final de 100 ng/ml. Las placas de ensayo se incuban durante otras 5 horas a 37° C, 5% de CO₂ antes de que se midiesen los niveles de luciferasa.

65

La cantidad de luciferasa expresada se cuantifica usando el sistema de ensayo de luciferasa Steady-Glo® (Promega N° E2520). Se añaden 5 ul del Reactivo Steady-Glo® a cada pocillo, las muestras se mezclaron agitando vigorosamente la placa antes de medir la luminiscencia en un lector de múltiples marcadores PHERAstar™ durante 1 segundo/pocillo (módulo óptico para mediciones de luminiscencia en el intervalo de longitud de onda de 230 nm a de 750 nm).

En la tabla siguiente se describen actividades adicionales específicas de los compuestos de la invención.

Ej.	MSD BMP RGA IC ₅₀ [$\mu\text{mol l}^{-1}$]		
1	0.076	26	0.110
2	0.021	27	0.059
3	0.062	28	0.017
4	0.108	29	0.685
5	0.120	30	0.068
6	0.870	31	0.115
7	0.051	32	0.093
8	0.069	33	0.026
9	0.043	34	0.049
10	0.061	35	0.073
11	0.051	36	0.043
12	0.125	37	0.037
13	0.078	38	0.058
14	0.205	39	0.078
15	0.074	40	0.075
16	0.079	41	0.158
17	0.150	42	0.235
18	2.000	43	0.130
19	0.021	44	0.365
20	0.040	45	0.365
21	0.035	46	0.120
22	0.041	47	0.130
23	0.023	48	0.360
24	0.081	49	0.790
25	0.035	50	0.825
		51	0.064

5	52	0.340	71	0.086
	53	0.050	72	0.190
	54	0.395	73	0.130
	55	0.543	74	0.550
10	56	0.285	75	0.330
	57	0.144	76	2.300
	58	0.143	77	1.300
15	59	0.405	78	0.220
	60	0.084	79	2.700
20	61	2.300	80	0.058
	62	0.134	81	1.250
	63	0.390	82	0.056
25	64	0.380	83	0.360
	65	0.415	84	9.500
30	66	0.910	85	0.860
	67	1.165	86	1.080
35	68	0.950	87	3.550
	69	1.105	88	9.300
40	70	0.513		

Ejemplo 93: Eficacia in vivo en un modelo de ratón de FOP (fibrodisplasia osificante progresiva) pediátrico

La expresión heterocigótica ubicua de la FOP que provoca el mutante *Alk2 R206H* del receptor de BMP tipo I en ratones da como resultado letalidad perinatal (Chakkalakal *et al.*, 2012).

Para estudiar el papel posnatal de *Alk2 (R206H)* en el organismo juvenil como un modelo de ratón preclínico para FOP, se requiere un ratón mutante inducible *Alk2 (R206H)* (Prof. D. Goldhamer, UConn, ASBMR abstract, 2013) con un casete de parada floxed insertado en sentido ascendente del exón mutante, que hace que la expresión del alelo mutante Cre-recombinasa sea dependiente. Se cruzaron con ratones *Rosa26-CreERT2*, lo que permitió la expresión heterocigótica definida temporal y espacialmente de *Alk2 (R206H)*.

Aquí, se usaron ratones heterocigotos ubicuos *Alk2 (R206H)* inducibles con la tecnología CreER-loxP inducible por tamoxifeno (tam). La inducción con éxito de la expresión de *Alk2 (R206H)* se consigue tras la administración de tamoxifeno a ratones *Alk2 (R206H); Rosa26-CreERT2* macho y hembra de 1 semana de edad.

Los brotes de FOP se inducen a través de una lesión muscular profunda mediante una inyección intramuscular (im.) local de cardiotoxina (CTX) e inyección im concomitante de un adenovirus para generar un brote de FOP local dependiente de *Alk2 (R206H)*. CTX induce lesión en el músculo esquelético a través de la inhibición de la Ca/Mg-ATPasa en la membrana plasmática y la inducción de la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico.

Al comienzo del experimento y posteriormente a diario, se midió el peso corporal de *Alk2 (R206H); Rosa26-CreERT2* machos y hembras de 1 semana de edad. Todas las crías fueron tratadas una vez al día por vía subcutánea (sc.) con 20 mg/kg de tamoxifeno (base libre de tamoxifeno (Sigma T5648), disuelto en etanol absoluto al 10%, aceite de girasol al 90% (Sigma S5007) a 8 mg/ml) a partir de 1 semana de edad durante 10 días.

En el tercer día de la inyección de tamoxifeno, todas las crías fueron sometidas a lesión muscular local mediante una única inyección intramuscular de 100 μ l de adenovirus + cardiotoxina (CTX) en el músculo gastrocnemio de la pata trasera derecha, teniendo cuidado de no inyectar en ningún vaso sanguíneo y de no inyectar tocar los huesos con la aguja. Para ello, se mezclaron 90 μ l de adenovirus (Ad-GFP-2A-iCre, N^o de cat. 1772, Vector Biolabs; título: 1×10^{10} PFU (unidades formadoras de placa)/ml) con 10 μ l de una solución madre de cardiotoxina de 100 μ g (preparada a partir de Cardiotoxina, N^o de cat. L8102, Latoxan o Cardiotoxina, N^o de cat. C9759, Sigma, usando solución salina estéril). Los animales se anestesiaron mediante inhalación de isoflurano a dosis bajas, se afeitó la pata trasera derecha y se desinfectó la piel con betaseptic antes de la inyección intramuscular, que se realizó lenta y cuidadosamente con una jeringuilla de insulina.

El tratamiento oral b.i.d. terapéutico de ratones heterocigotos *Alk2 (R206H)* se inició 3 días después de la lesión muscular con 2, 5, 10 y 25 mg/kg de compuesto A (compuesto del ejemplo 34 = 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida) o el vehículo correspondiente durante 6 semanas. Se evaluó la osificación heterotópica cada dos semanas mediante radiografía de cuerpo entero y de las patas traseras (dispositivo Faxitron) e imagenología de micro tomografía computarizada (μ CT) *in vivo* comenzando 2 semanas después de la aplicación de Ad/CTX en todos los ratones.

En la necropsia, se recogieron las patas traseras derechas para imagenología de micro-TC *ex vivo* para determinar la extensión total de la HO. Toda la pata trasera derecha con el músculo adherido se diseccionó lo más rápido posible y se transfirió a etanol al 70% a 4^o C. Después de 24 h, las muestras se transfirieron a etanol fresco al 70% para imagenología de μ CT de alta resolución usando el dispositivo μ CT40 de Scanco Medical (tamaño de voxel: 16 μ m, tiempo de integración: 250 ms, resolución media, 55 E (kVp), 145 μ A, modo: rotación continua de haz cónico, umbral 275, Filtro Gauss: Sigma 0.7, Soporte 1). Se determinó el volumen óseo total (mm³) del hueso ectópico en la pata trasera. Los resultados se muestran en la Fig. 1. La figura muestra que el compuesto A (compuesto del ejemplo 34) suprime el volumen del hueso de la pata trasera derecha *ex vivo*.

Para investigar el efecto del compuesto A (compuesto del ejemplo 34) sobre la progresión de la osificación heterotópica después del inicio del proceso, se inyectaron de manera similar a ratones heterocigotos *Alk2 (R206H)* 100 μ l de adenovirus + cardiotoxina (CTX), pero se les permitió desarrollar hueso heterotópico durante 2,5 semanas. Tras la confirmación de la formación de HO después de 2 semanas, las crías se asignaron aleatoriamente en función de la presencia de HO, los antecedentes genéticos y el sexo. El tratamiento se inició 2,5 semanas después de la lesión con vehículo o 10 mg/kg b.i.d. de compuesto A y se continuó durante 6 semanas. Se evaluó la osificación heterotópica cada dos semanas mediante radiografía de cuerpo entero y de las patas traseras (dispositivo Faxitron) e imagenología de micro tomografía computarizada (μ CT) *in vivo* comenzando 2 semanas después de la aplicación de Ad/CTX en todos los ratones.

En la necropsia, se recogieron las patas traseras derechas para imagenología de micro-TC *ex vivo* para determinar la extensión total de HO. Toda la pata trasera derecha con el músculo adherido se diseccionó lo más rápido posible y se transfirió a etanol al 70% a 4^o C. Después de 24 h, las muestras se transfirieron a etanol fresco al 70% para imagenología de μ CT de alta resolución usando el dispositivo μ CT40 de Scanco Medical (tamaño de voxel: 16 μ m, tiempo de integración: 250 ms, resolución media, 55 E (kVp), 145 μ A, modo: rotación continua de haz cónico, umbral 275, Filtro Gauss: Sigma 0.7, Soporte 1). Se determinó el volumen óseo total (mm³) del hueso ectópico en la pata trasera. Los resultados se muestran en la Fig. 2. Los resultados muestran que el compuesto A (compuesto del ejemplo 34) previene la progresión del volumen óseo de la pata trasera derecha *ex vivo*.

Los resultados mostrados en las Figuras 1 y 2 muestran que un compuesto de la invención (compuesto A) suprime la osificación heterotópica cuando se dosifica temprano después de la lesión muscular y previene la progresión adicional de la osificación heterotópica en crías de ratón *ALK2 (R206H)*, cuando se dosifica después de que ya haya comenzado la osificación heterotópica.

Ejemplo 94: Osificación heterotópica inducida por tenotomía del punto medio de Aquiles en ratas

Para probar si los compuestos de la invención son capaces de prevenir la osificación heterotópica (HO) del tejido blando inducida por trauma, puede usarse la eficacia terapéutica en un modelo de rata de tenotomía unilateral del punto medio de Aquiles (Rooney et al., Matrix 12: 274- 281, 1992). Con este fin, se secciona completamente el tendón de Aquiles izquierdo de ratas Wistar hembra de 8 semanas de edad (peso corporal entre 190-265 g) usando un bisturí estéril (número de cuchilla 11) bajo narcosis por inhalación de isoflurano con tratamiento analgésico concomitante aplicando 0,03 mg/kg de buprenorfina durante 48 horas cada 10-12 h por vía subcutánea. Se administra un tratamiento oral preventivo con un compuesto de la invención (10 mg/kg q.d.) o vehículo (carboximetilcelulosa sódica: agua: Tween 80, 0,5:99:0,5) durante 10 semanas a partir del día de la cirugía (n = 11-12 ratas por grupo). Las ratas se alojan individualmente durante 3-4 días después de la cirugía y posteriormente se alojan en grupos de dos animales por jaula a 25^o C con un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 h y se alimentaron con una dieta estándar para roedores que contenía un 18,2% de proteína y un 3,0% de grasa con un contenido energético de 15,8 MJ/kg (3890, Provimi Kliba SA) con alimento y agua proporcionado a voluntad. La eficacia del

tratamiento se evalúa longitudinalmente tomando radiografías de la pierna distal operada (sistema Faxitron LX-60) a las 4 y 10 semanas posteriores a la tenotomía. El volumen óseo heterotópico se cuantifica *in vivo* mediante microtomografía computarizada (micro-CT) bajo narcosis por inhalación de isoflurano (instrumento vivaCT40, Scanco Medical AG; resolución de 17,5 μm) a las 6 y 9 semanas después de la cirugía.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto que es 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto que es 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 3. Un compuesto que es 2-amino-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)nicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- 6.. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición de la actividad del receptor de ALK-2 en un sujeto con necesidad de ello.
- 25 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la osificación heterotópica en un sujeto con necesidad de ello.
- 30 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la fibrodisplasia osificante progresiva en un sujeto con necesidad de ello.

Volumen del hueso de la pata trasera derecha

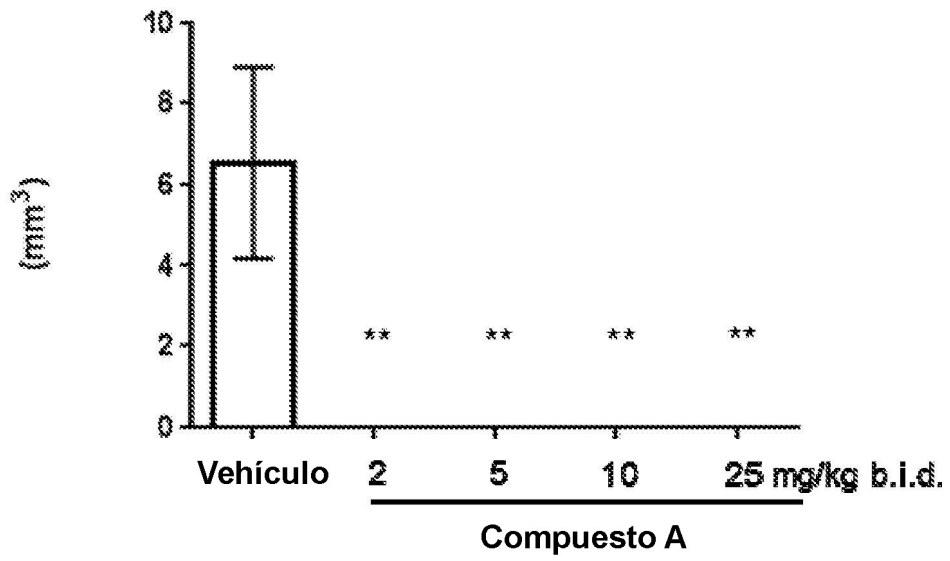


Figura 1

Volumen del hueso de la pata trasera derecha

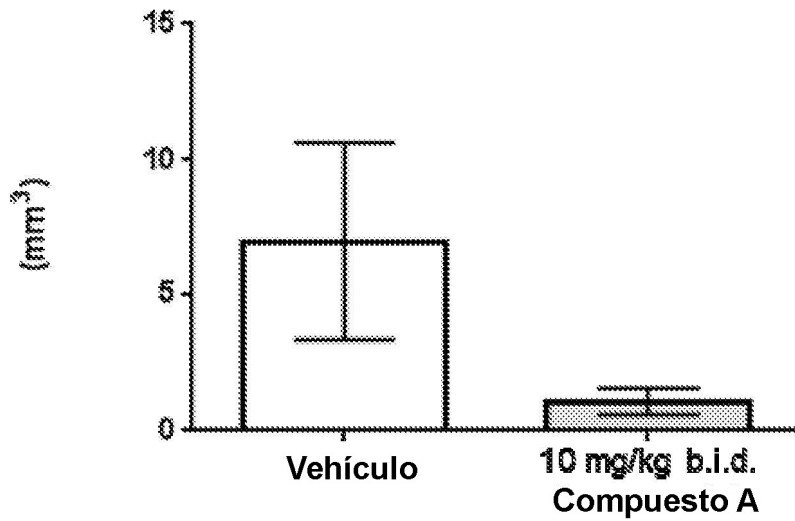


Figura 2

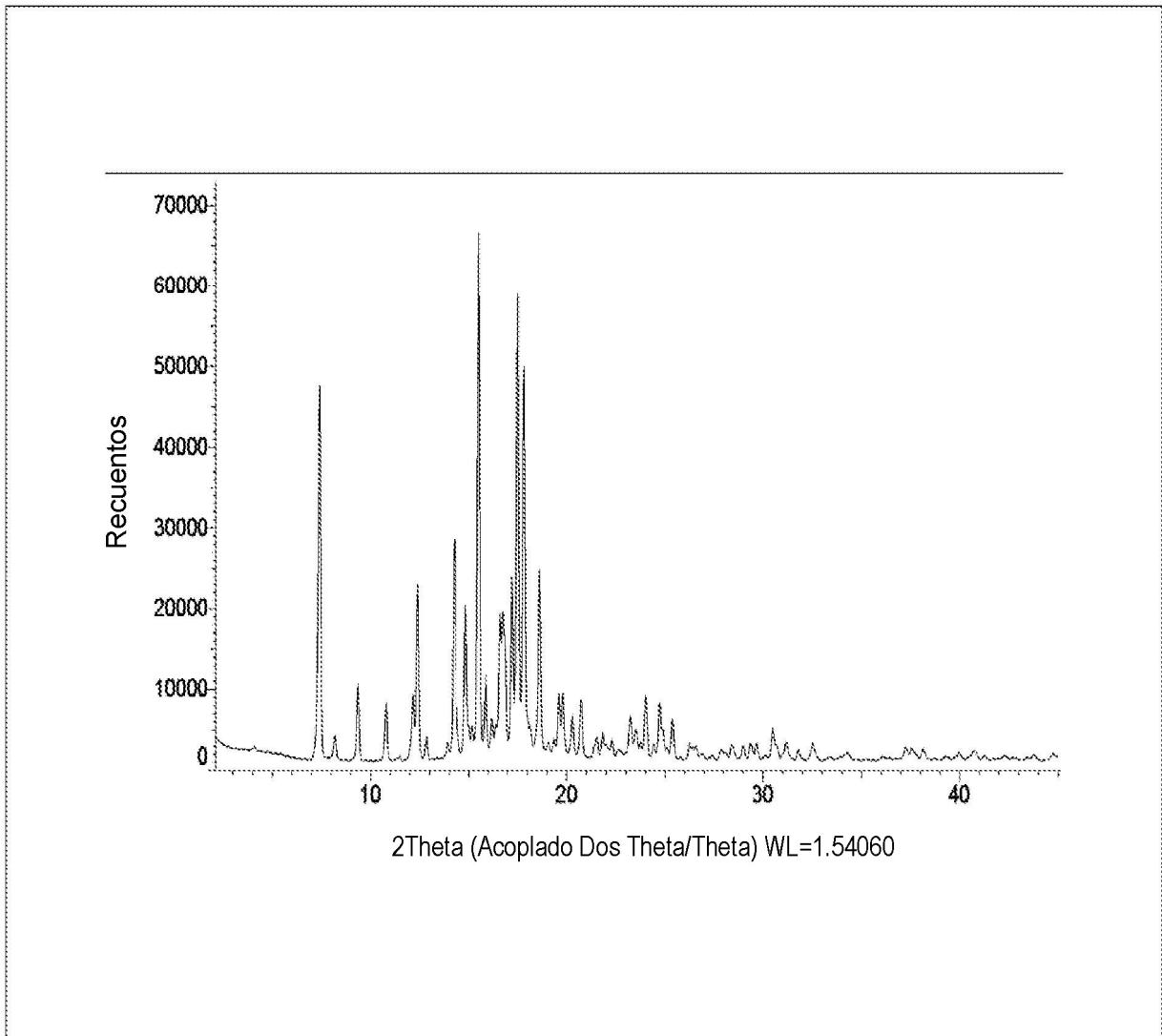


Figura 3

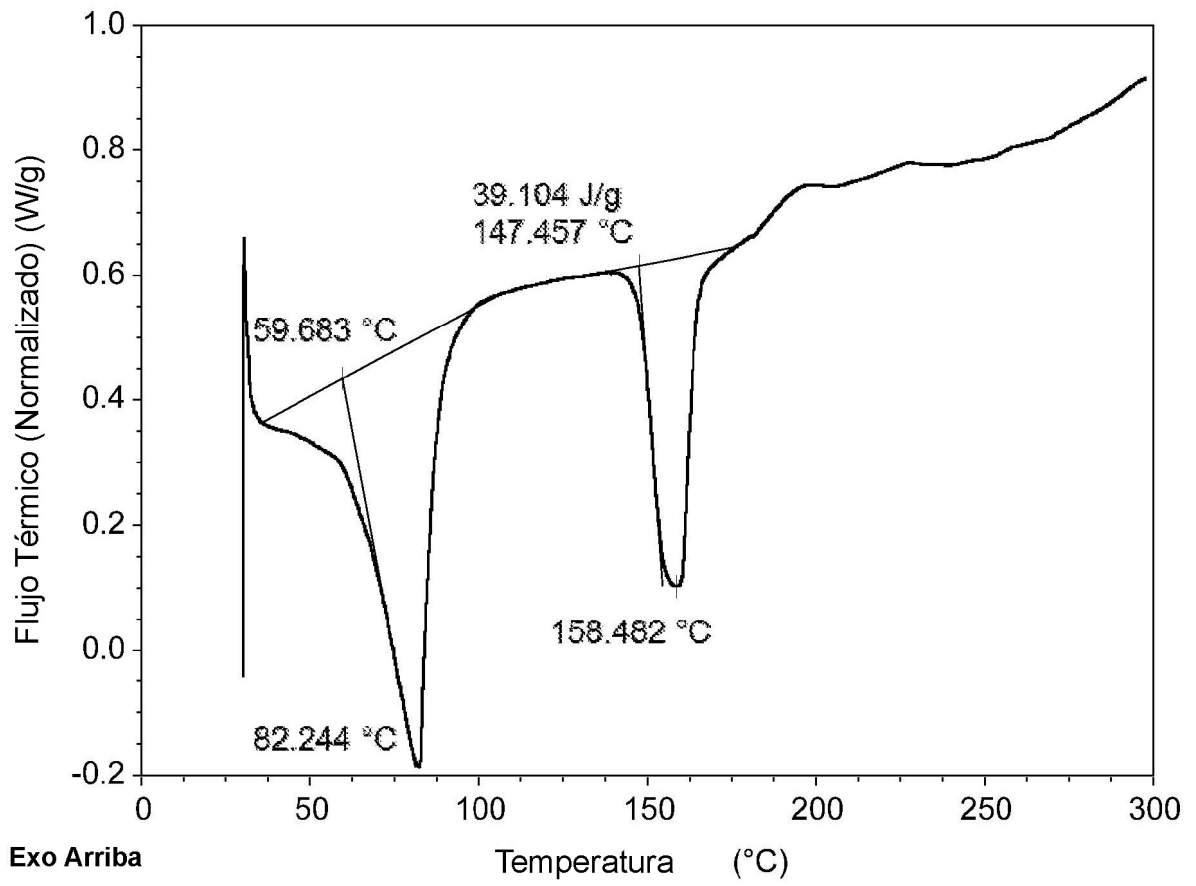


Figura 4

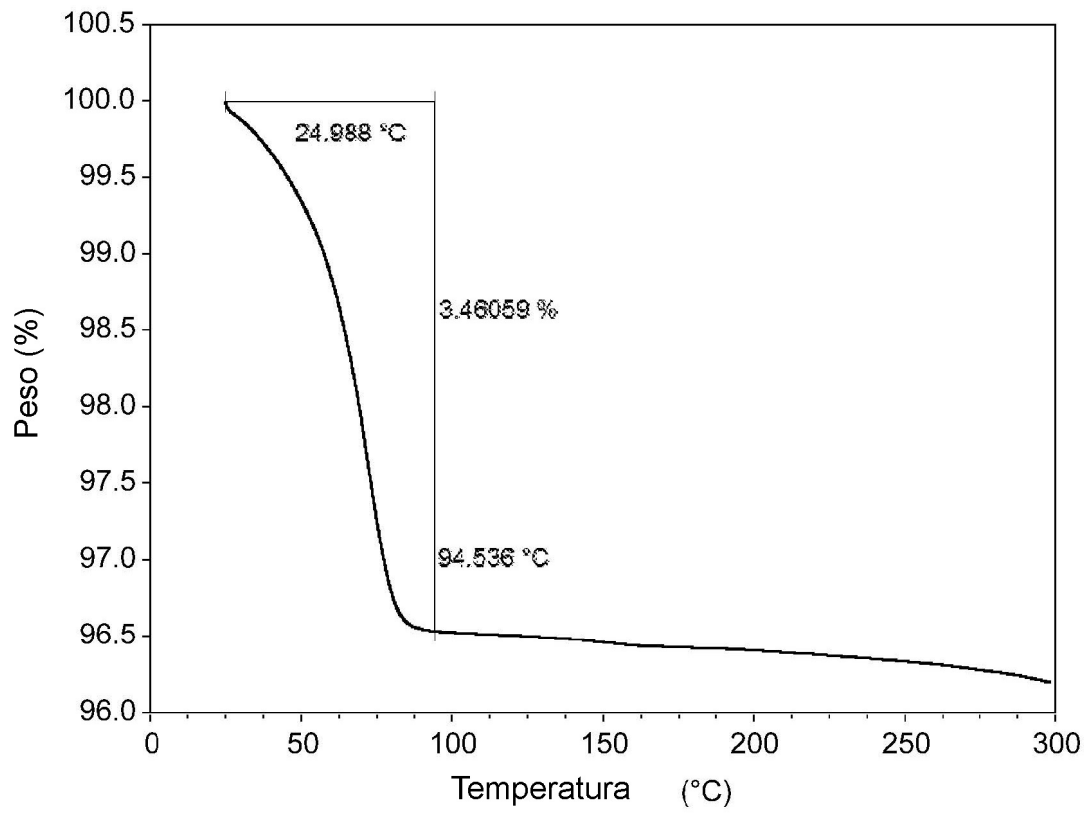


Figura 5

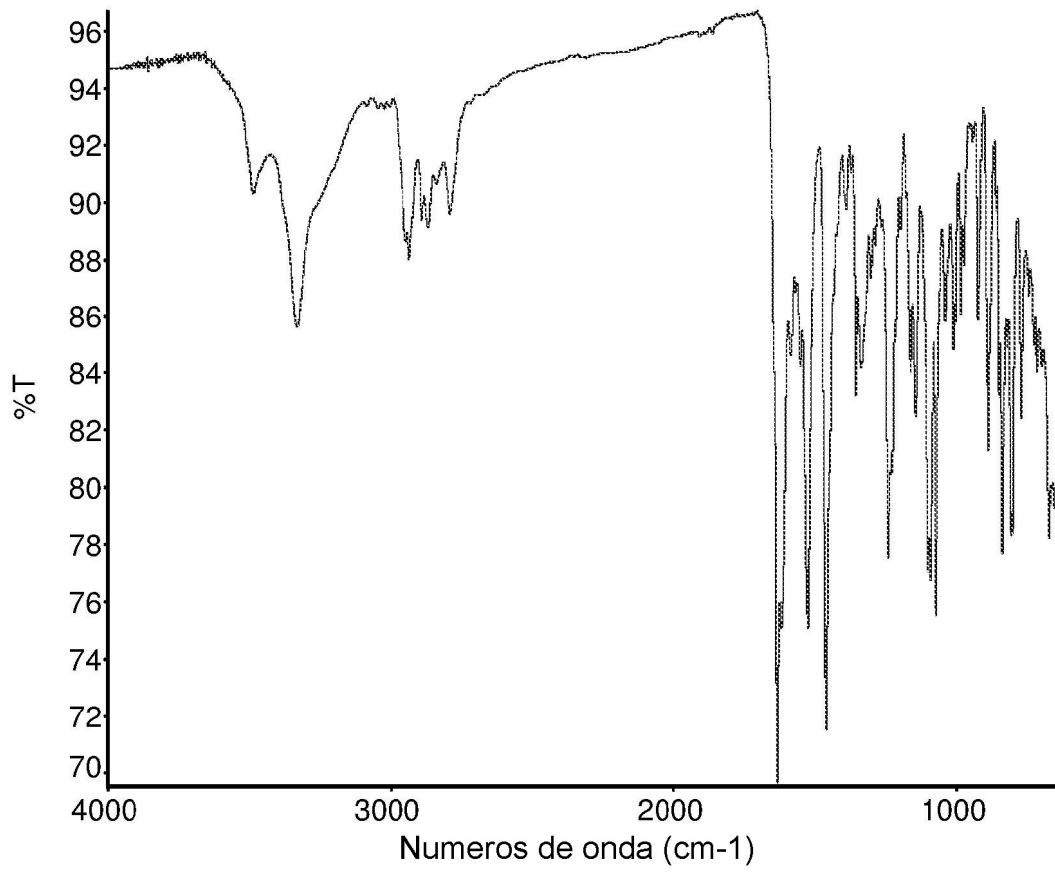


Figura 6

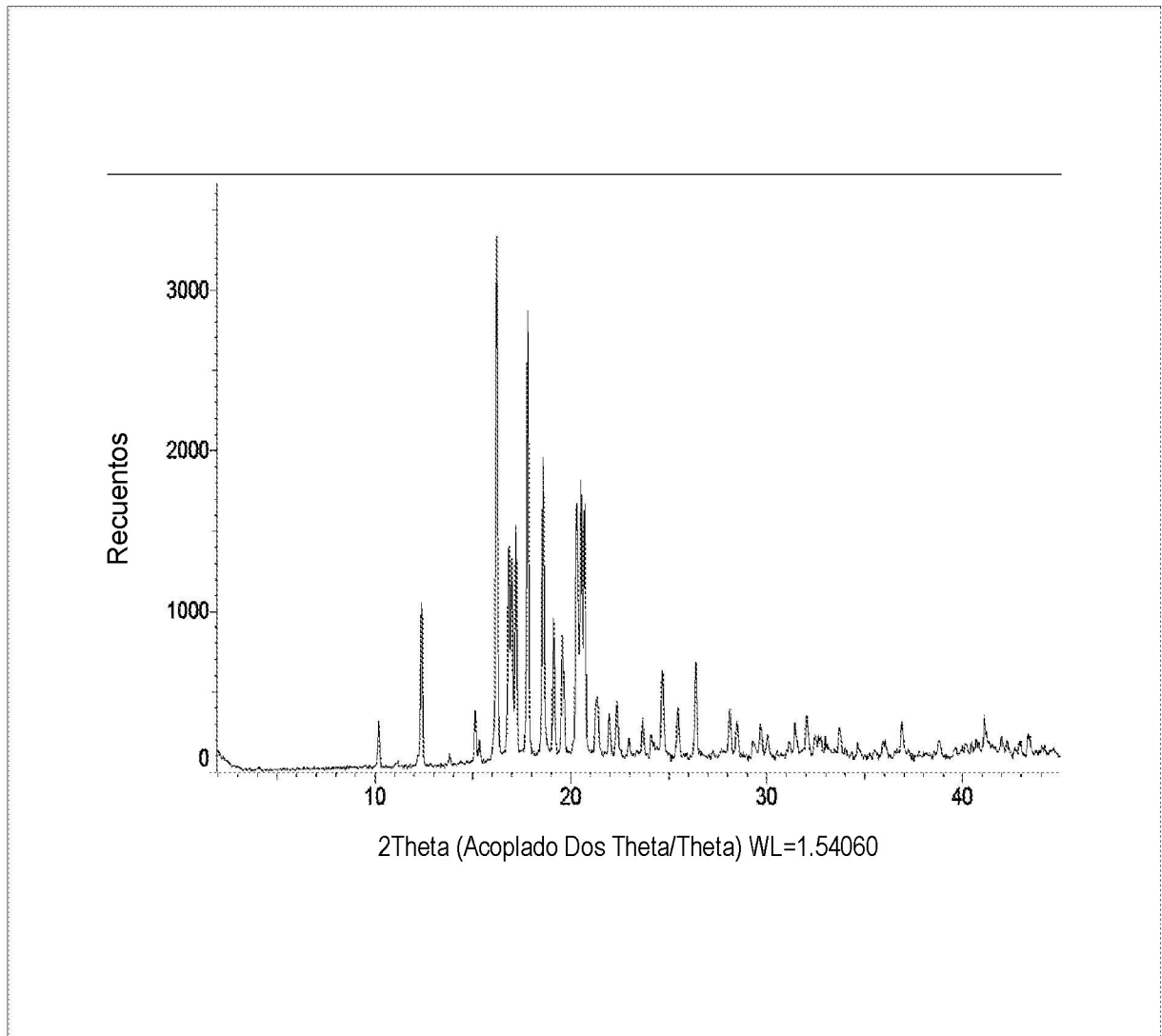


Figura 7

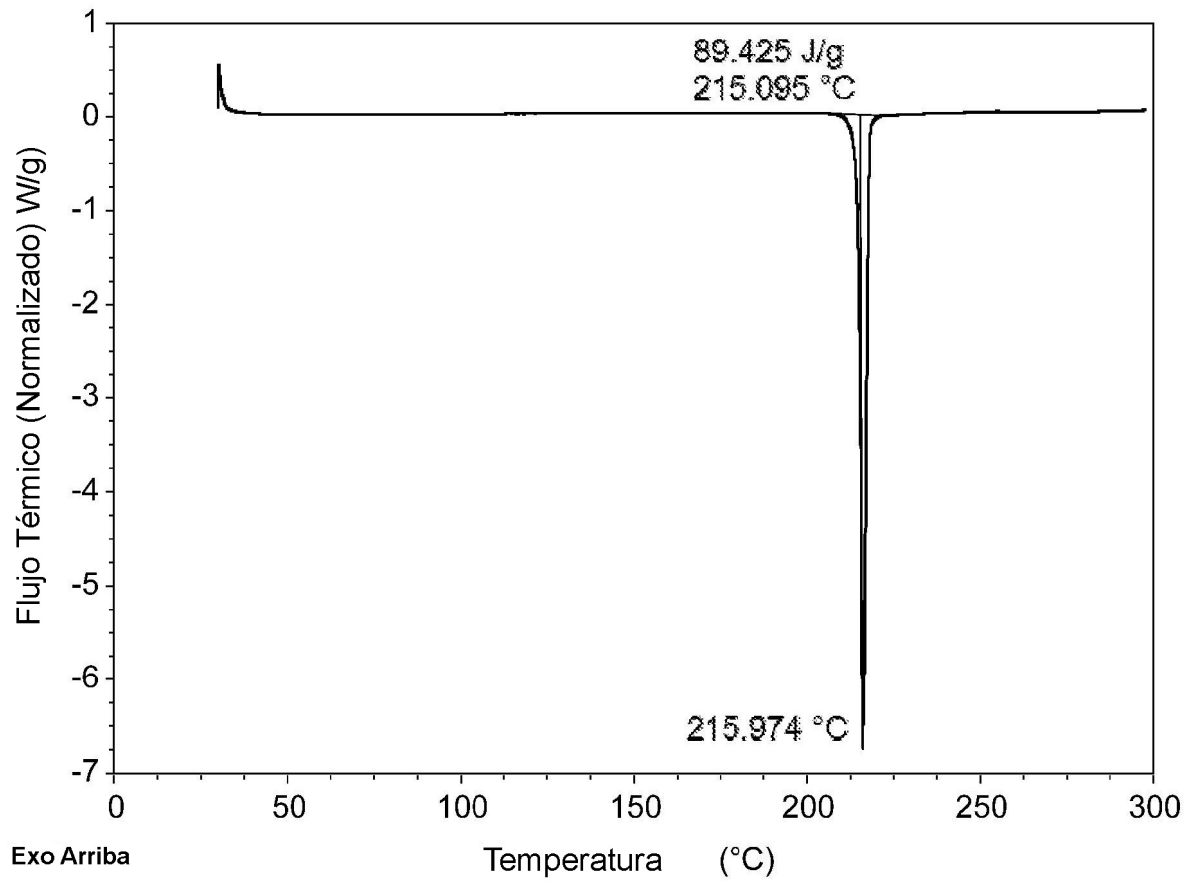


Figura 8

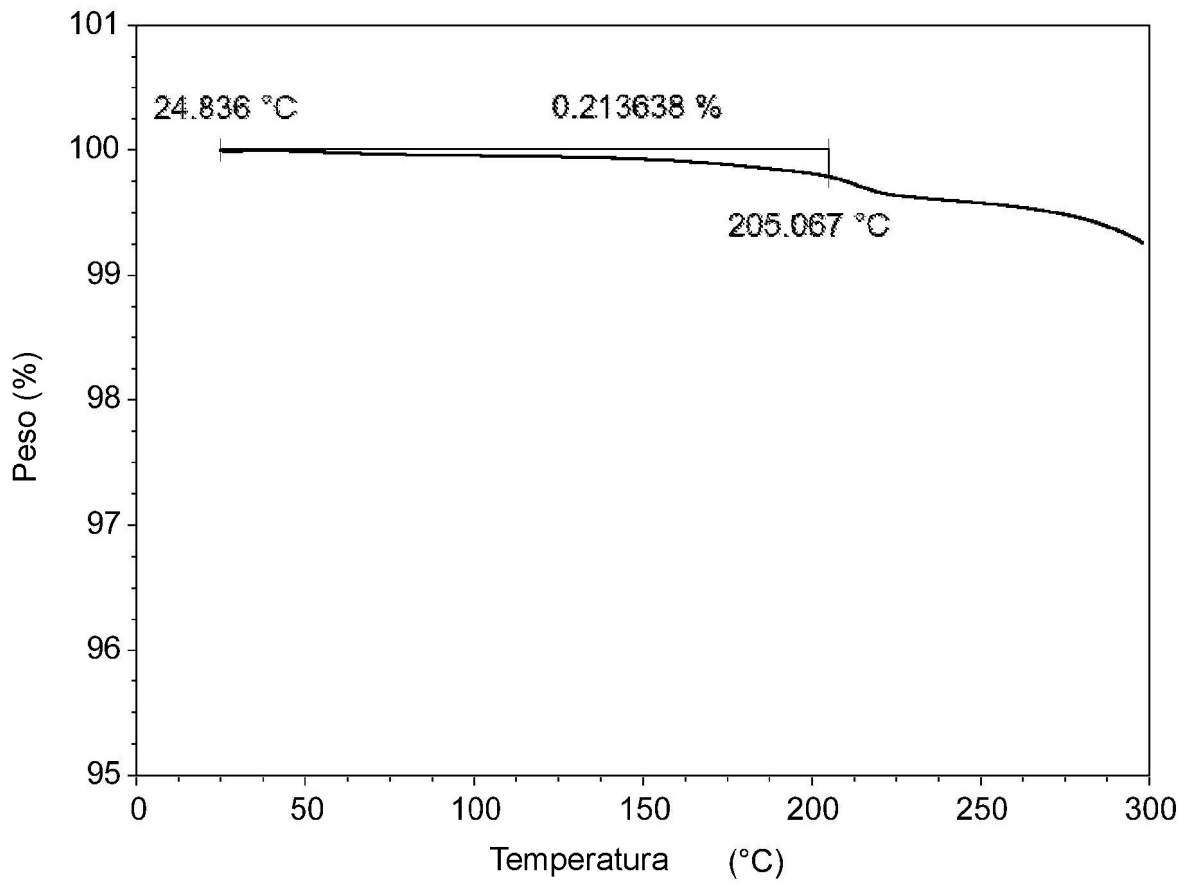


Figura 9

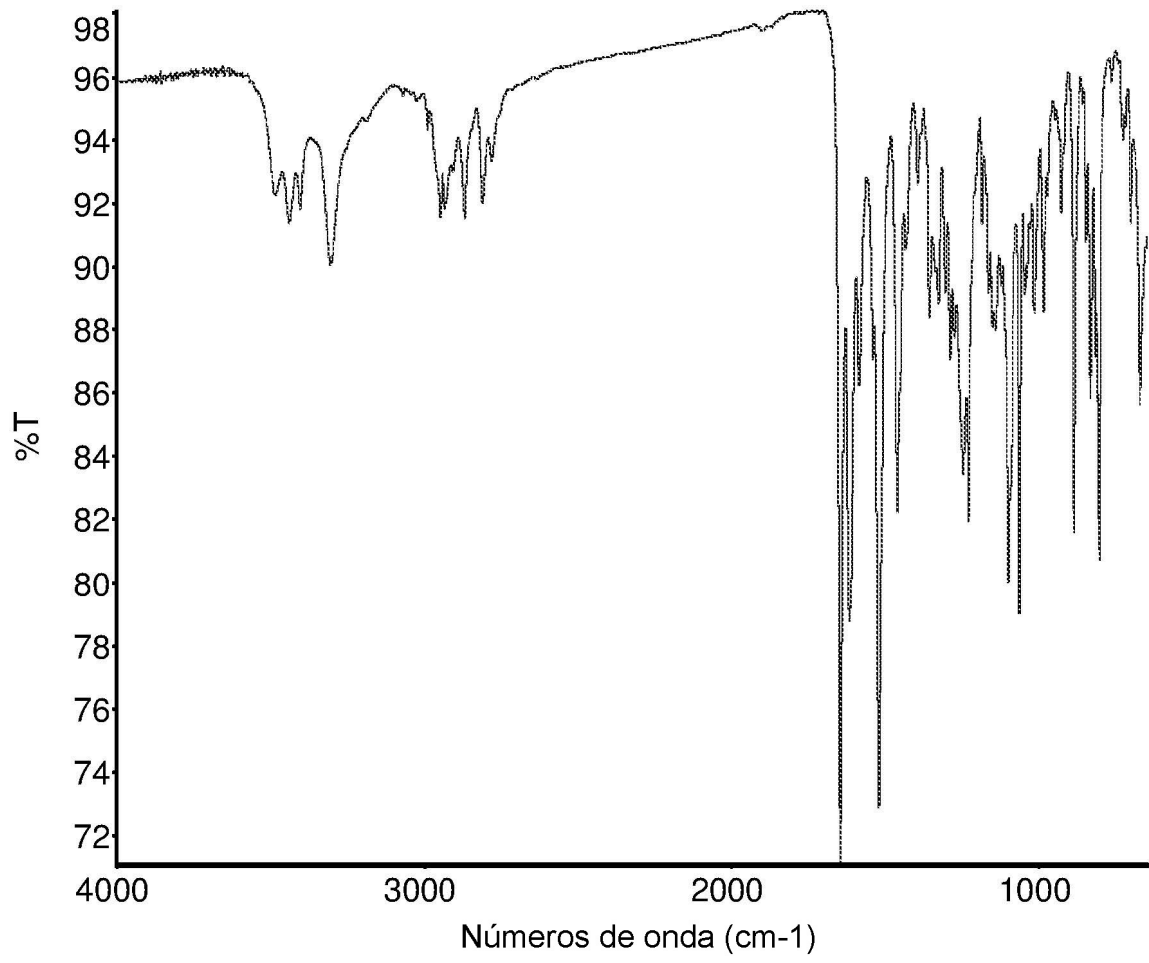


Figura 10

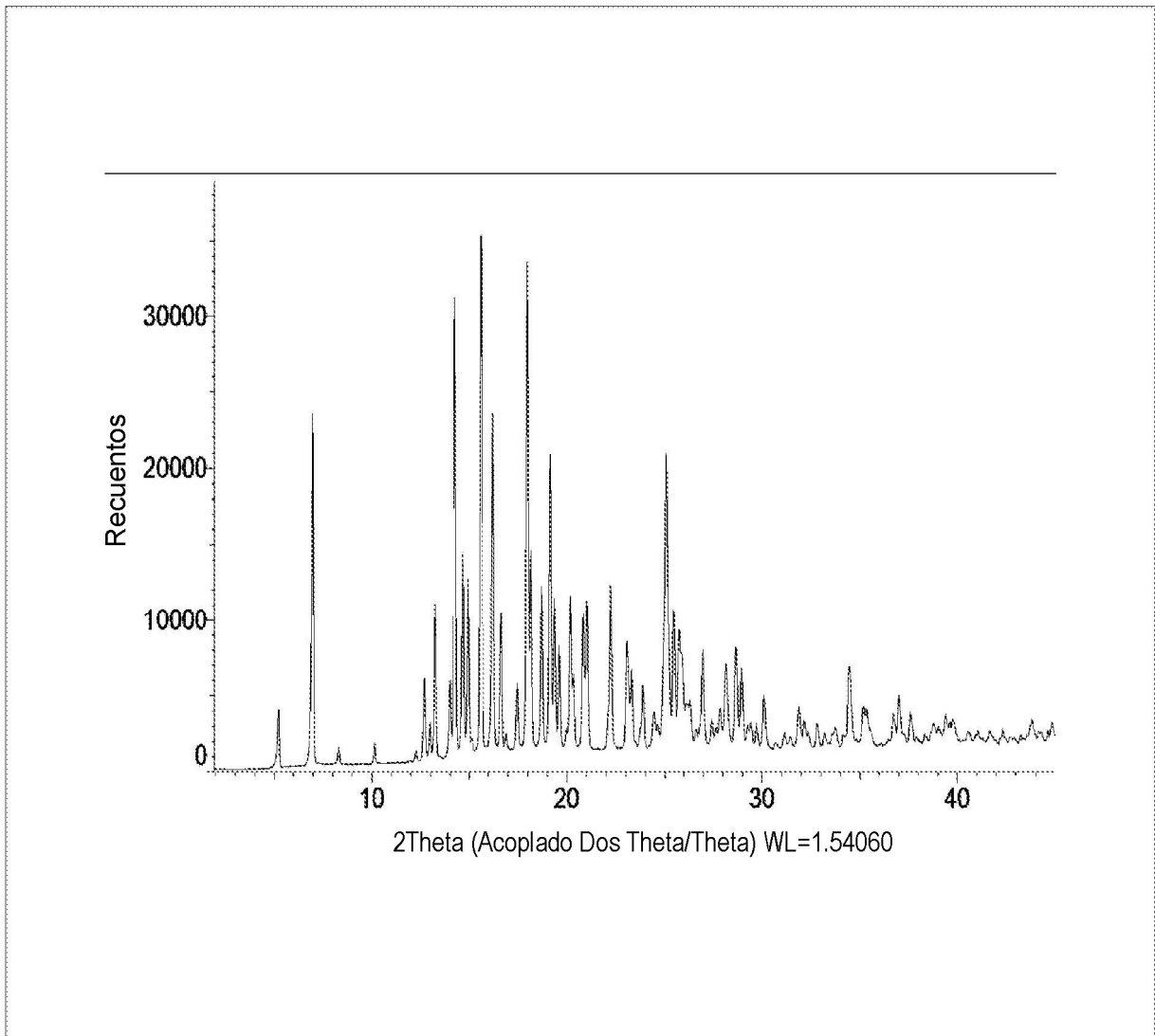


Figura 11

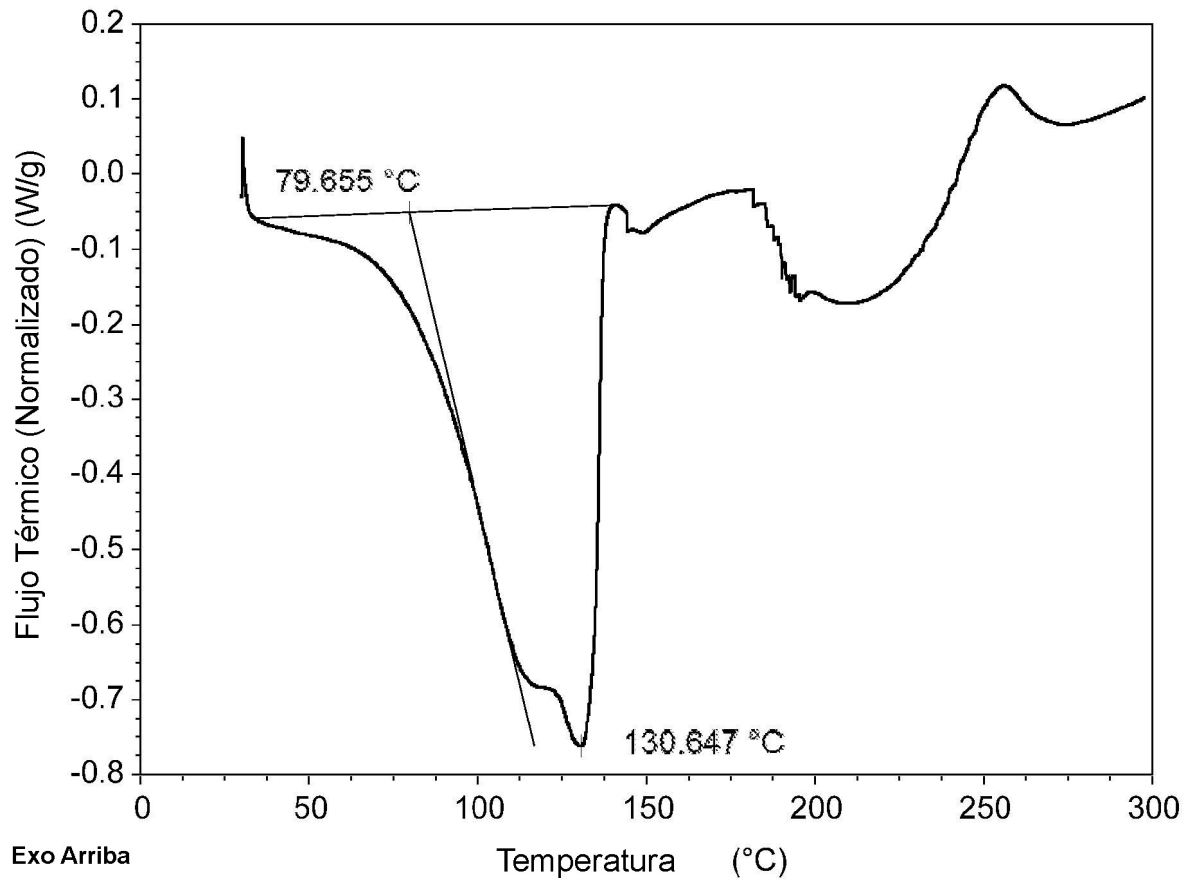


Figura 12

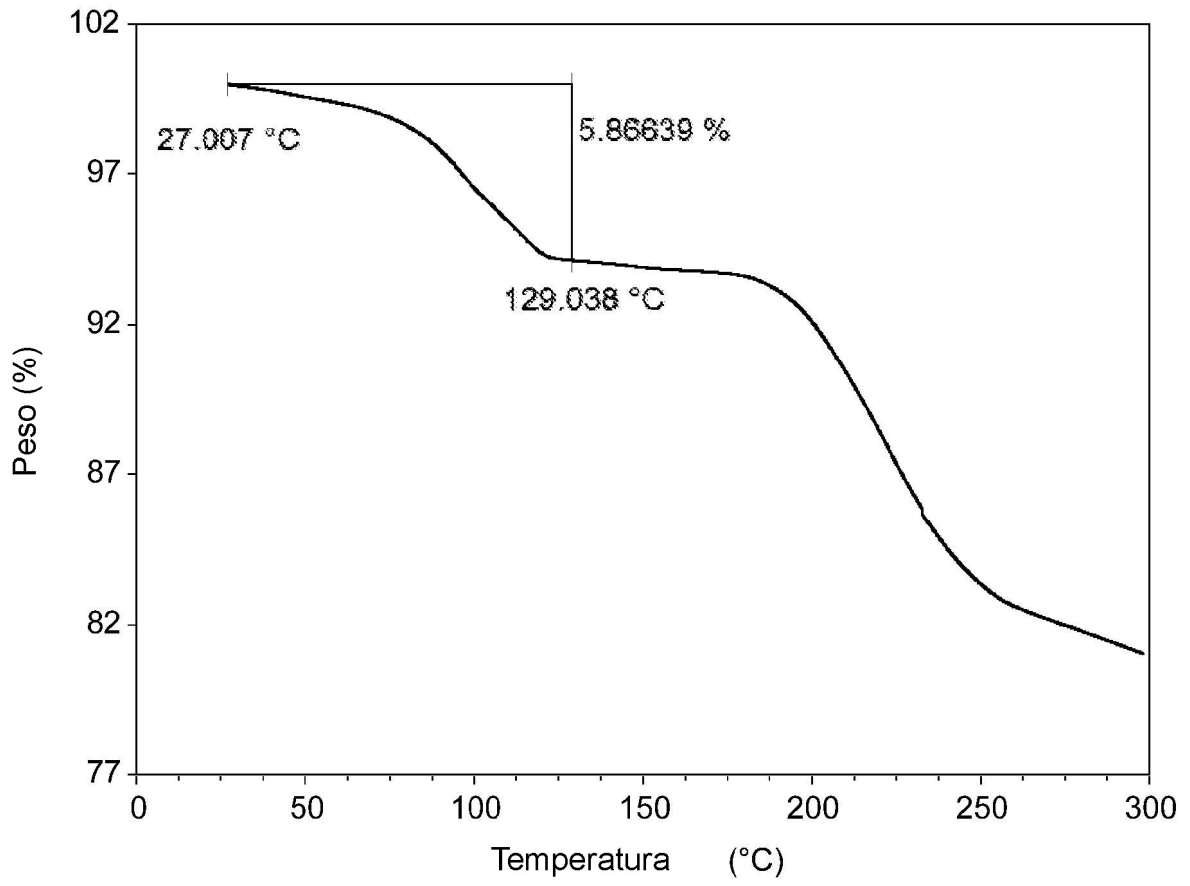


Figura 13

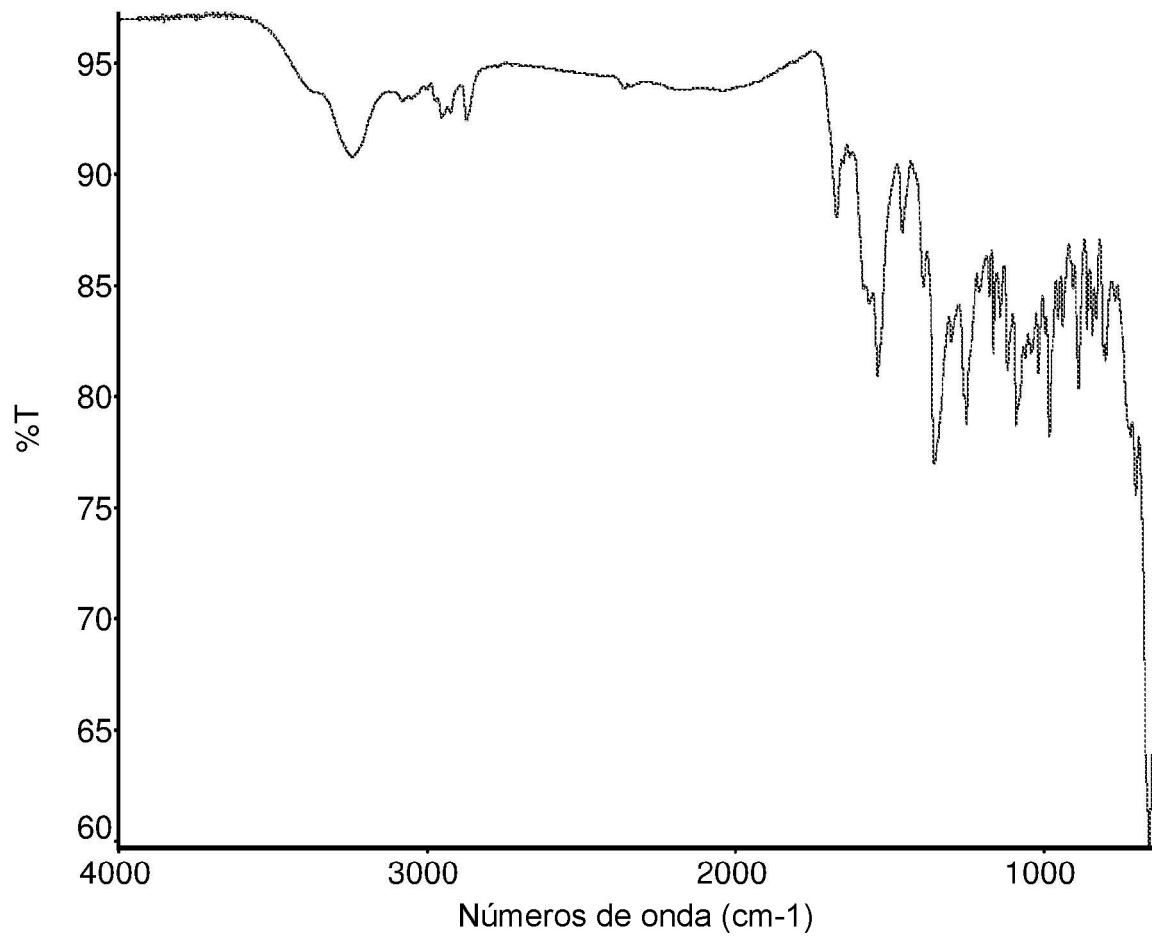


Figura 14

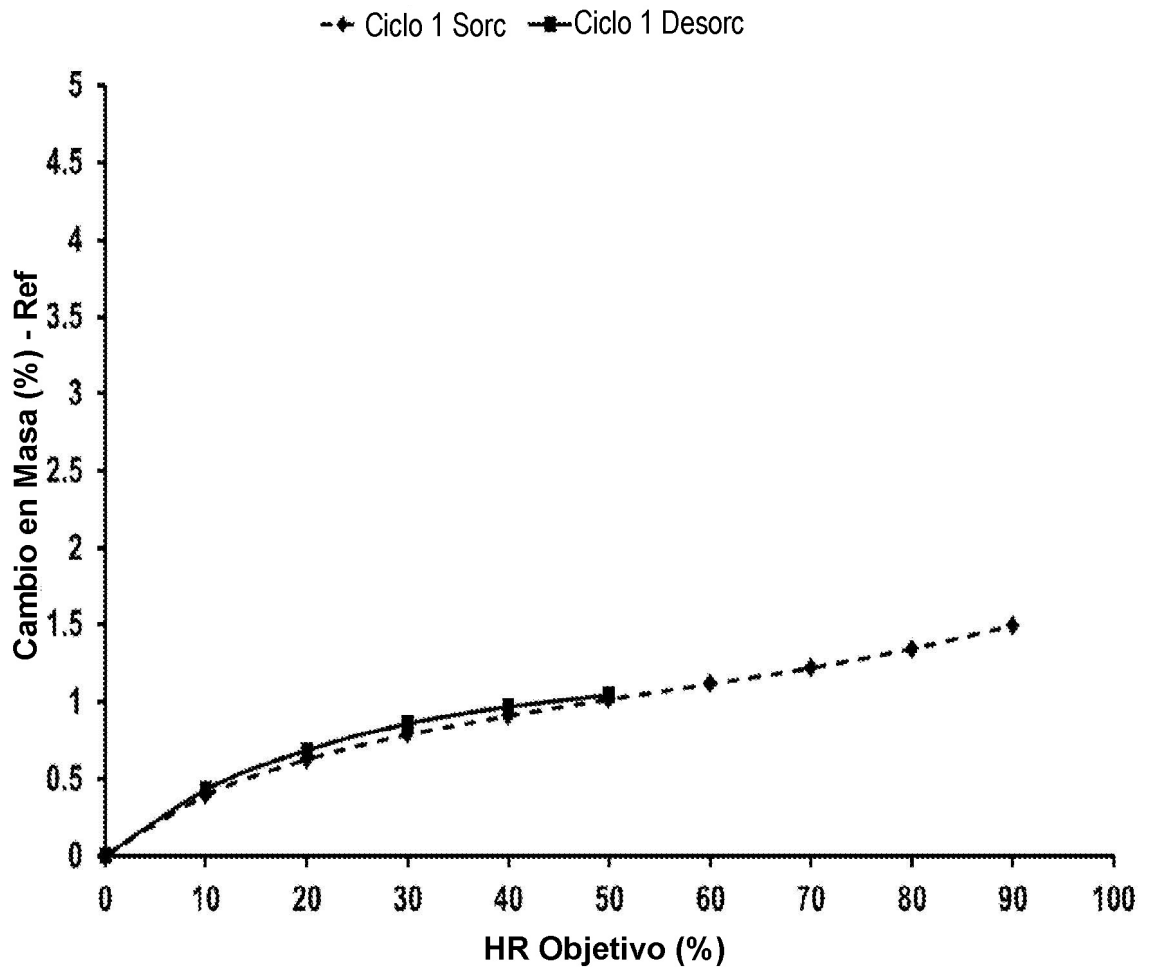


Figura 15

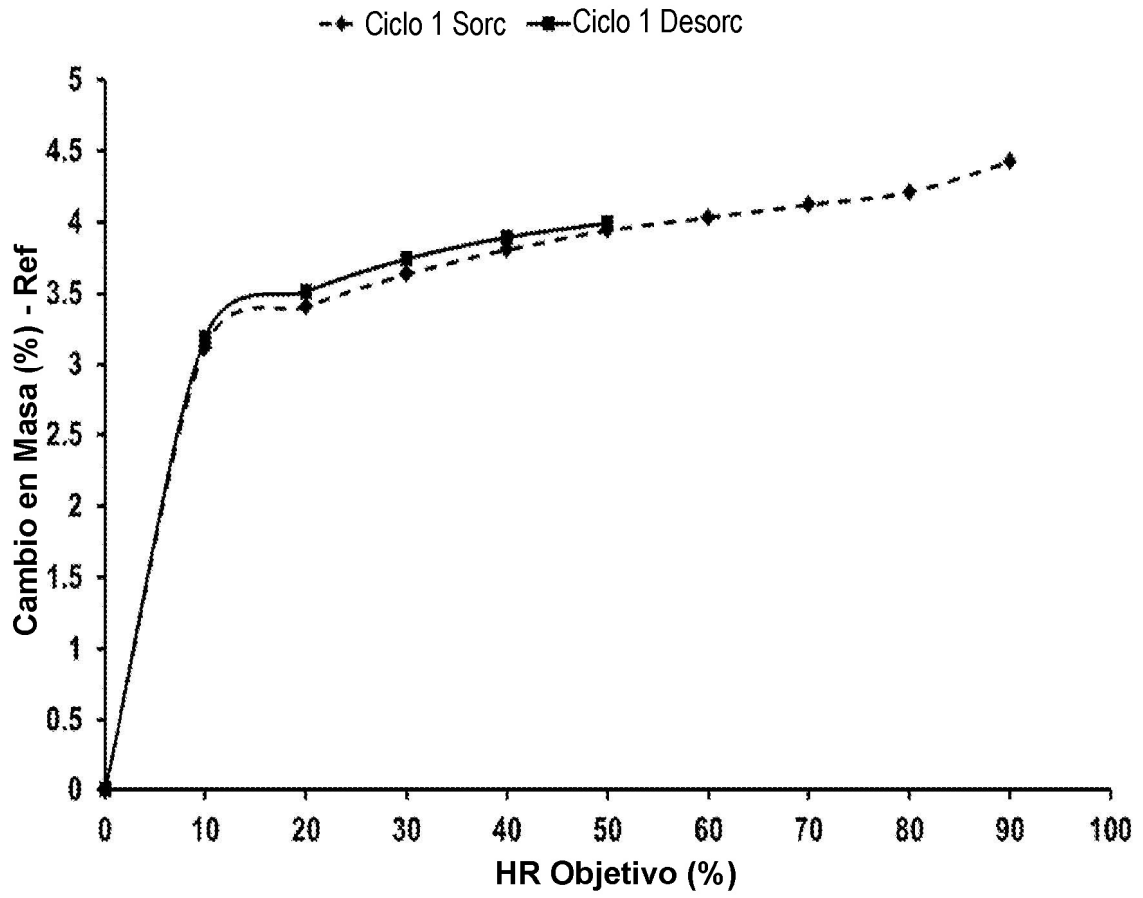


Figura 16

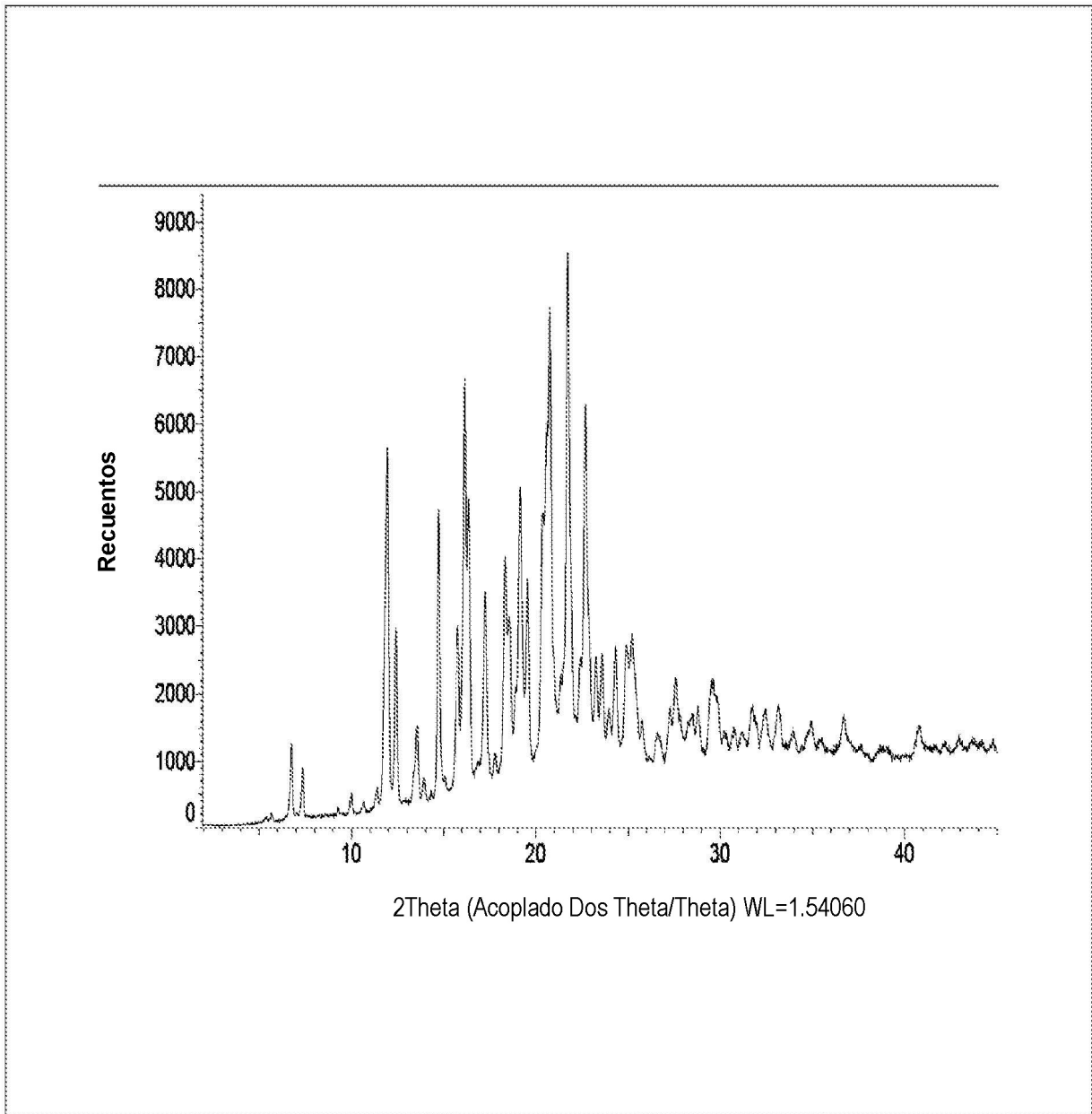


Figura 17

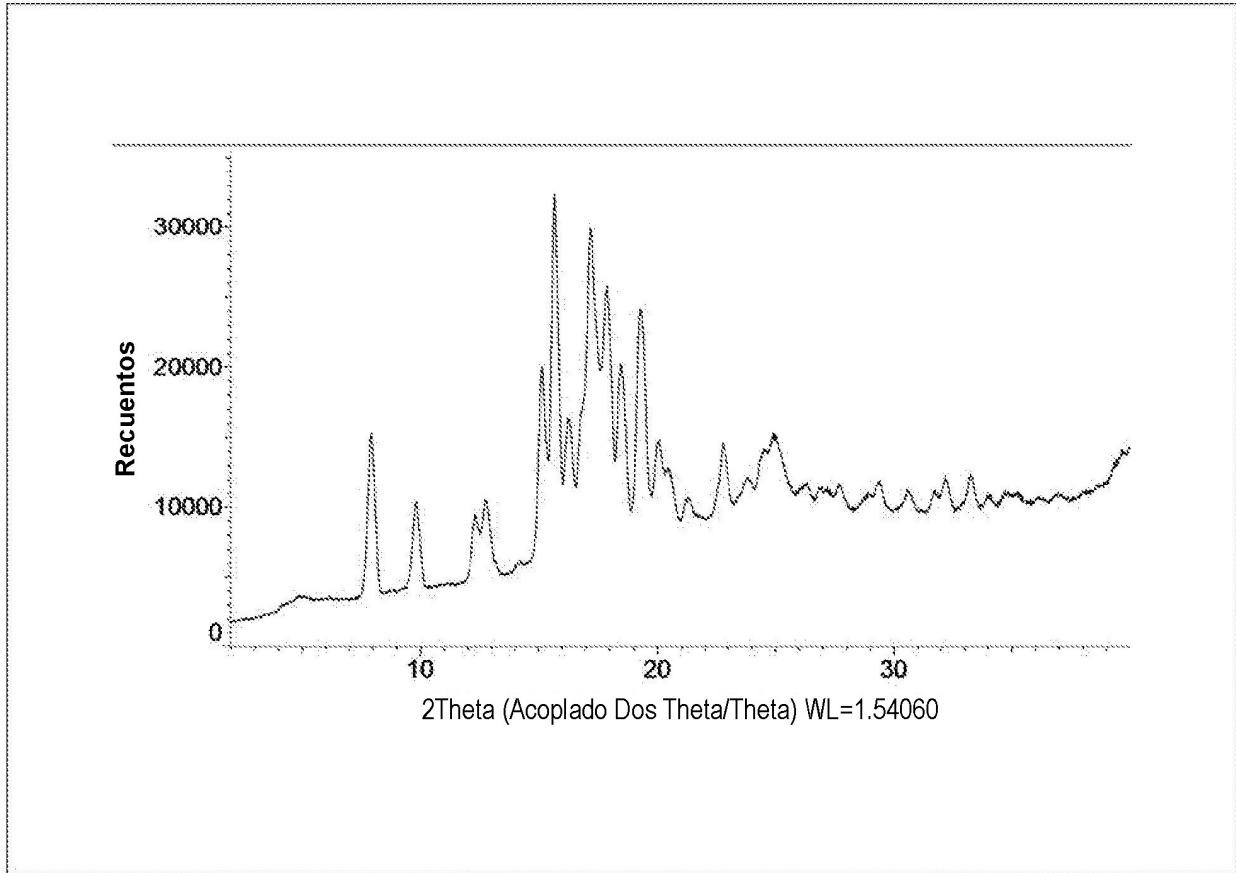


Figura 18

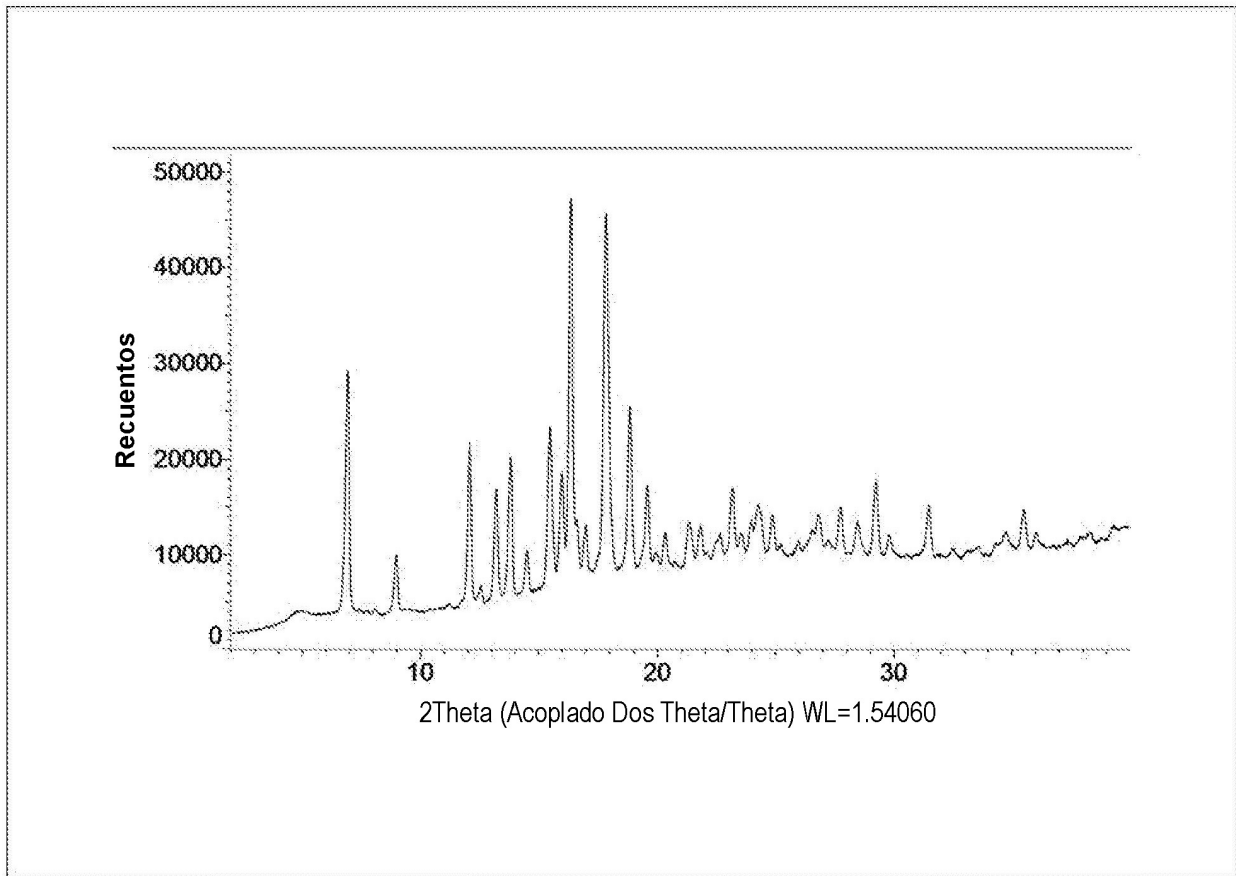


Figura 19