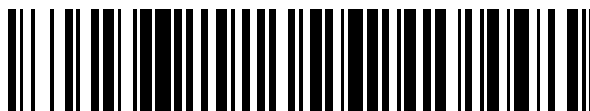


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 163**

51 Int. Cl.:

C07D 213/78 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 239/28 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2008 E 08731299 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2132177**

54 Título: **Inhibidores de PIM quinasa y métodos para su uso**

30 Prioridad:

01.03.2007 US 892444 P

25.01.2008 US 23777

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

25.11.2013

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

LICHTSTRASSE 35

4056 BASEL, CH

72 Inventor/es:

BURGER, MATTHEW;

LINDVALL, MIKA;

HAN, WOOSEOK;

LAN, JIONG;

NISHIGUCHI, GISELE;

SHAFFER, CYNTHIA;

BELLAMACINA, CORNELIA;

HUH, KAY;

ATALLAH, GORDANA;

MCBRIDE, CHRISTOPHER;

ANTONIOS-MCCREA, WILLIAM, JR.;

ZAVOROTINSKAYA, TATIANA;

WALTER, ANNETTE y

GARCIA, PABLO

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 431 163 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

Inhibidores de PIM quinasa y métodos para su uso

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos y a sus tautómeros y estereoisómeros, y a sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones de los nuevos compuestos junto con vehículos farmacéuticamente aceptables, y al uso de los nuevos compuestos, ya sea solos o bien en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, en la profilaxis o en el tratamiento de cáncer.

Antecedentes

10 La infección con el retrovirus de Maloney y la integración del genoma en el genoma de la célula huésped da como resultado el desarrollo de linfomas en ratones. La integración del provirus de la quinasa de Maloney (PIM-Quinasa) se identificó como uno de los proto-oncogenes frecuentes capaces de activarse transcripcionalmente mediante este evento de integración de retrovirus (Cuypers H. T. y colaboradores, "Murine leukaemia virus-induced T-cell lymphomagenesis: integration of proviruses in a distinct chromosomal region", *Cell* 87(1): 141 - 50 (1984); Selten G., y colaboradores, "Proviral activation of the putative oncogene Pim-1 in MuLV induced T-cell lymphomas" *EMBO J* 4(7): 1793 - 8 (1985)), estableciendo por consiguiente una correlación entre la sobreexpresión de esta quinasa y su potencial oncogénico. El análisis de homología de secuencias demostró que hay 3 Pim-quinazas altamente homólogas (Pim1, 2 & 3), siendo Pim1 el proto-oncogen originalmente identificado por la integración del retrovirus. Adicionalmente, los ratones transgénicos que sobreexpresan Pim1 o Pim2 muestran una mayor incidencia de linfomas de células T (Breuer M y colaboradores, "Very high frequency of lymphoma induction by a chemical carcinogen in pim-1 transgenic mice" *Nature* 340(6228): 61 - 3 (1989)), mientras que la sobreexpresión junto con c-myc está asociada con la incidencia de linfomas de células B (Verbeek S y colaboradores, "Mice bearing the E mu-myc and E mu-pim-1 transgenes develop pre-B-cell leukaemia prenatally" *Mol Cell Biol* 11(2): 1176 - 9 (1991)). Por consiguiente, estos modelos animales establecen una fuerte correlación entre la sobreexpresión de Pim y la oncogénesis en las neoplasias hematopoyéticas. Además de estos modelos animales, se ha reportado la sobreexpresión de Pim en muchas otras neoplasias humanas. Con frecuencia se observa la sobreexpresión de Pim1, 2 y 3 en muchas neoplasias hematopoyéticas (Amson R y colaboradores, "The human protooncogene product p33pim is expressed during fetal hemalopoiesis and in diverse leukaemias", *PNAS EUA* 86(22): 8857 - 61 (1989); Cohen AM y colaboradores, "Increased expression of the hPim-2 gene in human chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma," *Leuk Lymph* 45(5): 951 - 5 (2004); Huttmann A y colaboradores, "Gene expression signatures separate B-cell chronic lymphocytic leukaemia prognostic subgroups defined by ZAP-70 and CD38 expression status," *Leukaemia* 20: 1774 - 1782 (2006)), y en cáncer de próstata (Dhanasekaran S. M. y colaboradores, "Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer", *Nature* 412 (6849): 822 - 6 (2001); Cibull T. L. y colaboradores, "Over-expression of Pim-1 during progress of prostatic adenocarcinoma", *J Clin Pathol* 59 (3): 285 - 8 (2006)), mientras que con frecuencia se observa la sobreexpresión de Pim3 en el carcinoma hepatocelular (Fujii C y colaboradores, "Aberrant expression of serine/threonine kinase Pim-3 in hepatocellular carcinoma development and its role in the proliferation of human hepatoma cell lines", *Int J Cancer* 114: 209 - 218 (2005)), y cancer pancreático (Li Y. Y. y colaboradores, "Pim-3, a proto-oncogene with serine/threonine kinase activity, is aberrantly expressed in human pancreatic cancer and phosphorylates bad to block bad-mediated apoptosis in human pancreatic cancer cell lines", *Cancer Res* 66 (13): 6741 - 7 (2006)).

40 Pim1, 2 & 3 son serina/treonina quinazas que normalmente actúan en la supervivencia y proliferación de las células hematopoyéticas en respuesta a los factores de crecimiento y las citoquinas. La señalización de citoquinas a través de la ruta de Jak/Stat conducen a la activación de la transcripción de los genes de Pim y a la síntesis de las proteínas. No se requieren más modificaciones posteriores a la traducción para la actividad de la Quinasa Pim. Por consiguiente, la señalización en dirección 3' es primordialmente controlada a nivel de la transcripción/traducción y del cambio de proteína. Los sustratos para las Pim quinazas incluyen reguladores de apoptosis, tales como el miembro de la familia Bcl-2, BAD (Aho T y colaboradores, "Pim-t Kinase promotes inactivation of the pro-apoptotic Bad protein by phosphorylating it on the Ser112 gatekeeper site": *FEBS Letters* 571: 43 - 49 (2004)), los reguladores del ciclo celular, tales como p21^{WAF1/CIP1} (Wang Z, y colaboradores, "Phosphorylation of cell cycle inhibitor p21Cip1/WAF1 by Pim-1 kinase", *Biochim Biophys Acta* 1593: 45 - 55 (2002)), CDC25A (Baohmann M y colaboradores, "The Oncogenic Serine/Threonine Kinase Pim-1 Phosphorylates and Inhibits the Activity of Cdc25C-associated Kinase 1 (C-TAK1). A novel role for Pim-1 at the G2/M cell cycle checkpoint", *J Biol Chem* 279: 48319 - 48328 (2004)) y NuMA (Bhattacharya N, y colaboradores, "Pim-1 associates with protein complexes necessary for mitosis", *Chromosoma* 111(2): 80 - 95 (2002)), y el regulador de la síntesis de proteínas 4EBP1 (Hammerman P. S. y colaboradores, "Pim and Akt oncogenes are independent regulators of hematopoietic cell growth and survival," *Blood* 105 (11): 4477 - 88 (2005)). Los efectos de las Pim(s) en estos reguladores son consistentes con un papel en la protección de la apoptosis, y la promoción de la proliferación y el crecimiento celular. Por consiguiente, se piensa que la sobreexpresión de Pim(s) en el cáncer tiene un papel en la promoción de la supervivencia y proliferación de las células cancerosas y, por consiguiente, su inhibición debería ser una forma

efectiva de tratar los cánceres en los que se sobreexpresan. De hecho, varios reportes indican que la eliminación de la expresión de Pim(s) con siARN, da como resultado la inhibición de la proliferación y muerte celular (Dai J. M., y colaboradores, "Antisense oligodeoxynucleotides targeting the serine / threonine kinase Pim-2 inhibited proliferation of DU-145 cells", *Acta Pharmacol Sin* 26(3): 364 - 8 (2005); Fujii y colaboradores, 2005; Li y colaboradores, 2006).

5 Adicionalmente, se piensa que la activación mutacional de varios oncogenes bien conocidos en las neoplasias hematopoyéticas ejerce sus efectos al menos en parte a través de Pim(s). Por ejemplo, la subregulación dirigida de la expresión de Pim perjudica la sobrevivencia de las células hematopoyéticas transformadas por Flt3 y BCR/ABL (Adam y colaboradores, 2006). Por consiguiente, los inhibidores para Pim1, 2 & 3 serían útiles en el tratamiento de estas neoplasias. Además de un papel potencial en el tratamiento de cáncer y de las enfermedades
10 mieloproliferativas, este inhibidor podría ser útil para controlar la expansión de las células inmunes en otras condiciones patológicas, tales como enfermedades autoinmunes, reacciones alérgicas, y en los síndromes de rechazo de trasplantes de órganos. Esta noción es apoyada por los hallazgos de que la diferenciación de las células T auxiliares Th1 mediante IL-12 e IFN- α , da como resultado la inducción de expresión de ambas Pim1 y 2 (Aho T y colaboradores, "Expression of human Pim family genes is selectively up-regulated by cytokines promoting T helper
15 type 1, but not T helper type 2, cell differentiation", *Immunology* 116: 82 - 88 (2005)). Más aún, la expresión de Pim(s) es inhibida en ambos tipos de células por el TGF- β inmunosupresor (Aho y colaboradores, 2005). Estos resultados sugieren que las Pim quinasas están involucradas en el proceso de diferenciación temprana de las células T auxiliares, las cuales coordinan las respuestas inmunológicas en enfermedades autoinmunes, en reacción alérgica, y en rechazo de trasplante de tejido.

20 Además de la PIM-quinasa, se ha demostrado que otras diferentes quinasas están directamente involucradas en el cáncer, tales como Flt3, KDR y PKC ϵ . Por ejemplo, se encuentran varios tipos de mutaciones activadoras en Flt3 en 20 al 30 por ciento de los pacientes con leucemia mieloide aguda (AML). Se piensa que estas mutaciones activadoras son el evento de transformación más relevante en estos pacientes, y actualmente se están probando varios inhibidores de Flt3 para el tratamiento de estos pacientes en estudios clínicos (para una revisión reciente,
25 véase Tichenbrock L y colaboradores, "Emerging Flt3 kinase inhibitors in the treatment of leukaemia", *Expert Opin Emerg Drugs* 11: 153 - 165 (2006)). KDR es uno de los receptores para VEGF que tiene un papel crítico en la angiogénesis tumoral, y es el objetivo para el fármaco clínicamente validado bevacizumab (para una revisión reciente, véase Ranieri G y colaboradores, "Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a target of bevacizumab in cancer: from the biology to the clinic", *Curr Med Chem* 13: 1845 - 1857 (2006)). Finalmente, se ha demostrado que la sobreexpresión en las células NIH3T3 de PKC ϵ transforma las células in vitro y promueve la formación de tumores in vivo (Perletti y colaboradores, *Oncogene* 12: 847 (1996); Mischak y colaboradores, *J Biol Chem* 268: 6090 (1993)).
30 Además, la sobreexpresión de PKC ϵ en la línea celular LNCaP da como resultado su transformación con un crecimiento tumoral independiente de los andrógenos en los ratones sin pelo (Wu y colaboradores, *Cancer Research* 62: 2423 (2002)). Adicionalmente, la sobreexpresión de PKC ϵ en el epitelio de un ratón transgénico acelera el desarrollo de carcinomas de células escamosas altamente malignas y de rápida metastatización (Jansen y colaboradores, *Cancer Research* 61: 808 (2001)). Finalmente, clínicamente se ha observado que la alta expresión de PKC ϵ en tumores humanos está asociada con una pobre sobrevivencia sin enfermedad y con una pobre sobrevivencia global (Pan y colaboradores, *Cancer Research* 65: 8366 (2005)). Por consiguiente, los compuestos descritos en la presente invención podrían ser útiles en el tratamiento de cáncer mediante la inhibición de estos
40 objetivos bien validados de los fármacos para el cáncer.

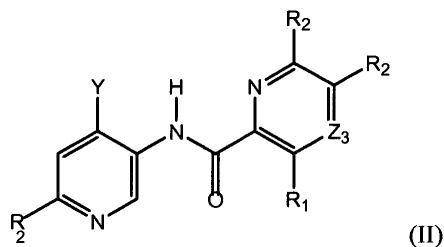
El documento US20020010185 describe nicotinamidas sustituidas y sus análogos que son activadores de caspasas e inductores de apoptosis. El documento WO2004069803 describe derivados de la O-fenilendiamina mono-acilados y su uso en el tratamiento de cáncer. El documento WO200155155 describe nicotinamidas sustituidas y sus análogos que son activadores de caspasas e inductores de apoptosis. El documento WO2003092686 describe
45 derivados de benzamida que son inhibidores de la histona desacetilasa. El documento WO2007042806 describe derivados de pirimidina que son útiles para el tratamiento del cáncer.

Existe una necesidad continua de compuestos que inhiban la proliferación de capilares, que inhiban el crecimiento de tumores, que traten el cáncer, que modulen la detención del ciclo celular, y/o que inhiban moléculas tales como Pim1, Pim2, Pim3, Flt3, KDR y PKC ϵ , y formulaciones farmacéuticas y medicamentos que contengan tales compuestos. También existe una necesidad de métodos para la administración de tales compuestos, formulaciones farmacéuticas, y medicamentos a pacientes o sujetos que requieran de los mismos.
50

Resumen

Se proporciona este resumen para introducir una selección de conceptos en una forma simplificada, los cuales se describen adicionalmente más adelante en el capítulo Descripción detallada. Este resumen no pretende identificar las características clave de la materia reivindicada, ni se pretende utilizarlo como ayuda para la determinación del alcance de la materia reivindicada.
55

Se proporcionan nuevos compuestos, sus tautómeros y estereoisómeros, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la fórmula (II):



en donde,

Y es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos;

5 Z_3 se seleccionan a partir de CR_2 y N;

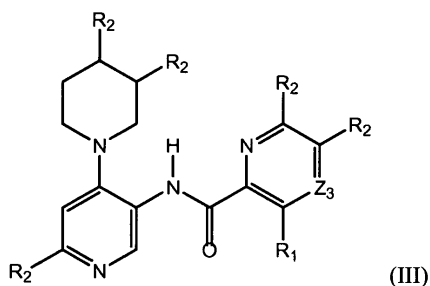
R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, -CN, -NO₂, y -NHR₃;

10 cada R_2 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, SO₃H y alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosuifonilo, aminosulfonilo, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, sulfonilo, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, hetero cicloalquilo, cicloalquilo parcialmente saturado, ariloxi, heteroariloxi, heterocicililo, cicloalquilo, acilo, acilamino, y aciloxi sustituidos o no sustituidos;

R_3 se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, -CO-R₄ y alquilo, cicloalquilo, heterocicililo, arilo, y heteroarilo sustituidos o no sustituidos; y

15 R_4 se selecciona a partir del grupo que consiste de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y alquilamino.

En otras formas de realización, se proporcionan nuevos compuestos de la fórmula (III):



en donde,

20 Z_3 se selecciona a partir de CR_2 y N;

R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, -CN, -NO₂, y -NHR₃;

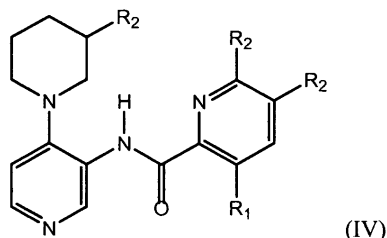
25 cada R_2 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, SO₃H y alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosuifonilo, aminosulfonilo, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, sulfonilo, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, hetero cicloalquilo, cicloalquilo parcialmente saturado, ariloxi, heteroariloxi, heterocicililo, cicloalquilo, acilo, acilamino, y aciloxi sustituidos o no sustituidos;

R_3 se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, -CO-R₄ y alquilo, cicloalquilo, heterocicililo, arilo, y heteroarilo sustituidos o no sustituidos; y

30 R_4 se selecciona a partir del grupo que consiste de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino

sustituido, y alquilamino.

También se divulgan compuestos de la siguiente fórmula (IV):



en donde:

- 5 R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, -CN, -NO₂, y -NHR₃;
- cada R₂ se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, SO₃H y alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, aminosulfonilo, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, sulfonilo, sulfonilo, tioacilo, tiol, alquiltio, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, hetero cicloalquilo, cicloalquilo parcialmente saturado, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, acilo, acilamino, y aciloxi sustituidos o no sustituidos;
- 10 R₃ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, -CO-R₄ y alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo sustituidos o no sustituidos; y
- 15 R₄ se selecciona a partir del grupo que consiste de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y alquilamino.
- En otras formas de realización, se proporcionan nuevos compuestos de las fórmulas (II) - (IV), en donde Y es piperidinilo o piperazinilo sustituidos o no sustituidos. En otras formas de realización, se proporcionan nuevos compuestos de las fórmulas (II) - (IV), en donde R₁ es hidrógeno. En otras formas de realización, se proporcionan nuevos compuestos de las fórmulas (II) - (IV), en donde R₂ se selecciona independientemente a partir del grupo que
- 20 consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, SO₃H y alquilo, aminoalquilo, y fenilo sustituidos o no sustituidos.
- En la presente invención se divulgan métodos para el tratamiento de los trastornos relacionados con PIM en un sujeto humano o animal que necesite de dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (II), (III) o (IV) efectiva para inhibir la actividad de PIM en el sujeto.
- 25 En la presente invención se divulgan métodos para el tratamiento de los trastornos relacionados con PIM en un sujeto humano o animal que necesite de dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (II), (III) o (IV) efectiva para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto.
- 30 En la presente invención se divulgan métodos para el tratamiento de los trastornos relacionados con PIM en un sujeto humano o animal que necesite de dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (II), (III) o (IV) efectiva para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto, en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de cáncer.
- En aún otros aspectos, la presente invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden al menos un
- 35 compuesto de la fórmula (II), (III) o (IV) en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de cáncer, como los comúnmente empleados en la terapia de cáncer.
- Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de cánceres, incluyendo neoplasias hematopoyéticas, carcinomas (por ejemplo, de los pulmones, hígado, páncreas, ovarios, tiroides, vejiga, o colon), melanoma, trastornos mieloides (por ejemplo, leucemia mieloide, mieloma múltiple, y eritroleucemia), adenomas (por ejemplo, adenoma de colon vellosos), sarcomas (por ejemplo, osteosarcoma), enfermedades autoinmunes, reacciones
- 40 alérgicas, y en los síndromes de rechazo de trasplantes de órganos.

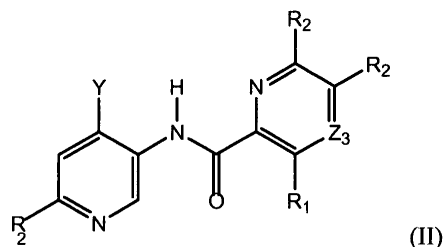
En la presente invención se divulgan métodos para inhibir al menos una serina/treonina quinasa en la ruta de

5 señalización de Jak/Stat en un sujeto, o para el tratamiento de una condición biológica mediada por una serina/treonina quinasa en la ruta de señalización de Jak/Stat en un sujeto, los cuales comprenden administrar una composición terapéutica que contiene al menos un compuesto de la fórmula (II), (III) o (IV) efectivo para inhibir la ruta de señalización de Jak/Stat en el sujeto. Las composiciones terapéuticas son útiles para el tratamiento de los pacientes que requieren de estos inhibidores (por ejemplo, aquéllos que sufren de un cáncer mediado por una señalización anormal de Jak/Stat).

10 Se divulgan en la presente invención métodos para inhibir al menos un receptor de serina/treonina quinasa seleccionado a partir del grupo que consiste en Pim1, Pim2 Pim3, Flt3, KDR, y PKCε en un sujeto, o para el tratamiento de una condición biológica mediada por al menos una de Pim1, Pim2 Pim3, Flt3, KDFi, y PKCε, que comprende administrar una composición terapéutica que contiene al menos un compuesto de la fórmula (II), (III) o (IV) efectiva para inhibir al receptor de quinasa en el sujeto. Los compuestos terapéuticos son útiles para el tratamiento de los pacientes que requieran de tales inhibidores (por ejemplo, aquéllos que sufran de un cáncer mediado por una señalización anormal del receptor de serina/treonina quinasa).

Descripción detallada

15 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos, sus tautómeros y estereoisómeros, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la fórmula (II):



en donde,

Y es amino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituidos o insustituidos;

20 Z₃ se selecciona a partir de CR₂ y N;

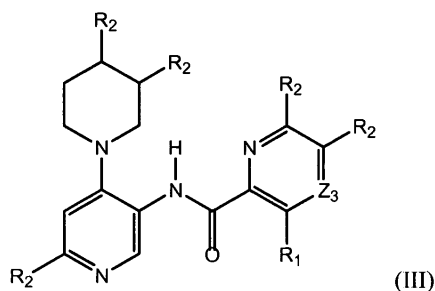
R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, -CN, -NO₂, y -NHR₃;

25 cada R₂ se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, SO₃H y alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, sulfonilo, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, hetero cicloalquilo, cicloalquilo parcialmente saturado, ariloxi, heteroariloxi, heterocicliloxi, cicloalquiloxi, acilo, acilamino, y aciloxi sustituidos o no sustituidos;

R₃ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, -CO-R₄ y alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo sustituidos o no sustituidos; y

30 R₄ se selecciona a partir del grupo que consiste de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y alquilamino.

En otras formas de realización, se proporcionan nuevos compuestos de la fórmula (III):



en donde:

Z₃ se selecciona a partir de CR₂ y N;

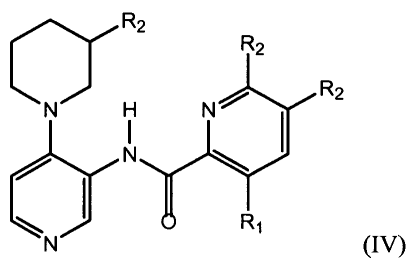
R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, -CN, -NO₂, y -NHR₃;

5 cada R₂ se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, SO₃H y alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, aminosulfonilo, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, sulfonilo, sulfonilo, tioacilo, tiol, alquiltio, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, hetero cicloalquilo, cicloalquilo parcialmente saturado, ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, cicloalquilo, acilo, acilamino, y aciloxi sustituidos o no sustituidos;

10 R₃ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, -CO-R₄ y alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo sustituidos o no sustituidos; y

R₄ se selecciona a partir del grupo que consiste de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y alquilamino.

También se dan a conocer compuestos de la siguiente fórmula (IV):



15

en donde:

R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, -CN, -NO₂, y -NHR₃;

20 cada R₂ se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, SO₃H y alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, aminosulfonilo, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, sulfonilo, sulfonilo, tioacilo, tiol, alquiltio, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, hetero cicloalquilo, cicloalquilo parcialmente saturado, ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, cicloalquilo, acilo, acilamino, y aciloxi sustituidos o no sustituidos;

25 R₃ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, -CO-R₄ y alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo sustituidos o no sustituidos; y

R₄ se selecciona a partir del grupo que consiste de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y alquilamino.

30 En otras formas de realización, se proporcionan nuevos compuestos de las fórmulas (II) - (IV), en donde Y es piperidinilo o piperazinilo sustituidos o no sustituidos. En otras formas de realización, se proporcionan nuevos compuestos de las fórmulas (II) - (IV), en donde R₁ es hidrógeno. En otras formas de realización, se proporcionan nuevos compuestos de las fórmulas (II) - (IV), en donde R₂ se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, SO₃H y alquilo, aminoalquilo, y fenilo sustituidos o no sustituidos.

35 En la presente invención se divulgan métodos para el tratamiento de los trastornos relacionados con PIM en un sujeto humano o animal que necesite de dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (II), (III) o (IV) efectiva para inhibir la actividad de PIM en el sujeto.

40 En la presente invención se divulgan métodos para el tratamiento de los trastornos relacionados con PIM en un sujeto humano o animal que necesite de dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (II), (III) o (IV) efectiva para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto.

En la presente invención se divulgan métodos para el tratamiento de los trastornos relacionados con PIM en un sujeto humano o animal que necesite de dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (II), (III) o (IV) efectiva para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto, en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de cáncer. Se contemplan una cantidad de agentes contra el cáncer adecuados para ser utilizados como compuestos terapéuticos de combinación, para ser usados en dichos métodos de la presente invención. En realidad, la presente divulgación contempla, pero no se limita a, la administración de numerosos agentes contra el cáncer, tales como: agentes que inducen apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, ribozimas); polipéptidos (por ejemplo, enzimas); fármacos; miméticos biológicos; alcaloides; agentes de alquilación; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos contra el cáncer, toxinas, y/o radionúclidos; modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones [por ejemplo, IFN- α , etc.] e interleuquinas [por ejemplo, IL-2, etc.], etc.); agentes de inmunoterapia adoptiva; factores de crecimiento hematopoyético; agentes que inducen la diferenciación de las células tumorales (por ejemplo, ácido retinoico completamente trans, etc.); reactivos de terapia genética; reactivos y nucleótidos de terapia antisentido; vacunas tumorales; inhibidores de angiogenesis, y similares. Otros numerosos ejemplos de compuestos quimioterapéuticos y terapias contra el cáncer, adecuados para coadministración con los compuestos divulgados de la fórmula (II), (III) o (IV) son conocidos por aquellos capacitados en el arte.

En las formas de realización preferidas, los agentes contra el cáncer que se utilizan en combinación con los compuestos de la presente invención, comprenden agentes que inducen o estimulan la apoptosis. Los agentes que inducen la apoptosis incluyen, pero no se limitan a, radiación (por ejemplo, W); inhibidores de quinasa (por ejemplo, el inhibidor de quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR], el inhibidor de quinasa del receptor del factor de crecimiento vascular [VGFR], el inhibidor de quinasa del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos [FGFR], el inhibidor de quinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas [PGFR], e inhibidores de quinasa Bcr-Abl, tales como STI-571, Gleevec, y Glivec); moléculas antisentido; anticuerpos [por ejemplo, Herceptin y Fiiituxan]; antiestrógenos [por ejemplo, raloxifeno y tamoxifeno]; antiandrógenos [por ejemplo, flutamida, bicalutamida, finasteride, aminoglutetamida, ketoconazol, y corticosteroides]; inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2) [por ejemplo, Celecoxib, meloxicam, NS-398, y fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (los NSAID)]; y fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer [por ejemplo, irinotecano (Camptosar), CPT-11, fludarabina (Fludara), dacarbazina (DTIC), dexametasona, mitoxantrona, Mylotarg, VP-16, cisplatino, 5-FU, Doxorubicina, Taxoter o taxol]; moléculas de señalización celular; ceramidas y citoquinas; y estaurosporina, y similares.

En aún otros aspectos, la presente invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto de la fórmula (II), (III) o (IV) en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de cáncer, como se emplean comúnmente en la terapia contra el cáncer.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de cánceres, incluyendo neoplasias hematopoyéticas, carcinomas (por ejemplo, de los pulmones, hígado, páncreas, ovarios, tiroides, vejiga, o colon), melanoma, trastornos mieloides (por ejemplo, leucemia mieloide, mieloma múltiple, y eritroleucemia), adenomas (por ejemplo, adenoma de colon vellosa), sarcomas (por ejemplo, osteosarcoma), enfermedades autoinmunes, reacciones alérgicas, y en los síndromes de rechazo de trasplantes de órganos.

En la presente invención se divulgan métodos para inhibir al menos una serina/treonina quinasa en la ruta de señalización de Jak/Stat en un sujeto, o para el tratamiento de una condición biológica mediada por una serina/treonina quinasa en la ruta de señalización de Jak/Stat en un sujeto, los cuales comprenden administrar una composición terapéutica que contiene al menos un compuesto de la fórmula (II), (III) o (IV) efectivo para inhibir la ruta de señalización de Jak/Stat en el sujeto. Las composiciones terapéuticas son útiles para el tratamiento de los pacientes que requieren de estos inhibidores (por ejemplo, aquéllos que sufren de un cáncer mediado por una señalización anormal de Jak/Stat).

Se divulgan en la presente invención métodos para inhibir al menos un receptor de serina/treonina quinasa seleccionado a partir del grupo que consiste en Pim1, Pim2 Pim3, Flt3, KDR, y PKC ϵ en un sujeto, o para el tratamiento de una condición biológica mediada por al menos una de Pim1, Pim2 Pim3, Flt3, KDFi, y PKC ϵ , que comprende administrar una composición terapéutica que contiene al menos un compuesto de la fórmula (II), (III) o (IV) efectiva para inhibir al receptor de quinasa en el sujeto. Los compuestos terapéuticos son útiles para el tratamiento de los pacientes que requieran de tales inhibidores (por ejemplo, aquéllos que sufran de un cáncer mediado por una señalización anormal del receptor de serina/treonina quinasa).

Se divulgan en la presente invención métodos para inhibir la actividad de al menos una quinasa seleccionada a partir del grupo que consiste en Pim1, Pim2, Pim3, Flt3, KDR, y PKC ϵ en un sujeto, o para el tratamiento de una condición biológica mediada por al menos una de Pim1, Pim2, Pim3, Flt3, KDR, y PKC ϵ , en un sujeto humano o animal que requiera de dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto al menos un compuesto de la fórmula (II), (III) o (IV) en una cantidad efectiva para inhibir la quinasa en el sujeto. Los compuestos terapéuticos son útiles para el

tratamiento de los pacientes que requieran de estos inhibidores (por ejemplo, aquéllos que sufran de un cáncer mediado por una señalización anormal del receptor de serina/treonina quinasa).

En otros aspectos, la presente invención proporciona métodos para la fabricación de los compuestos de la fórmula (II), (III) o (IV) como se describen en la presente invención.

- 5 La presente divulgación proporciona además composiciones, métodos de uso, y métodos de fabricación, como se describen en la presente invención.

"Inhibidor de PIM" se utiliza aquí para referirse a un compuesto que exhibe una IC_{50} con respecto a la actividad de la PIM quinasa de no más de aproximadamente 100 μ M y más típicamente no más de aproximadamente 50 μ M, como se mide en los ensayos de agotamiento de PIM descritos más adelante.

- 10 La frase "alquilo" se refiere a los grupos alquilo que no contienen heteroátomos. Por consiguiente, la frase incluye grupos alquilo de cadena recta, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. La frase también incluye los isómeros de cadena ramificada de los grupos alquilo de cadena recta, incluyendo, pero no limitándose a, los siguientes, los cuales se proporcionan a manera de ejemplo: -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₂CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃), y otros. La frase también incluye a los grupos alquilo cíclicos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo, y estos anillos sustituidos con grupos alquilo de cadena recta y ramificada, como se definieron anteriormente. Por consiguiente, la frase grupos alquilo incluye a los grupos alquilo primario, a los grupos alquilo secundario, y a los grupos alquilo terciario. Los grupos alquilo preferidos incluyen a los grupos alquilo de cadena recta y ramificada, y a los grupos alquilo cíclicos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono.

- 25 Como se utiliza en la presente invención "alquilo inferior" incluye tanto grupos alquilo de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior representativos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo normal, tert-butilo, neopentilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y similares. Los grupos alquilo inferior pueden estar sustituidos, tales como con grupos halógeno, hidroxilo, amino, nitro y/o ciano, y similares. Los representantes de alquilo inferior sustituido por halógeno y sustituido por hidroxilo incluyen clorometilo, triclorometilo, cloroetilo, hidroxietilo, y similares. Otras fracciones de alquilo inferior sustituido adecuadas incluyen, por ejemplo, aralquilo, aminoalquilo, aminoaralquilo, carbonilaminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, arilcarbonilaminoalquilo, aralquilcarbonilaminoalquilo, aminoalcoxialquilo y arilaminoalquilo.
- 30

"Alcoxi inferior", como se utiliza en la presente invención, se refiere a RO- en donde R es alquilo inferior. Los ejemplos representativos de los grupos alcoxi inferior incluyen metoxi, etoxi, terbutoxi, trifluorometoxi, y similares.

- 35 Como se utiliza en la presente invención, el término "halógeno" o halo" se refiere a grupos cloro, bromo, flúor y yodo. "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "haloalquilo inferior" se refiere a un radical de alquilo inferior sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "haloalcoxi" se refiere a un radical alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "haloalcoxi inferior" se refiere a un radical alcoxi inferior sustituido con uno o más átomos de halógeno.

- 40 "Amino" se refiere en la presente invención al grupo -NH₂. El término "alquilamino" se refiere en la presente invención al grupo -NRR' en donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno o un alquilo inferior. El término "arilamino" se refiere en la presente invención al grupo -NRR' en donde R es arilo, y R' es hidrógeno, un alquilo inferior, o un arilo. El término "aralquilamino" se refiere en la presente invención al grupo -NRR' en donde R es un aralquilo inferior, y R' es hidrógeno, un alquilo inferior, un arilo, o un aralquilo inferior.

- 45 El término "alcoxialquilo" se refiere al grupo -alq₁-O-alq₂ en donde alq₁ es alquilo o alquenoilo, y alq₂ es alquilo o alquenoilo. El término "alcoxialquilo inferior" se refiere a un alcoxialquilo, en donde alq₁ es alquilo inferior o alquenoilo inferior, y alq₂ es alquilo inferior o alquenoilo inferior. El término "ariloxialquilo" se refiere al grupo -alquil-O-arilo. El término "aralcoxialquilo" se refiere al grupo -alquilenil-O-aralquilo, en donde aralquilo es un aralquilo inferior.

- 50 El término "aminocarbonilo" se refiere en la presente invención al grupo -C(O)-NH₂. "Aminocarbonilo sustituido" se refiere en la presente invención al grupo -C(O)-NRR' en donde R es alquilo inferior y R' es hidrógeno o un alquilo inferior. En algunas formas de realización, R y R', junto con el átomo de N unido a ellos, se pueden tomar juntos para formar un grupo "heterocicloalquilcarbonilo". El término arilaminocarbonilo" se refiere en la presente invención al grupo -C(O)-NRR' en donde R es un arilo, y R' es hidrógeno, alquilo inferior o arilo. "Aralquilaminocarbonilo" se refiere en la presente invención al grupo -C(O)-NRR' en donde R es aralquilo inferior, y R' es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, o aralquilo inferior.

"Aminosulfonilo" se refiere en la presente invención al grupo $-S(O)_2-NH_2$. "Aminosulfonilo sustituido" se refiere en la presente invención al grupo $-S(O)_2-NRR'$ en donde R es alquilo inferior y R' es hidrógeno o un alquilo inferior. El término "aralquilaminosulfonilarilo" se refiere en la presente invención al grupo $-aril-S(O)_2-NH-$ aralquilo, en donde el aralquilo es aralquilo inferior.

5 "Carbonilo" se refiere al grupo divalente $-C(O)-$. "Carboxilo" se refiere a $-C(=O)-OH$. "Alcoxicarbonilo" se refiere al éster $C(=O)-O$ en donde R es alquilo. "Alcoxicarbonilo inferior" se refiere al éster $-C(=O)-OR$ en donde R es alquilo inferior. "Cicloalquilo carbonilo" se refiere a $-C(=O)-O$ en donde R es cicloalquilo. "Arliloxycarbonilo" se refiere a $-C(=O)-O$ en donde R es arilo. "Heterocicliloxycarbonilo" se refiere a $-C(=O)-OR$ en donde R es heterociclilo.

10 El término "aralcoxicarbonilo" se refiere en la presente invención al grupo $-C(O)-O$ -aralquilo, en donde el aralquilo es aralquilo inferior.

El término "sulfonilo" se refiere en la presente al grupo $-SO_2-$. El término "sulfanilo" se refiere en la presente invención al grupo $-S-$. "Alquilsulfonilo inferior" se refiere a un sulfonilo sustituido de la estructura $-SO_2R-$ en donde R es alquilo inferior. "Alquilsulfanilo inferior" se refiere a un sulfanilo sustituido de la estructura $-SR-$ en donde R es alquilo inferior. Los grupos alquilsulfonilo y alquilsulfanilo empleados en los compuestos de la presente invención son típicamente grupos alquilsulfonilo inferior o alquilsulfanilo inferior que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en su estructura base. Por consiguiente, los grupos alquilsulfonilo y alquilsulfanilo inferiores típicos empleados en los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, metilsulfonilo y metilsulfanilo (es decir, en donde R es metilo), etilsulfonilo y etilsulfanilo (es decir, en donde R es etilo), propilsulfonilo y propilsulfanilo (es decir, en donde R es propilo), y similares. El término "arilsulfonilo" se refiere en la presente invención al grupo $-SO_2$ -arilo. El término "aralquilsulfonilo" se refiere en la presente invención al grupo $-SO_2$ -aralquilo, en donde el aralquilo es aralquilo inferior. El término "sulfonamido" se refiere en la presente invención a $-SO_2NH_2$.

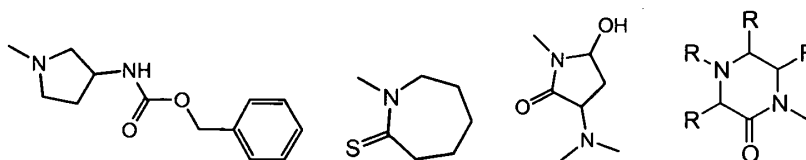
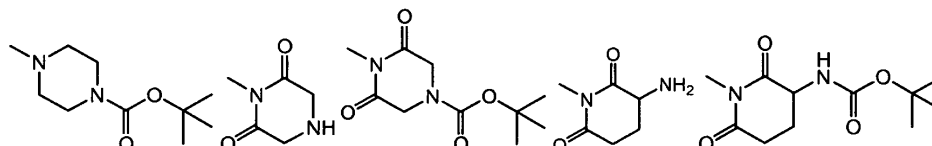
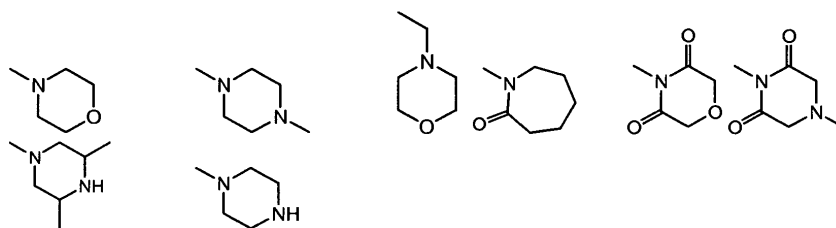
25 Como se utiliza en la presente invención, el término "carbonilamino" se refiere al grupo divalente $-NH-C(O)-$, en donde el átomo de hidrógeno del nitrógeno de la amida del grupo carbonilamino puede ser reemplazado por un grupo alquilo inferior, arilo, o aralquilo inferior. Tales grupos incluyen fracciones tales como ésteres de carbamato ($-NH-C(O)-O-R$), y las amidas $-NH-C(O)-R$, en donde R es un alquilo inferior, cicloalquilo, o arilo o aralquilo inferior de cadena recta o ramificada.

30 "Cicloalquilo" se refiere a un sustituyente de alquilo mono o policíclico, heterocíclico o carbocíclico. Los sustituyentes típicos de cicloalquilo tienen de 3 a 8 átomos de la estructura base (es decir, del anillo), en donde cada átomo de la estructura base es o bien carbono, o un heteroátomo. El término "heterocicloalquilo" se refiere en la presente invención a sustituyentes cicloalquilo que tienen de 1 a 5, y más típicamente de 1 a 4 heteroátomos en la estructura del anillo. Los heteroátomos adecuados empleados en los compuestos de la presente invención son nitrógeno, oxígeno, y azufre. Las fracciones de heterocicloalquilo representativas incluyen, por ejemplo, morfolino, piperazinilo, piperidinilo, y similares. Los grupos carbocicloalquilo son los grupos cicloalquilo en donde todos los átomos del anillo son de carbono. Cuando se utilizan en conexión con sustituyentes cicloalquilo, el término "policíclico" se refiere en la presente invención a las estructuras cíclicas de alquilo fusionadas y no fusionadas.

35 El término "heterociclo sustituido" o "grupo heterocíclico" o heterociclo como se utiliza en la presente invención, se refiere a cualquier anillo de 3 o 4 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o un anillo de 5 o 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno, o azufre; en donde el anillo de 5 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces, y el anillo de 6 miembros tiene de 0 a 3 dobles enlaces; en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados; en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente cuaternizados; e incluyendo cualquier grupo bicíclico en donde cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores se fusiona con un anillo de benceno o con otro anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros independientemente definido anteriormente. El término "heterociclo", por lo tanto, incluye anillos en donde el heteroátomo es nitrógeno, así como los anillos parcial y completamente saturados. Los heterociclos preferidos incluyen, por ejemplo: diazapirolo, pirrolo, pirrolidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, piperidinilo, pirazinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, azetidino, N-metilazetidino, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tienilo, triazolilo y benzotienilo.

40 Las fracciones heterocíclicas pueden estar no sustituidas o monosustituidas o disustituidas con diferentes sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, oxo ($C=O$), alquilimino ($RN=$, en donde R es un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior), amino, alquilamino, dialquilamino, acilaminoalquilo, alcoxi, tioalcoxi, polialcoxi, alquilo inferior, cicloalquilo, o haloalquilo.

55 Los grupos heterocíclicos se pueden unir en diferentes posiciones, como será evidente para aquéllos que tengan experiencia en las artes relacionadas con la química orgánica y medicinal, conjunto con la divulgación de la presente invención.

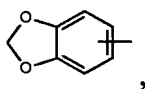


5

en donde R es H o un sustituyente heterocíclico, como se describe en la presente invención.

Los heterocíclicos representativos incluyen, por ejemplo, imidazolilo, piridilo, piperazinilo, azetidino, tiazolilo, furanilo, triazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, indolilo, naftiridinilo, indazolilo, y quinolinizilo.

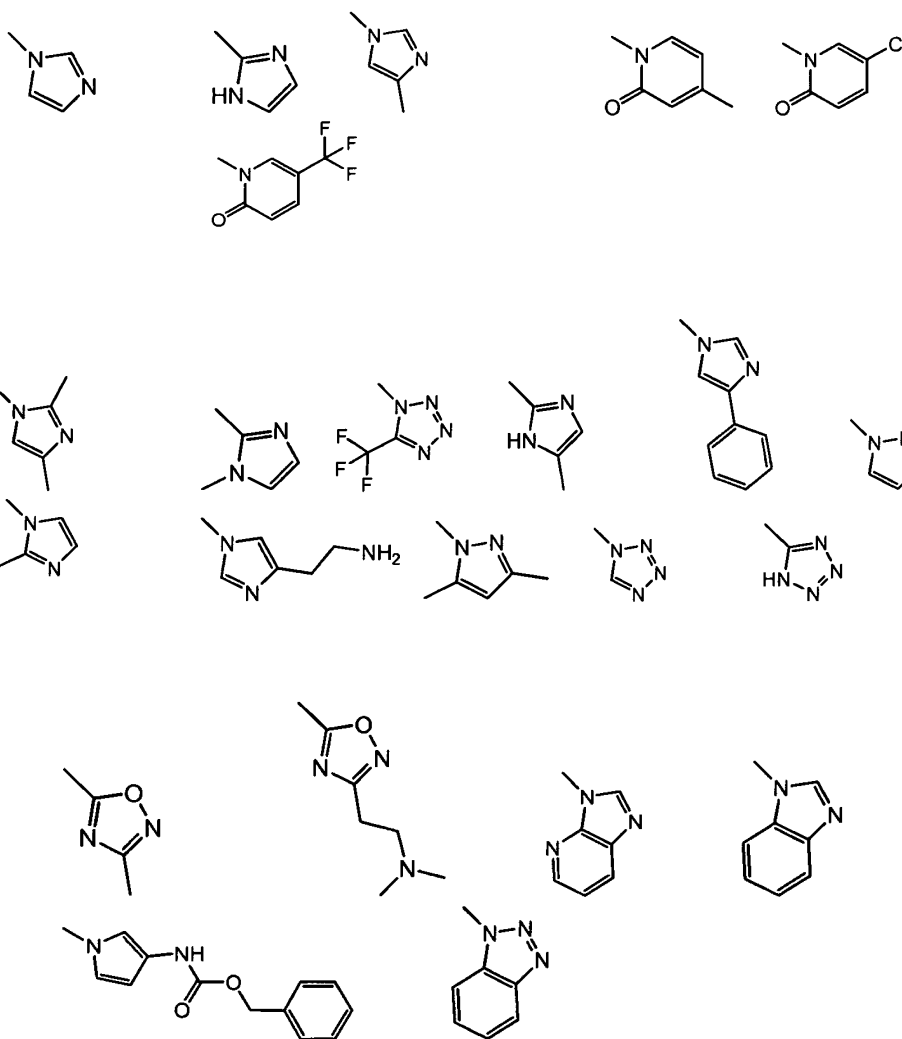
- 10 "Ariilo" se refiere a los grupos aromáticos monocíclicos y policíclicos opcionalmente sustituidos que tienen de 3 a 14 átomos de carbono o heteroátomos de estructura base, e incluye tanto a los grupos aril carbocíclicos como a los grupos aril heterocíclicos. Los grupos aril carbocíclicos son grupos arilo en donde todos los átomos del anillo en el anillo aromático son de carbono. El término "heteroarilo" se refiere en la presente invención a los grupos arilo que tienen de 1 a 4 heteroátomos como átomos del anillo en un anillo aromático, siendo el resto de los átomos del anillo átomos de carbono. Cuando se utiliza en relación con los sustituyentes arilo, el término "arilo policíclico" se refiere en la presente invención a las estructuras cíclicas fusionadas y no fusionadas, en donde al menos una estructura cíclica es aromática, tal como, por ejemplo, benzodioxazol (que tiene una estructura heterocíclica fusionada con un grupo fenilo, es decir,
- 15



- 20 naftilo, y similares. Las fracciones arilo que sirven de ejemplo empleadas como sustituyentes en los compuestos de la presente invención incluyen fenilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, triazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, purinilo, naftilo, benzotiazolilo, benzopiridilo, y bencimidazolilo, y similares.

- 25 "Aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. Típicamente, los grupos aralquilo empleados en los compuestos de la presente invención tienen de 1 a 6 átomos de carbono incorporados dentro de la porción alquilo del grupo aralquilo. Los grupos aralquilo adecuados empleados en los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, bencilo, picolilo, y similares.

- 30 Los grupos heteroarilo representativos incluyen, por ejemplo, aquellos que se muestran más adelante. Estos grupos heteroarilo pueden estar adicionalmente sustituidos, y se pueden unir en diferentes posiciones, como será evidente para aquéllos que tengan experiencia en la técnica de la química orgánica y medicinal, en conjunto con la divulgación de la presente invención.



5

Los heteroarios representativos incluyen, por ejemplo, imidazolilo, piridilo, piperazinilo, azetidino, tiazolilo, triazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, y benzoxazolilo.

10

"Opcionalmente sustituido" o "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno con un radical monovalente o divalente. Los grupos de sustitución adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, nitro, amino, imino, ciano, halógeno, tio, sulfonilo, tioamido, amidino, imidino, oxo, oxamidino, metoxamidino, imidino, guanidino, suifonamido, carboxilo, formilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alquilamino inferior, haloalquilamino inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alcoxiinferior, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroaralquilcarbonilo, alquiltio, aminoalquilo, cianoalquilo, arilo, y similares.

15

El grupo de sustitución puede estar él mismo sustituido. El grupo sustituido sobre el grupo de sustitución puede ser carboxilo, halógeno; nitro, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, aminocarbonilo, -SR, tioamido, -SO₃H, -SO₂R o cicloalquilo, en donde R es típicamente hidrógeno, hidroxilo o alquilo inferior.

20

Cuando el sustituyente sustituido incluye un grupo de cadena recta, la sustitución puede presentarse ya sea dentro de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxipropilo, 2-aminobutilo, y similares) o bien en el terminal de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxietilo, 3-cianopropilo, y similares). Los sustituyentes sustituidos pueden ser configuraciones de cadena recta, ramificada o cíclica de átomos de carbono o heteroátomos covalentemente enlazados.

Se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con cinco grupos flúor o un átomo de halógeno sustituido con otro átomo de halógeno). Tales patrones de sustitución no permitidos son bien conocidos por aquellos capacitados en el arte.

25

También será evidente para los expertos en este campo que los compuestos de las fórmulas (II), (III), o (IV), o sus estereoisómeros, así como las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, metabolitos, y

5 profármacos de cualquiera de ellos, pueden ser sometidos a tautomerización y, por consiguiente, pueden existir en diferentes formas tautoméricas, en donde un protón de un átomo de una molécula cambia a otro átomo, y consecuentemente, se reconfiguran los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Véase, por ejemplo, March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, páginas 69 - 74 (1992). Como se utiliza en la presente invención, el término "tautómero" se refiere a los compuestos producidos por el desplazamiento de protones, y se debe entender que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

10 Los compuestos de las fórmulas (II), (III) o (IV), o sus tautómeros, así como las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, metabolitos, y profármacos de cualquiera de los mismos, pueden comprender átomos de carbono asimétricamente sustituidos. Tales átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden dar como resultado que los compuestos de la invención existan en la forma de enantiómeros, diaestereómeros, y en otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, tales como en las formas (R) o (S). Como resultado, todos los posibles isómeros, estereoisómeros individuales en sus formas ópticamente puras, mezclas de los mismos, mezclas racémicas (o "racematos"), mezclas de diaestereómeros, así como los diaestereómeros individuales de los compuestos de la invención, se incluyen en la presente invención. Los términos configuración "S" y "R" como se utilizan en la presente invención, son como los define la IUPAC 1974, RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, *Pure Appl. Chem.* 45: 13 - 30 (1976). Los términos α y β se emplean para las posiciones del anillo de los compuestos cíclicos. El lado α del plano de referencia es el lado sobre el cual se encuentra el sustituyente preferido en la posición con numeración más baja. Aquellos sustituyentes que se encuentran sobre el lado opuesto del plano de referencia se les asigna el descriptor β . Se debe observar que este uso difiere de aquél de los estereoprogenitores cíclicos, en donde " α " significa por debajo del plano" y denota la configuración absoluta. El término configuración α y β , como se utiliza en la presente invención, es como lo define el CHEMICAL ABSTRACTS INDEX GUIDE-APPENDIX IV (1987), párrafo 203.

25 Como se utiliza en la presente invención, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de metales alcalinotérreos o ácidos no tóxicos de los compuestos de las fórmulas (II), (III) o (IV). Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de las fórmulas (II), (III) o (IV), o mediante la reacción por separado de las funciones ácido o base con un ácido o una base orgánica o inorgánica adecuada, respectivamente. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, y undecanoato. También, se pueden cuaternizar los grupos que contienen nitrógeno básico con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De esta manera se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite.

40 Los ejemplos de los ácidos que se pueden emplear para formar las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales de adición básicas se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la fórmula (II), (III) o (IV), o por separado mediante la reacción de fracciones de ácido carboxílico con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de un metal farmacéuticamente aceptable, o con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como las sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, y similares, así como los cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y amina, incluyendo, pero sin limitarse a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de adición básica incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

55 Como se utiliza en la presente invención, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a los ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquéllos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto progenitor o una sal del mismo. Los grupos ester adecuados incluyen, por ejemplo, aquellos derivados a partir de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, en particular los ácidos alcanico, alquenoico, cicloalcanico, y alcanodioico, en donde cada fracción alquilo o alquenilo convenientemente no tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen formatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos, y etilsuccinatos.

El término "profármacos farmacéuticamente aceptables", como se utiliza en la presente invención, se refiere a

- 5 aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que, dentro del alcance de un buen juicio médico, son adecuados para ser utilizados en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales inferiores sin una indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, de una manera adecuada con una relación razonable de beneficio/riesgo, y efectivos para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, donde sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a los compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto progenitor de la fórmula anterior, por ejemplo mediante hidrólisis en la sangre. Se proporciona una discusión completa en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Volumen 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, Editor, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos incorporados a la presente como referencia.
- 10 Será evidente para aquellos capacitados en el arte que los compuestos de las fórmulas (II), (III) o (IV) o sus tautómeros, profármacos y estereoisómeros, así como las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y profármacos de cualquiera de los mismos, se pueden procesar *in vivo* a través del metabolismo en un cuerpo humano o animal o en una célula para producir metabolitos. El término "metabolito", como se utiliza en la presente invención, se refiere a la fórmula de cualquier derivado producido en un sujeto después de la administración de un compuesto progenitor. Los derivados se pueden producir a partir del compuesto progenitor mediante diferentes transformaciones bioquímicas en el sujeto, tales como, por ejemplo, oxidación, reducción, hidrólisis, o conjugación, e incluyen, por ejemplo, óxidos y derivados desmetilados. Los metabolitos de un compuesto de la invención se pueden identificar empleando las técnicas de rutina conocidas en el arte. Véase, por ejemplo, Bertolini, G. y colaboradores, J. Med. Chem. 40: 2011 - 2016 (1997); Shan, D. y colaboradores, J. Pharm. Sci. 86 (7): 765 - 767; Bagshawe K., Drug Dev. Res. 34: 220 - 230 (1995); Bodor, N., Advances in Drug Res. 13: 224 - 331 (1984); Bundgaard, H., Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); y Larsen, I. K., Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen y colaboradores, editores, Harwood Academic Publishers, 1991). Se debe entender que los compuestos químicos individuales que sean metabolitos de los compuestos de las fórmulas (II), (III), o (IV), o sus tautómeros, pro-fármacos y estereoisómeros, así como las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y profármacos de cualquiera de los mismos, se incluyen dentro del alcance de esta divulgación.
- 25

El término "cáncer" se refiere las enfermedades cancerosas que se puedan tratar benéficamente mediante la inhibición de la Pim quinasa, incluyendo, por ejemplo, cánceres sólidos, tales como carcinomas (por ejemplo, de los pulmones, páncreas, tiroides, ovarios, vejiga, mama, próstata, o colon), melanomas, trastornos mieloides (por ejemplo, leucemia mieloide, mieloma múltiple, y eritroleucemia), adenomas (por ejemplo, adenoma de colon vellosos),

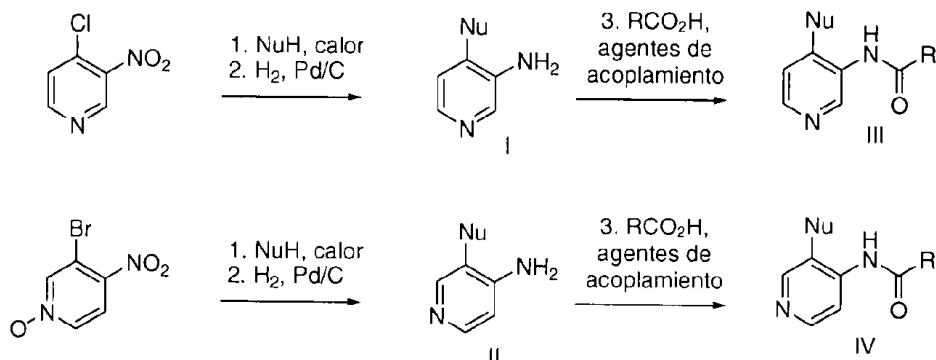
- 30 y sarcomas (por ejemplo, osteosarcoma).

Se divulgan en la presente invención procesos para la preparación de los compuestos de las fórmulas (II), (III), o (IV), y a los compuestos intermedios sintéticos útiles en tales procesos, como se describe con detalle a continuación.

Métodos de síntesis

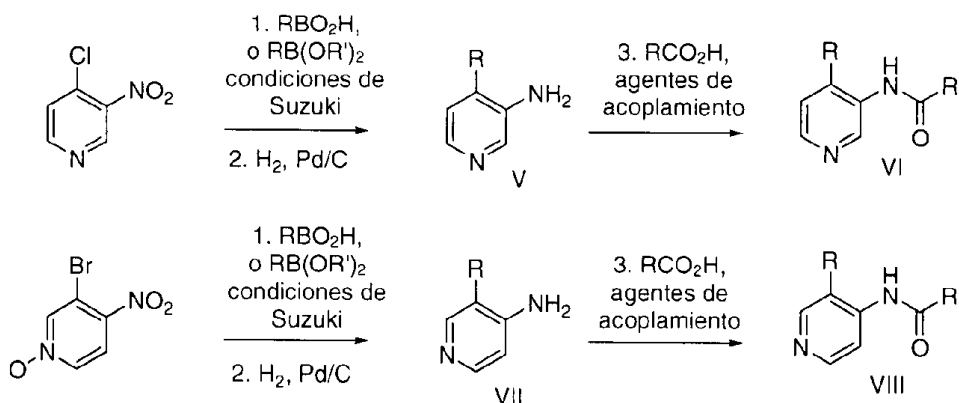
- 35 Los compuestos de la invención se pueden obtener a través de los procedimientos conocidos por aquellos capacitados en la técnica. Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 1, se puede hacer reaccionar 4-cloro-3-nitro- piridina con un nucleófilo, proporcionando después de la reducción del grupo nitro, una 3-amino- piridina I sustituida en posición 4. De una forma alternativa, se puede hacer reaccionar el N-óxido de 3-bromo-4-nitro- piridina con un nucleófilo, proporcionando, después de la reducción del grupo nitro y del N-óxido, una 4-amino- piridina II sustituida en posición 3. Las amino piridinas sustituidas I y II se pueden acilar con ácidos carboxílicos, con la ayuda de agentes de acoplamiento, o con haluros de ácido o anhídridos de ácido para producir las piridinas III y IV disustituidas en las posiciones 3, 4. Los compuestos de la invención que contienen fenilos disustituidos en las posiciones 3, 4 se puede obtener empleando una química análoga a aquella del Esquema 1, donde los materiales de partida son 3-halo-4-nitro-bencenos.
- 40

Esquema 1



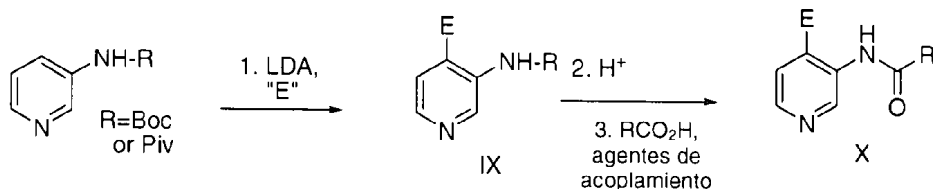
5 De una forma alternativa, las piridinas 3,4-disustituidas, como se ilustra en el Esquema 2, se pueden obtener mediante la reacción de las halo-nitro- piridinas con ácidos borónicos bajo condiciones de Suzuki, seguido por la reducción del grupo nitro, o del grupo nitro y el N-óxido, para producir las piridinas V y VII amino sustituidas. La posterior acilación de la amina produce las piridinas VI y VIII disustituidas en las posiciones 3, 4. Los compuestos de la invención que contienen fenilos disustituidos en las posiciones 3, 4 se pueden obtener empleando una química análoga a aquélla del Esquema 2, en donde los materiales de partida son 3-halo-4-nitro-bencenos.

Esquema 2



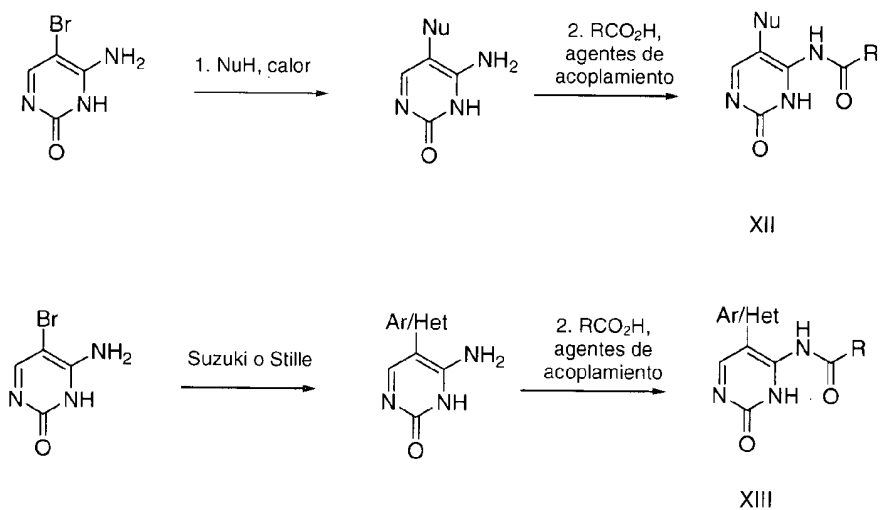
10 De una forma alternativa, las piridinas disustituidas en las posiciones 3, 4 se pueden obtener como se ilustra en el Esquema 3. La formación del anión bis de la N-Boc-3-aminopiridina o de la N-pivaloil-3-aminopiridina, y la reacción con un electrófilo produce la amino piridina IX protegida en 3-N, sustituida en posición 4. La remoción ácida del grupo protector Boc o Piv, y la posterior acilación produce la piridina X sustituida en posición 3, 4. Los compuestos de la invención que contienen fenilos disustituidos en posición 3, 4 se pueden obtener empleando una química análoga a aquélla del Esquema 3 cuando las anilinas protegidas en forma adecuada son los materiales de partida.

Esquema 3



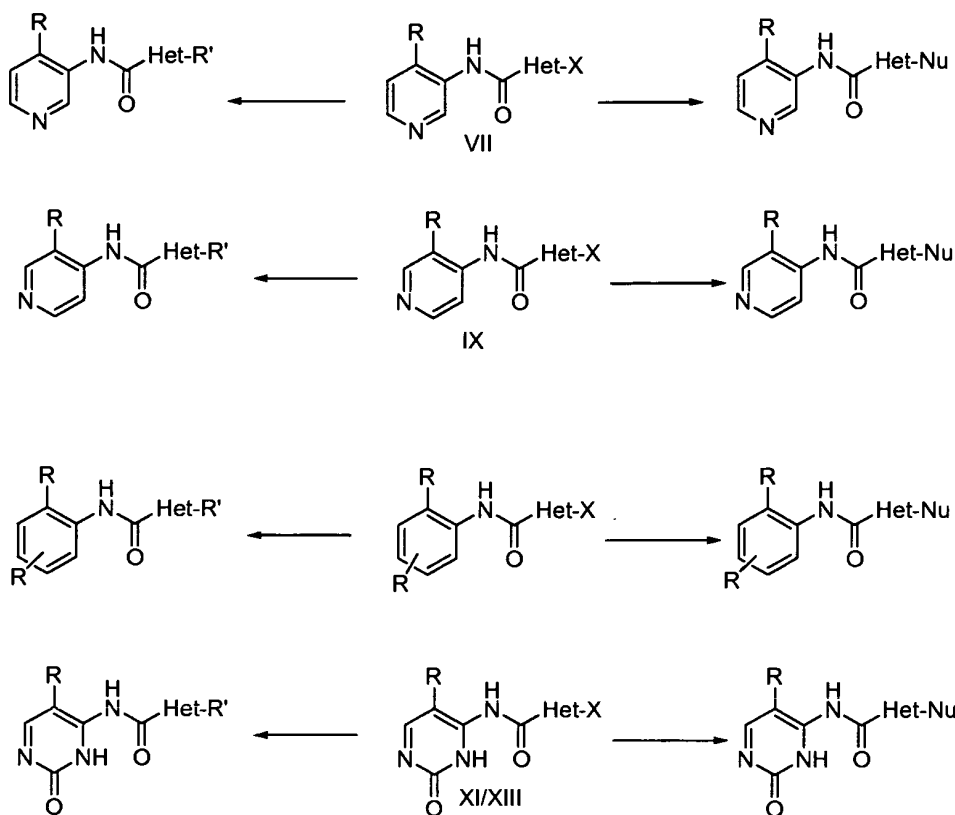
20 Los compuestos de la invención que contienen las 4-aminoacil pirimidonas sustituidas en posición 5, tales como XII y XIII, se pueden obtener como se ilustra en el Esquema 4. La sustitución nucleotilica o el acoplamiento de tipo Suzuki de la 5-bromocitosina, seguido por N-acilación, produce las 4-aminoacil pirimidonas sustituidas en posición 5.

Esquema 4



5 Cuando la porción de amida de las piridinas, bencenos, o pirimidonas sustituidas contiene un grupo haloheteroarilo, las piridinas, bencenos o pirimidonas sustituidas se pueden modificar como se ilustra en el Esquema 5. Los grupos enlazados directamente con carbono (R') se pueden unir al grupo heteroarilo utilizando las metodologías de Suzuki, Negishi, Grignard u otras metodologías organometálicas. De forma alternativa, se pueden unir los nucleófilos de nitrógeno, oxígeno, azufre y carbono al grupo heteroarilo empleando metodologías estándar, incluyendo condiciones de SnAr o de Buchwald/Hartwig.

Esquema 5



10

15 Los Compuestos de la invención son útiles *in vitro* o *in vivo* en la inhibición del crecimiento de las células cancerosas. Los compuestos se pueden utilizar solos o en composiciones junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, agentes de procesamiento, y modificadores y potenciadores del suministro de fármacos, tales como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa,

metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, hidroxipropil- β -ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico, y similares, así como combinaciones de cualquiera entre dos o más de los mismos. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991), incorporado a la presente como referencia.

5 Las cantidades efectivas de los compuestos de la invención en términos generales incluyen cualquier cantidad suficiente para inhibir en forma detectable la actividad de Pim mediante cualquiera de los ensayos descritos en la presente invención, mediante otros ensayos de la actividad de la Pim quinasa conocidos por aquéllos ordinariamente capacitados en el arte, o mediante la detección de una inhibición o alivio de los síntomas de cáncer.

10 La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de eliminación, la combinación de fármacos, y la gravedad de la enfermedad particular que se esté sometiendo a terapia. La cantidad terapéuticamente efectiva para una situación dada puede ser determinada fácilmente mediante experimentación de rutina, y está dentro de la capacidad y juicio de un clínico ordinario.

15 Para los propósitos de la presente invención, una dosis terapéuticamente efectiva, en términos generales, será una dosis diaria total administrada a un huésped en una sola dosis o en dosis divididas que pueden estar en cantidades, por ejemplo, de 0,001 a 1.000 mg/kg de peso corporal al día, y más preferiblemente de 1,0 a 30 mg/kg de peso corporal al día. Las composiciones unitarias de dosificación pueden contener las cantidades de los submúltiplos de las mismas para formar la dosis diaria.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma oral, parenteral, sublingual, mediante un aerosol o atomización para inhalación, en forma rectal, o en forma tópica, en formulaciones unitarias de dosificación que contengan los portadores, adyuvantes, y vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que se deseen. La administración tópica también puede involucrar el uso de administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de ionoforesis. El término parenteral, como se utiliza en la presente invención, incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales, o técnicas de infusión.

25 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida, utilizando agentes de dispersión o humectantes adecuados, y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-propanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo poco fuerte, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de inyectables.

30 Los supositorios para administración rectal del fármaco se pueden preparar mediante la mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao y polietilenglicoles, los cuales son sólidos a la temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura rectal, y, por consiguiente, se funden en el recto y liberan el fármaco.

35 Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa, o almidón. Estas formas de dosificación también pueden comprender, como es la práctica normal, sustancias adicionales diferentes de los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas, tabletas, y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores del pH. Las tabletas y píldoras se pueden preparar adicionalmente con recubrimientos entéricos.

40 Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como agua. Estas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, ciclodextrinas, y agentes edulcorantes, saborizantes, y perfumantes.

45 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en la forma de liposomas. Como se conoce en este campo, los liposomas se derivan generalmente a partir de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman mediante cristales líquidos hidratados en forma mono o multilamelar que se dispersan en

un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar de liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además a un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidil colinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticas. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Editor, El métodos in Cell Biology, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. W., páginas 33 y siguientes (1976).

Aunque los compuestos de la invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico activo, también se pueden utilizar en combinación con uno o más agentes diferentes utilizados en el tratamiento de cáncer. Los compuestos de la presente invención son también útiles en combinación con agentes terapéuticos y agentes contra el cancer conocidos, y las combinaciones de los compuestos actualmente dados a conocer, con otros agentes contra el cáncer o agentes quimioterapéuticos están dentro del alcance de la invención. Los ejemplos de tales agentes se pueden encontrar en Cancer Principles and Practice of Oncology, V. T. Devita y S. Hellman (Editores), 6ta Edición (Febrero 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona ordinariamente capacitada en este campo sería capaz de discernir cuales combinaciones de agentes serían útiles con base en las características particulares de los fármacos y del cáncer involucrado. Estos agentes contra el cáncer incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: moduladores de receptores de estrógeno, moduladores de receptores de andrógeno, moduladores de receptores de retinoides, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa y otros inhibidores de angiogénesis, inhibidores de proliferación celular y de señalización de sobrevivencia, agentes inductores de apoptosis, y agentes que interfieren con los puntos de verificación del ciclo celular. Los compuestos de la invención son también útiles cuando se administran conjuntamente con terapia de radiación.

Por consiguiente, en una forma de realización de esta divulgación, los compuestos de la invención también se utilizan en combinación con agentes conocidos contra el cáncer, incluyendo, por ejemplo, moduladores de receptores de estrógeno, moduladores de receptores de andrógeno, moduladores de receptores de retinoides, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la proteína prenil-transferasa, inhibidores de HMG-COA reductasa, inhibidores de VIH proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa, y otros inhibidores de angiogenesis.

Los moduladores de los receptores de estrógeno son compuestos que interfieren con, o que inhiben, el enlace de estrógeno con el receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de los moduladores de los receptores de estrógeno incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, propanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxo-propoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]-fenil] -2H- 1-benzopirran-3-il] -fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona, y SH646.

Los moduladores de los receptores de andrógenos son compuestos que interfieren con, o que inhiben, el enlace de los andrógenos con un receptor de andrógeno. Los ejemplos representativos de los moduladores de los receptores de andrógenos incluyen finasteride y otros inhibidores de 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol, y acetato de abiraterona. Los moduladores de los receptores de retinoides son compuestos que interfieren con, o que inhiben, el enlace de los retinoides con un receptor de retinoide. Los ejemplos de los moduladores de los receptores de retinoides incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, LX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida, y N-4-carboxifenil retinamida.

Los agentes citotóxicos y/o citostáticos son compuestos que provocan la muerte celular o que inhiben la proliferación celular, primordialmente al interferir directamente con el funcionamiento de la célula, o que inhiben o interfieren con la mitosis celular, incluyendo agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos activables por hipoxia, inhibidores de microtúbulos / agentes estabilizantes de microtúbulos, inhibidores de las quinasas mitóticas, inhibidores de las quinasas involucradas en el progreso mitótico, antimetabolitos, modificadores de la respuesta biológica; agentes terapéuticos hormonales / antihormonales, factores de crecimiento hematopoyético, agentes terapéuticos dirigidos a los anticuerpos monoclonales, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de proteasoma, e inhibidores de ubiquitina ligasa. Los ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatina, estramustina, tosilato de impropulsano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irolutveno, dexifosfamida, cis-aminadiclo-(2-metil-piridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans, trans, trans)-bis- μ -(hexan-1,6 -diamina)- μ -[diamina-platino (II)]-bis-[diamina(cloro)platino (II)], diarizidinespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755, y 4-demetoxi-3-desamino-B-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase la publicación internacional número WO 00/50032). Un ejemplo representativo de un compuesto activable por hipoxia es la tirapazamina. Los inhibidores de proteasoma incluyen, pero no se limitan a, lactacistina y bortezomib. Los ejemplos de los inhibidores de microtúbulos / agentes estabilizantes de microtúbulos incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de

- mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6 -pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-benceno sulfonamida, vinblastina anhidra, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butil- amida, TDX258, las epotilonas (véanse, por ejemplo las patentes de los Estados Unidos Nos. 6.284.781 y 6.288.237), y BMS188797. Los ejemplos representativos de los inhibidores de topoisomerasa incluyen
- 5 topotecano, hicaptamina, irinotecano, rubitecano, 6 -etoxi-propionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitro- pirazolo-[3,4,5-kl]-acridin-2-(6H)-propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H- benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)diona, lurtotecano, 7-[2-(N-isopropilamino)-etil] -(20S)-camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etoposida, teniposida, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxietoposida, GL331, N-[2-(dimetilamino)-etil] -9-hidroxi-5,6 -dimetil-6H- pirido-[4,3-b]-
- 10 carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa, 9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)-etil] -N-metilamino]etil] -5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil] -5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro-(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6 -ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo-[c]-fenantridino, 6,9-bis-[(2-aminoetil)amino]benzo-[g]-isoguino-5,10-diona, 5-(3-aminopropil-amino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etil-aminometil)-6H- pirazolo[4,5,1'-de]-acridin-6 -ona, N-[1-[2-(diethylamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)-acridin-4-carboxamida, 6 -[[2-(dimetilamino) etil]amino]-3-hidroxi-7H- indeno-[2,1-c]-quinolin-7-ona, y dimesna. Los ejemplos de los inhibidores de quinesinas mitóticas, tales como la quinesina mitótica humana KSP, se describen en las publicaciones PCT Nos. WO 01/30768 y WO 01/98278, WO 03/050.064 (junio 19, 2003), WO 03/050.122 (junio 19, 2003), WO 03/049.527 (junio 19, 2003), WO 03/049.679 (junio 19, 2003), WO 03/049.678 (junio 19, 2003), y WO 03/39460 (mayo 15, 2003), y las solicitudes PCT pendientes Nos. US 03/06403 (presentada en marzo 4, 2003), US 03/15861 (presentada en mayo 19, 2003), US 03/15810 (presentada en mayo 19, 2003), US 03/18482 (presentada en junio 12, 2003), y US 03/18694 (presentada en junio 12, 2003). En una forma de realización, los inhibidores de las quinesinas mitóticas incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de KSP, los inhibidores de MKLP1, los inhibidores de CENP-E, los inhibidores de MCAK, los inhibidores de Kif14, los inhibidores de Mphosph1, y los inhibidores de Rab6G-KIFL.
- 25 Los inhibidores de las quinasas involucradas en el progreso mitótico incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de la aurora quinasa, los inhibidores de las quinasas tipo Polo (PLK) (por ejemplo, los inhibidores de PLK-1), los inhibidores de bub-1, y los inhibidores de bub-R1. Los agentes antiproliferativos incluyen a los oligonucleótidos de ARN y de ADN antisentido, tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, e INX3001, y los antimetabolitos, tales como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato de fosteabina de sodio, raltitrexed, paltitrexida, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6 -[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradeca-dienoil] -glicil amino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ectein-ascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H- pirimidino[5,4-b]-[1,4]tiazin-6 -il-(S)-etil] -2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6 -metoxi-14-oxa-1,1-diaza-tetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6 -trien-9-il acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabino furanosil citosina, y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona. Los ejemplos de los agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales incluyen aquellos agentes terapéuticos que tienen
- 30 agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a un anticuerpo monoclonal específico de células de cáncer o específico de las células objetivo. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, Bexxar. Los inhibidores de HMG-CoA reductasa son inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Los compuestos que tienen una actividad inhibidora para HMG-CoA reductasa se pueden identificar fácilmente empleando ensayos bien conocidos en el arte, tales como aquellos descritos o citados en la patente de los Estados Unidos No. 4.231.938 y en la publicación internacional No WO 84/02181. Los ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa que se pueden utilizar incluyen, pero no se
- 35 limitan a, lovastatina (MEVACOR®; véanse las patentes de los Estados Unidos Nos 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las patentes de los Estados Unidos Nos 4.444.784, 4.820.850 y 4.918.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse las patentes de los Estados Unidos Nos 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; véanse las patentes de los Estados Unidos Nos 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896), y atorvastatina (LIPITOR®; véanse las patentes de los Estados Unidos Nos 5.273.995, 4.681.898, 5.489.691 y 5.342.952). Las fórmulas estructurales de estos y otros inhibidores adicionales de HMG-CoA reductasa que se pueden utilizar en los presentes métodos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, páginas 85 - 89 (5 de febrero de 1996), y las patentes de los Estados Unidos Nos 4.782.084 y 4.885.314. En una forma de realización, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se selecciona a partir de lovastatina y simvastatina.
- 45
- 50
- 55 Los inhibidores de la proteína prenil-transferasa son los compuestos que inhiben cualquiera o cualquier combinación de las enzimas de la proteína prenil-transferasa, incluyendo la proteína farnesil-transferasa (FPTasa), la proteína geranilgeranil-transferasa tipo I (GGPTasa-I), y la proteína geranilgeranil-transferasa tipo II (GGPTasa-II, también denominada Rab GGPTasa). Los ejemplos de los compuestos inhibidores de la proteína prenil-transferasa incluyen (±)-6 -[amino-(4-clorofenil)(1-metil-1H- imidazol-5-il)metil] -4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona, (-)-6 -[amino-(4-clorofenil)(1-metil-1H- imidazol-5-il)metil] -4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona, (+)-6 -[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H- imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona, 5(S)-n-butil-1-(2,3-dimetilfenil)-4-[1-(4-cianobencil)-5-imidazolilmetil]-2-piperazinona, (S)-1-(3-clorofenil)-4-[1-(4-cianobencil)-5-imidazolilmetil] -5-[2-(etanosulfonil)metil]-2-piperazinona, 5(S)-n-butil-1-(2-metilfenil)-4-[1-(4-cianobencil)-5-imidazolilmetil] -2-
- 60

piperazinona, 1-(3-clorofenil)-4-[1-(4-cianobencil)-2-metil-5-imidazolil-metil]-2-piperazinona, 1-(2,2-difeniletil)-3-[N-(1-(4-cianobencil)-1H-imidazol-5-il-etil)-carbamoil]-piperidina, 4-{-[4-hidroxi-metil-4-(4-cloro-piridin-2-il-metil)-piperidin-1-il-metil]-2-metilimidazol-1-il-metil}-benzonitrilo, 4-{5-[4-hidroxi-metil-4-(3-clorobencil)-piperidin-1-il-metil]-2-metilimidazol-1-il-metil}-benzonitrilo, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)bencil]-3H-imidazol-4-il-metil}benzonitrilo, 4-{3-[4-(5-cloro-2-oxo-2H-[1,2']bipiridin-5'-il-metil)-3H-imidazol-4-il-metil]-benzonitrilo, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-[1,2']-bipiridin-5'-il-metil)-3H-imidazol-4-il-metil]-benzo nitrilo, 4-[3-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il-metil)-3H-imidazol-4-il-metil]-benzonitrilo, 18,19-dihidro-19-oxo-5H, 17H- 6,10:12,16 -dimeteno-1H-imidazo[4,3-c][1,11,4]-dioxo-azaciclononadecin-9-carbonitrilo, (\pm)-19,20 - dihidro - 19-oxo- 5H- 18,21-etano -12,14- eteno-6,10 -meteno -22H- benzo [d]imidazo [4,3-k][1,6,9,12]oxatriaza-ciclooctadecin-9-carbonitrilo, 19,20-dihidro-19-oxo-5H,17H- 18,21-etan-6,10:12,16 -dimeteno-22H-imidazo-[3,4-h][1,8,11,14]-oxatriaza cicloeicosin-9-carbonitrilo, y (\pm)-19,20-dihidro-3-metil-19-oxo-5H-18,21-etano-12,14-eteno-6,10-meteno-22H- benzo-[d]-imidazo[4,3-k][1,6,9,12]oxa-triazaciclooctadecin-9-carbonitrilo. Otros ejemplos de los inhibidores de proteína prenil-transferasa se pueden encontrar en las siguientes publicaciones y patentes: las publicaciones internacionales Nos WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, la patente de los Estados Unidos No 5.420.245, la patente de los Estados Unidos No 5.523.430, la patente de los Estados Unidos No 5.532.359, la patente de los Estados Unidos No 5.510.510, la patente de los Estados Unidos No 5.589.485, la patente de los Estados Unidos No 5.602.098, la publicación de patente europea No 0 618 221, la publicación de patente europea No 0 675 112, la publicación de patente europea No 0 604 181, la publicación de patente europea No 0 696 593, las publicaciones internacionales Nos WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, la patente de los Estados Unidos No 5.661.152, las publicaciones internacionales Nos WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, la patente de los Estados Unidos No 5.571.792, las publicaciones internacionales Nos WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, y la patente de los Estados Unidos No 5.532.359. Para un ejemplo del papel de un inhibidor de la proteína prenil-transferasa sobre la angiogenesis, véase *European J. of Cancer* 35 (9): 1394 - 1401 (1999).

Los inhibidores de angiogénesis se refieren a los compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de los inhibidores de angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina quinasa, tales como los inhibidores de los receptores de tirosina quinasa Flt-1 (VEGFR1), y Flk-1/KDR (VEGFR2), los inhibidores de los factores de crecimiento derivados de epidermis, derivados de fibroblastos, o derivados de plaquetas, los inhibidores de MMP (metaloproteasa de matriz), bloqueadores de integrina, interferón alfa, interiequina-12, polisulfato de pentosano, los inhibidores de ciclooxigenasa, incluyendo los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) como aspirina e ibuprofeno, así como los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 como celecoxib y rofecoxib (PNAS 89: 7384 (1992); JNCI 69: 475 (1982); Arch. Ophthalmol. 108: 573 (1990); Anat. Rec., (238): 68 (1994); FEBS Letters 372: 83 (1995); Clin. Orthop. 313: 76 (1995); J. Mol. Endocrinol. 16: 107 (1996); Jpn. J. Pharmacol. 75: 105 (1997); Cancer Res. 57: 1625 (1997); Cell 93: 705 (1998); Intl. J. Mol. Med. 2: 715 (1998); J. Biol. Chem. 274: 9116 (1999)), los antiinflamatorios esteroideos (tales como corticosteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, beta-metasona), carboxiamidotriazol, combretastatina A4, escualamina, 6 -O-cloro-acetil-carbonil)-fumagillol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de angiotensina II (véase Fernández y colaboradores, J. Lab. Clin. Med. 105: 141 - 145 (1985)), y anticuerpos para VEGF (véase Nature Biotechnology, 17: 963 - 968 (Octubre de 1999); Kim y colaboradores, Nature, 362: 841 - 844 (1993); y las publicaciones internacionales Nos WO 00/44777 y WO 00/61186). Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y que también se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen los agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase la revisión en Clin. Chem. La. Med. 38: 679 - 692 (2000)). Los ejemplos de tales agentes que modulan o inhiben las rutas de coagulación y fibrinólisis incluyen, pero no se limitan a, heparina (véase Thromb. Haemost. 80: 10 - 23 (1998)), heparinas de bajo peso molecular, e inhibidores de carboxipeptidasa U (también conocidos como inhibidores del inhibidor de fibrinólisis activable por trombina activa [TAPIa]) (véase Thrombosis Res. 101: 329 - 354 (2001)). Los inhibidores de TAFIa han sido descritos en la publicación PCT No WO 03/013526, y en la solicitud de patente de los Estados Unidos con número de serie 60/349.925 (presentada el 18 de enero, 2002). La invención también abarca combinaciones de los compuestos de la invención con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los cuales son inhibidores selectivos de COX-2 (generalmente definidos como aquellos que poseen una especificidad para inhibir COX-2 sobre COX-1 de al menos 100 veces, medida por la proporción de la IC₅₀ para COX-2 sobre la IC₅₀ para COX-1, evaluada mediante ensayos celulares o microsomas). Estos compuestos incluyen, pero no se limitan a, aquéllos divulgados en la patente de los Estados Unidos No 5.474.995, emitida el 12 de diciembre de 1995, en la patente de los Estados Unidos No 5.861.410, emitida el 19 de enero de 1999, en la patente de los Estados Unidos No 6.001.843, emitida el 14 de diciembre de 1999, en la patente de los Estados Unidos No 6.020.343, emitida el 1 de febrero de 2000, en la patente de los Estados Unidos No 5.409.944, emitida el 25 de abril de 1995, en la patente de los Estados Unidos No 5.436.265, emitida el 25 de julio de 1995, en la patente de los Estados Unidos No 5.536.752, emitida el 16 de julio de 1996, en la patente de los Estados Unidos No 5.550.142, emitida el 27 de agosto de 1996, en la patente de los Estados Unidos No 5.604.260, emitida el 18 de febrero de 1997, en la patente de los Estados Unidos No 5.698.584, emitida el 16 de diciembre de

1997, en la patente de los Estados Unidos No 5.710.140, emitida el 20 de enero de 1998, en la publicación internacional No WO 94/15932, publicada el 21 de julio de 1994, en la patente de los Estados Unidos No 5.344.991, emitida el 6 de junio de 1994, en la patente de los Estados Unidos No 5.134.142, emitida el 28 de julio de 1992, en la patente de los Estados Unidos No 5.380.738, emitida el 10 de enero de 1995, en la patente de los Estados Unidos
 5 No 5.393.790, emitida el 20 de febrero de 1995, en la patente de los Estados Unidos No 5.466.823, emitida el 14 de noviembre de 1995, en la patente de los Estados Unidos No 5.633.272, emitida el 27 de mayo de 1997, y en la patente de los Estados Unidos No 5.932.598, emitida el 3 de agosto de 1999, todas las cuales se incorporan a la presente como referencia. Los inhibidores representativos de COX-2 que son útiles en los métodos de la presente invención incluyen 3-fenil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(5H)-furanona; y 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina. Los compuestos que se describen como inhibidores específicos de COX-2 y que, por consiguiente,
 10 son útiles en la presente invención, y los métodos de síntesis de los mismos, se pueden encontrar en las siguientes patentes, solicitudes pendientes, y publicaciones, las cuales se incorporan a la presente como referencia: la publicación internacional No WO 94/15932, publicada el 21 de julio de 1994, la patente de los Estados Unidos No 5.344.991, emitida en junio 6, 1994, la patente de los Estados Unidos No 5.134.142, emitida en julio 28, 1992, la patente de los Estados Unidos No 5.380.738, emitida en enero 10, 1995, la patente de los Estados Unidos No 5.393.790, emitida en febrero 20, 1995, la patente de los Estados Unidos No 5.466.823, emitida en noviembre 14,
 15 1995, la patente de los Estados Unidos No 5.633.272, emitida en mayo 27, 1997, la patente de los Estados Unidos No 5.932.598, emitida en agosto 3, 1999, la patente de los Estados Unidos No 5.474.995, emitida en diciembre 12, 1995, la patente de los Estados Unidos No 5.861.419, emitida en enero 19, 1999, la patente de los Estados Unidos No 6.001.843, emitida en diciembre 14, 1999, la patente de los Estados Unidos No 6.020.343, emitida en febrero 1, 2000, la patente de los Estados Unidos No 5.409.944, emitida en abril 25, 1995, la patente de los Estados Unidos No 5.436.265, emitida en julio 25, 1995, la patente de los Estados Unidos No 5.536.752, emitida en julio 16, 1996, la patente de los Estados Unidos No 5.550.142, emitida en agosto 27, 1996, la patente de los Estados Unidos No 5.604.260, emitida en febrero 18, 1997, la patente de los Estados Unidos No 5.698.584, emitida en diciembre 16,
 20 1997, y la patente de los Estados Unidos No 5.710.140, emitida en enero 20, 1998. Otros ejemplos de los inhibidores de angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, endostatina, ucraína, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(8-metil-2-butenil)oxiraniil] -1-oxaesp[iro[2,5]-oct-6 -il-(cloroacelil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)fenil]metil] -1H- 1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, fosfato de manopentanosulfado, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2- pirrolocarbonilimino-[N-metil-4,2- pirrol]-carbonilimino]-bis-(1,3-naftaleno disulfonato), y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)-metil]-2-indolinona (SU5416).
 25 30

Los agentes que interfieren con los puntos de verificación del ciclo celular son los compuestos que inhiben las proteína quinasa que transducen las señales del punto de verificación del ciclo celular, sensibilizando de esta manera la célula de cáncer a los agentes que dañan el ADN. Estos agentes incluyen los inhibidores de ATR, ATM,
 35 las quinasa Chk1 y Chk2, y los inhibidores de cdk y cdc quinasa, y son específicamente ejemplificados por 7-hidroxiestaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel), y BMS-387032.

Los inhibidores de las rutas de señalización de proliferación y de supervivencia celular son los agentes farmacéuticos que inhiben a los receptores de la superficie de la célula y a las cascadas de transducción de señales en dirección 3' de esos receptores de superficie. Tales agentes incluyen los inhibidores de los inhibidores del EGFR (por ejemplo, gefitinib y erlotinib), los inhibidores de ERB-2 (por ejemplo, trastuzumab), los inhibidores de IGFR, los inhibidores de los receptores de citoquina, los inhibidores de MET, los inhibidores de PI3K (por ejemplo, LY294002), las serina/treonina quinasa (incluyendo, pero sin limitarse a, los inhibidores de Akt, tal como se describen en las publicaciones internacionales Nos WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140 y WO 02/083138), los inhibidores de Raf quinasa (por ejemplo BAY-43-9006), los inhibidores de MEK (por ejemplo CI-1040 y PD-098059), y los inhibidores de mTOR (por ejemplo Wyeth CCI-779). Estos agentes incluyen los compuestos inhibidores de moléculas pequeñas y los antagonistas de anticuerpos.
 40 45

Los agentes inductores de apoptosis incluyen los activadores de los miembros de la familia de receptores del TNF (incluyendo los receptores TRAIL).

En ciertas formas de realización actualmente preferidas de la invención, los agentes representativos útiles en combinación con los compuestos de la invención para el tratamiento de cáncer incluyen, por ejemplo, irinotecano, topotecano, gemcitabina, 5-fluorouracilo, leucovorina, carboplatino, cisplatino, taxanos, tezacitabina, ciclofosfamida, alcaloides vinca, imatinib (Gleevec), antraciclinas, rituximab, trastuzumab, así como otros agentes quimioterapéuticos para el cáncer.
 50

Los compuestos anteriores que se emplean en combinación con los compuestos de la invención se utilizarán en cantidades terapéuticas, como se indican en la Physicians' Desk Reference (PDR) 47ava Edición (1993), el cual se incorpora a la presente como referencia, o las cantidades terapéuticamente útiles que sean conocidas por una persona ordinariamente capacitada en el arte.
 55

Los compuestos de la invención y los otros agentes contra el cáncer se pueden administrar en la dosificación clínica

máxima recomendada o en dosis más bajas. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las composiciones de la invención se pueden variar para obtener una respuesta terapéutica deseada, dependiendo de la vía de administración, de la gravedad de la enfermedad, y de la respuesta del paciente. La combinación se puede administrar como composiciones separadas o como una sola forma de dosificación que contenga ambos agentes.

5 Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas, las cuales se administran al mismo tiempo o en diferentes momentos, o los agentes terapéuticos se pueden administrar como una sola composición.

10 Los antiestrógenos, tales como tamoxifeno, inhiben el crecimiento de cáncer de mama a través de la inducción de la detención del ciclo celular, que requiere de la acción del inhibidor del ciclo celular p27Kip. Recientemente se ha demostrado que la activación de la ruta de la Ras-Raf-MAP quinasa altera el estado de fosforilación de p27Kip, de tal manera que se atenúa su actividad inhibitoria en la detención del ciclo celular, contribuyendo de esta manera a la resistencia contra los estrógenos (Donovan y colaboradores, J. Biol. Chem. 276: 40888, 2001). Como es reportado por Donovan y colaboradores, la inhibición de la señalización de MAPK a través del tratamiento con el inhibidor de MEK cambió el estado de fosforilación de p27 en las líneas celulares de cáncer de mama refractarias a hormonas, y al hacerlo de esta manera, restableció la sensibilidad a las hormonas. De conformidad con lo anterior, en un aspecto, los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III), y (IV), se pueden utilizar en el tratamiento de los cánceres que dependen de hormonas, tales como los cánceres de mama y de próstata, para revertir la resistencia a las hormonas que se observa comúnmente en estos cánceres, con agentes contra el cáncer convencionales.

20 En los cánceres hematológicos, tales como leucemia mielógena crónica (CML), la translocalización cromosómica es responsable por la tirosina quinasa BCR-AB1 constitutivamente activada. Los pacientes que los padecen responden a Gleevec, un inhibidor de tirosina quinasa de molécula pequeña, como resultado de la inhibición de la actividad de la Ab1 quinasa. Sin embargo, muchos pacientes con la enfermedad en etapa avanzada responden a Gleevec inicialmente, pero entonces recaen posteriormente debido a las mutaciones que confieren resistencia en el dominio quinasa Ab1. Los estudios *in vitro* han demostrado que BCR-Av1 emplea la ruta de la Raf quinasa para provocar sus efectos. Además, la inhibición de más de una quinasa en la misma ruta proporciona una protección adicional contra las mutaciones que confieren resistencia. De conformidad con lo anterior, en otro aspecto de la invención, los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III), y (IV), se utilizan en combinación con al menos un agente adicional, tal como Gleevec, en el tratamiento de cánceres hematológicos, tales como leucemia mielógena crónica (CML), para revertir o prevenir la resistencia a al menos un agente adicional.

30 En la presente invención se divulgan métodos para inhibir al menos una serina/treonina quinasa en la ruta de señalización de Jak/Stat en un sujeto, o para el tratamiento de una condición biológica mediada por una serina/treonina quinasa en la ruta de señalización de Jak/Stat en un sujeto, los cuales comprenden administrar una composición terapéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula (II), (III) o (IV), efectiva para inhibir la actividad de al menos una serina/treonina quinasa en la ruta de señalización de Jak/Stat en el sujeto.

35 Las composiciones terapéuticas de acuerdo con este aspecto de la divulgación son útiles para el tratamiento de los pacientes que requieran de tales inhibidores (por ejemplo, aquéllos que sufren de un cáncer mediado por una señalización anormal de Jak/Stat). Los tipos de cáncer mediados por una señalización anormal de Jak/Stat incluyen, por ejemplo, melanoma, cáncer papilar, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cancer de colon, cáncer pancreático, cáncer pulmonar de células ni pequeñas (NSCLC), leucemia linfoblástica aguda (ALL), y leucemia mielóide aguda.

40 En la presente invención se divulga un método para inhibir Pim1, Pim2 Pim3, Flt3, KDR o PKCε en un sujeto humano o animal. El método incluye administrar una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las formas de realización de los compuestos de la fórmula (II), (III) o (IV), a un sujeto que lo necesite.

45 La presente invención se entenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, los cuales se proporcionan a manera de ilustración, y no pretenden ser limitantes de la presente invención.

Las cadenas laterales representativas para uso en los compuestos de los siguientes ejemplos se pueden preparar generalmente de acuerdo con los siguientes procedimientos:

Ejemplos

50 Haciendo referencia a los siguientes ejemplos, los compuestos de las formas de realización preferidas se sintetizaron empleando los métodos descritos en la presente invención, u otros métodos, los cuales son conocidos en el arte.

Los compuestos y/o compuestos intermedios se caracterizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) utilizando un sistema de cromatografía Waters Millenium con un módulo de separación 2695 (Milford, MA). Las columnas analíticas fueron Phenomenex Luna C18 de 5 micras, 4,6 x 50 mm, de fase inversa, de Alltech

(Deerfield, IL). Se utilizó una elución en gradiente (flujo de 2,5 mL/min), típicamente empezando con 5% de acetonitrilo/95% de agua y progresando hasta un 100% de acetonitrilo durante un período de 10 minutos. Todos los solventes contenían ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA). Los compuestos se detectaron mediante absorción de luz ultravioleta (UV) ya sea a 220 o a 254 nm. Los solventes de HPLC fueron de Burdick and Jackson (Muskegan, MI), o de Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).

En algunos casos, se evaluó la pureza mediante cromatografía de capa delgada (TLC) utilizando placas de gel de sílice con respaldo de vidrio o de plástico, tales como, por ejemplo, láminas flexibles de gel de sílice Baker-Flex 1B2-F. Los resultados de la TLC se detectaron fácilmente en forma visual bajo luz ultravioleta, o empleando vapor de yodo bien conocido y otras técnicas diferentes de coloración.

El análisis espectrométrico de masas se llevó a cabo en uno de tres instrumentos de LCMS: un Sistema Waters (Alliance HT HPLC, y un espectrómetro de masas Micromass ZQ; Columna: Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm; gradiente: 5 - 95% (o 35 - 95%, o 65 - 95% o 95 - 95%) de acetonitrilo en agua con TFA al 0,05% durante un período de 4 minutos; velocidad de flujo de 0,8 ml/min; intervalo de peso molecular de 200 - 1.500; voltaje del cono de 20 V; temperatura de la columna de 40°C), otro Sistema Waters (sistema ACQUITY UPLC y un sistema ZQ 2000; Columna: ACQUITY UPLC HSS-C18, 1,8 µm, 2,1 x 50 mm; gradiente: 5 - 95% (o 35 - 95%, o 65 - 95% o 95 - 95%) de acetonitrilo en agua con TFA al 0,05% durante un período de 1,3 min; velocidad de flujo de 1,2 mL/min; intervalo de peso molecular de 150 - 850; voltaje del cono de 20 V; temperatura de la columna de 50°C), o un Sistema Hewlett Packard (HPLC Serie 1100; Columna: Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm; gradiente: 5 - 95% de acetonitrilo en agua con TFA al 0,05% durante un período de 4 minutos; velocidad de flujo de 0,8 mL/min; intervalo de peso molecular de 150 - 850; voltaje del cono de 50 V; temperatura de la columna de 30°C). Todas las masas se reportaron como aquéllas de los iones progenitores protonados.

El análisis de GCMS se llevó a cabo en un instrumento Hewlett Packard (cromatógrafo de gas Serie HP6890 con un detector selectivo de masa 5973; volumen del inyector: 1 µL; temperatura inicial de la columna: 50°C; temperatura final de la columna: 250°C; tiempo de rampa: 20 minutos; velocidad de flujo de gas: 1 mL/min; columna: fenil metil siloxano al 5%, Modelo No. HP 190915-443, dimensiones: 30,0 metros x 25 ms x 0,25 m).

El análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) se llevó a cabo sobre algunos de los compuestos con un equipo Varian de RMN de 300 MHz (Palo Alto, CA). La referencia espectral fue o bien de TMS o el cambio químico conocido del solvente. Algunas muestras de compuestos se corrieron a temperaturas elevadas (por ejemplo, a 75°C) para promover un aumento en la solubilidad de la muestra.

La pureza de algunos de los compuestos se evalúa mediante análisis elemental (Desert Analytics, Tucson, AZ).

Los puntos de fusión se determinan en un aparato Laboratory Devices Mel-Temp (Holliston, MA).

Las separaciones preparativas se llevan a cabo utilizando un sistema de cromatografía Flash 40 y KP-Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, VA), o mediante cromatografía instantánea en columna utilizando como material de empaque gel de sílice (malla 230 - 400), o mediante HPLC utilizando un manejador de muestras Waters 2767, una columna de fase inversa C - 18, 30 X 50 mm, flujo: 75 mL/min. Los solventes típicos empleados para el sistema Flash 40 Biotage y para la cromatografía instantánea en columna son diclorometano, metanol, acetato de etilo, hexano, acetona, amoníaco acuoso (o hidróxido de amonio), y trietilamina. Los solventes típicos empleados para la HPLC de fase reversa son concentraciones variables de acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1%.

Se debe entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con las formas de realización preferidas pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. Debido a que las estructuras químicas en esta memoria descriptiva pueden representar solamente una de las posibles formas tautoméricas, se debe entender que las formas de realización preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada.

Se entiende que la invención no está limitada a las formas de realización expuestas en la presente invención para ilustración, sino que abarca todas las formas de las mismas que entren dentro del alcance de la divulgación anterior.

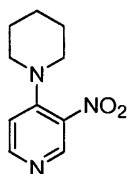
En los ejemplos que se encuentran más adelante, así como a través de toda la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

Abreviaturas

DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
DCM	diclorometano
DIEA	diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	Clorhidrato de etil dimetilaminopropilazodicarboxilato
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	Etanol
HOAT	Hidroxiazabenzotriazol
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metil-2- pirrolidona
RT o rt	temperatura ambiente
TDMSCl	cloruro de tert-butildimetilsililo
TEA	triethylamina
THF	tetrahidrofurano

Ejemplo 1

Síntesis de 3-nitro-4-(piperidin-1-il)piridina

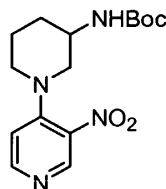


- 5 Una solución de 4-cloro-3-nitropiridina (1,0 equivalente) y piperidina (2,0 equivalentes) en etanol, en una concentración de 0,5 M, se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas después de las cuales se removió el etanol al vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc (300 mL) y Na₂CO₃ (sat.) (75 mL), se lavó adicionalmente con

H₂O (50 mL), NaCl (sat.) (50 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se removieron los volátiles al vacío produciendo 3-nitro-4-(piperidin-1-il)piridina (95%). LCMS (m/z): 207,7 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,60 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8.80 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.7, 1H), 6.84 (d, J = 6.3, 1H), 3.18 - 3.21 (m, 4H), 1.64 - 1.78 (m, 6H).

Ejemplo 2

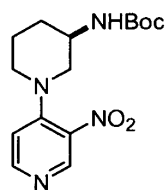
- 5 Síntesis de tert-butil 1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



Se siguió el método del Ejemplo 1 utilizando 1 eq de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, 3-N-Boc-amino piperidina y diisopropiletilamina produciendo tert-butil 1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato, (89%). LCMS (m/z): 323,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,13 min.

10 Ejemplo 3

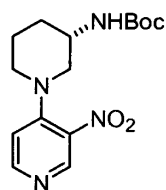
Síntesis de (R)-tert-butil 1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



- 15 Se siguió el método del Ejemplo 1 utilizando 1 eq de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, (R)-3-N-Boc-amino piperidina y diisopropiletilamina produciendo (R)-tert-butil 1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato, (99 %). LCMS (m/z): 323,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,13 min.

Ejemplo 4

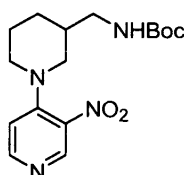
Síntesis de (S)-tert-butil 1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



- 20 Se siguió el método del Ejemplo 1 utilizando 1 eq de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, (S)-3-N-Boc-amino piperidina y diisopropiletilamina produciendo (S)-tert-butil 1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato, (99 %). LCMS (m/z): 323,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,13 min.

Ejemplo 5

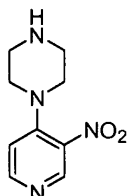
Síntesis de tert-butil (1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato



- 5 Se siguió el método del Ejemplo 1 utilizando 1 eq de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, tert-butil piperidin-3-ilmetilcarbamato y diisopropiletilamina produciendo tert-butil (1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato (99%). LCMS (m/z): 336,9 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,27 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8.80 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.0Hz, 1H), 6.85 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.63 (bs, 1H), 3.28 - 3.46 (m, 2H), 2.89 - 3.15 (m, 3H), 2.69 - 2.86 (m, 1H), 1.55 - 1.99 (m, 5H), 1.45 (s, 9H).

Ejemplo 6

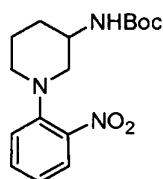
Síntesis de 1-(3-nitropiridin-4-il)piperazina



- 10 Se siguió el método del Ejemplo 1 utilizando 1 eq de 4-cloro-3-nitropiridina y 10 eq de piperazina produciendo tert-butil 1-(3-nitropiridin-4-il)piperazina (99%). LCMS (m/z): 208,6 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 0,42 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8.83 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.0, 1H), 6.85 (d, J = 6.0, 1H), 3.20 - 3.23 (m, 4H), 3.00 - 3.03 (m, 4H).

Ejemplo 7

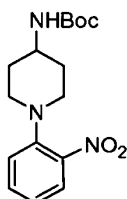
Síntesis de tert-butil 1-(2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato



- 15 Se siguió el método del Ejemplo 1 utilizando 1-fluoro-2-nitrobenceno (1,0 eq.), 3-N-Boc-aminopiperidina (1,0 eq.), y DIEA (2,0 eq.) en EtOH a 50°C durante 48 horas produciendo tert-butil 1-(2-nitrofenil) piperidin-3-ilcarbamato (85%). LCMS (m/z): 322,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,23 min.

Ejemplo 8

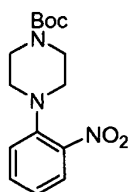
Síntesis de tert-butil 1-(2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato



- 20 Se siguió el método del Ejemplo 1 utilizando 1-fluoro-2-nitrobenceno (1,0 eq.), 4-N-Boc-aminopiperidina (1,2 eq.), y TEA (2,0 eq.) en EtOH a 55°C durante 48 horas produciendo tert-butil 1-(2-nitro fenil) piperidin-4-ilcarbamato (100%). LCMS (m/z): 322,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,15 min.

Ejemplo 9

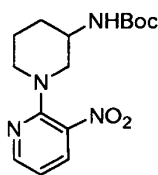
- 25 Síntesis de tert-butil 4-(2-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato



Se siguió el método del Ejemplo 1 utilizando 1-fluoro-2-nitrobenzoceno (1,0 eq.), 1-Boc-piperazina (1,2 eq.), y TEA (2,0 eq.) en EtOH a 55°C durante 72 horas produciendo tert-butil 4-(2-nitro fenil) piperazina-1-carboxilato (100%). LCMS (m/z): 308,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,25 min.

5 Ejemplo 10

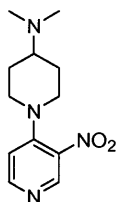
Síntesis de tert-butil 1-(3-nitropiridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato



10 Se siguió el método del Ejemplo 1 utilizando 2-cloro-3-nitropiridina (1,0 eq.), 3-N-Boc-aminopiperidina (1,2 eq.), y DIEA (2,0 eq.) produciendo tert-butil 1-(3-nitropiridin-2-il)piperidin-3-il carbamato (95%). LCMS (m/z): 323,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,00 min.

Ejemplo 11

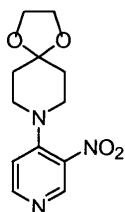
Síntesis de N,N-dimetil-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-4-amina



15 Se siguió el método del Ejemplo 1 utilizando 4-dimetilamino-piperidina produciendo N,N-dimetil-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-4-amina LCMS (m/z): 251,2 (MH⁺).

Ejemplo 12

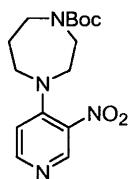
Síntesis de 8-(3-nitropiridin-4-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano



20 Se siguió el método del Ejemplo 1 utilizando 1,4 dioxo-8-azaespiro[4.5]decano produciendo 8-(3-nitropiridin-4-il)-1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano. LCMS (m/z): 266,2 (MH⁺).

Ejemplo 13

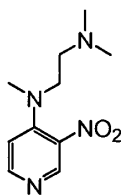
Síntesis de tert-butil 4-(3-nitropiridin-4-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato



Se siguió el método del Ejemplo 1 utilizando 1-Boc-homopiperazina produciendo tert-butil 4-(3-nitropiridin-4-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato. LCMS (m/z): 293,3 (MH⁺).

Ejemplo 14

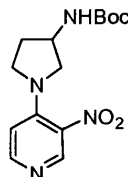
- 5 Síntesis de N¹,N¹,N²-trimethyl-N²-(3-nitropiridin-4-il)etano-1,2-diamina



Se siguió el método del Ejemplo 1 utilizando 4-cloro-3-nitropiridina (1,0 eq.), N¹,N¹,N¹-trimetil etano-1,2-diamina (2,0 eq.), y DIEA (2,0 eq.) en EtOH produciendo N¹,N¹,N²-trimethyl-N²-(3-nitropiridin-4-il)etano-1,2-diamina que fue concentrado y recogido tal cual. LCMS (m/z): 225,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 0,574 min.

10 Ejemplo 15

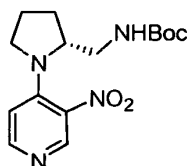
Síntesis de tert-butil 1-(3-nitropiridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato



- 15 Se siguió el método del Ejemplo 1 utilizando 4-cloro-3-nitropiridina (1,0 eq.), tert-butil pirrolidin-3-ilcarbamato (2,0 eq.), y DIEA (2,0 eq.) en EtOH produciendo tert-butil 1-(3-nitropiridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato (95%) LCMS (m/z): 309,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,922 min.

Ejemplo 16

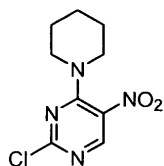
Síntesis de (R)-tert-butil [1-(3-nitropiridin-4-il)pirrolidin-2-il]metilcarbamato



- 20 Se siguió el método del Ejemplo 1 utilizando 4-cloro-3-nitropiridina (1,0 eq.), (R)- pirrolidin-2-ilmetanamina (2,0 eq.), y DIEA (2,0 eq.) en EtOH produciendo (R)-tert-butil [1-(3-nitropiridin-4-il)pirrolidin-2-il]metilcarbamato (95%) LCMS (m/z): 323,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,855 min.

Ejemplo 17

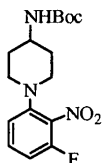
Síntesis de 2-cloro-5-nitro-4-(piperidin-1-il)pirimidina



El método 1 fue seguido utilizando 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1,0 eq.), y piperidina (2,0 eq.) en EtOH a 0°C a rt, produciendo después de lavar con ácido cítrico 1 M y HCl 1 M (para remover el producto de adición bis), 2-cloro-5-nitro-4-(piperidin-1-il)pirimidina (67%) LCMS (m/z): 242,9 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,09 min.

5 Ejemplo 18

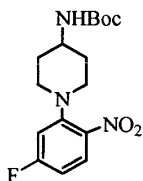
Síntesis de tert-butil 1-(3-fluoro-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato



10 El método 1 fue seguido utilizando 1 eq. de cada uno de 2,6 -difluoronitrobenzono, 4-(N-Boc-amino) piperidina, y TEA en EtOH produciendo tert-butil 1-(3-fluoro-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato (93%). LCMS (m/z): 340,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,30 min.

Ejemplo 19

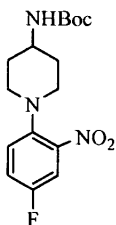
Síntesis de tert-butil 1-(5-fluoro-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato



15 El método 1 fue seguido utilizando 1 eq. de cada uno de 1,3-difluoro-4-nitrobenzono, 4-(N-Boc-amino) piperidina, y TEA produciendo tert-butil 1-(5-fluoro-2-nitrofenil)-piperidin-4-ilcarbamato (93%). LCMS (m/z): 340,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,24 min.

Ejemplo 20

Síntesis de tert-butil 1-(4-fluoro-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato

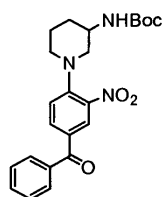


20 El método 1 fue seguido utilizando 2,5-difluoronitrobenzono (1,0 eq.), 4-(N-Boc-amino) piperidina (1,4 eq.), y TEA (2,0 eq.) a 55°C durante la noche produciendo tert-butil 1-(4-fluoro-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato (97%). LCMS (m/z): 340,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,28 min.

Ejemplo 21

Síntesis de tert-butil 1-(4-benzoil-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato

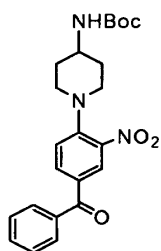
25



El método 1 fue seguido utilizando 4-cloro-3-nitrobenzofenona (1,0 eq.), 3-(N-Boc-amino) piperidina (1,1 eq.), y TEA (2,0 eq.) en NMP produciendo tert-butil 1-(4-benzoil-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato (90%). LCMS (m/z): 426,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,49 min.

5 Ejemplo 22

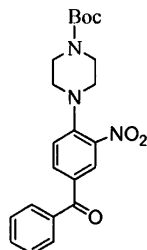
Síntesis de tert-butil 1-(4-benzoil-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato



10 El método 1 fue seguido utilizando 4-cloro-3-nitrobenzofenona (1,0 eq.), 4-(N-Boc-amino) piperidina (1,1 eq.), y TEA (2,0 eq.) en NMP produciendo tert-butil 1-(4-benzoil-2-nitrofenil) piperidin-4-ilcarbamato (95%). LCMS (m/z): 426,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,46 min.

Ejemplo 23

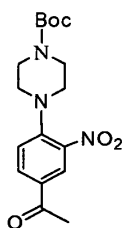
Síntesis de tert-butil 4-(4-benzoil-2-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato



15 El método 1 fue seguido utilizando 4-cloro-3-nitrobenzofenona (1,0 eq.), 1-Boc-piperazina (1,1 eq.), y TEA (2,0 eq.) en NMP produciendo tert-butil 4-(4-benzoil-2-nitrofenil) piperazin-1-carboxilato (93%). LCMS (m/z): 412,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,59 min.

Ejemplo 24

Síntesis de tert-butil 4-(4-acetil-2-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato

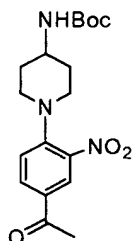


20 El método 1 fue seguido utilizando 4-cloro-3-nitroacetofenona (1,0 eq.), 1-Boc-piperazina (1,2 eq.), y TEA (2,0 eq.) a 55°C durante la noche produciendo tert-butil 4-(4-acetil-2-nitro fenil)piperazin-1-carboxilato (99%). LCMS (m/z):

350,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,06 min.

Ejemplo 25

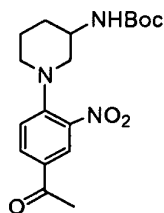
Síntesis de tert-butil 1-(4-acetil-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato



- 5 El método 1 fue seguido utilizando 4-cloro-3-nitroacetofenona (1,0 eq.), 4-(N-Boc-amino) piperidina (1,2 eq.), y TEA (2,0 eq.) a 55°C durante la noche produciendo tert-butil 1-(4-acetil-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato (95%). LCMS (m/z): 364,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,99 min.

Ejemplo 26

Síntesis de tert-butil 1-(4-acetil-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato

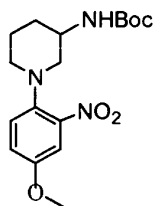


10

El método 1 fue seguido utilizando 4-cloro-3-nitroacetofenona (1,0 eq.), 3-(N-Boc-amino) piperidina (1,2 eq.), y TEA (2,0 eq.) a 55°C durante la noche produciendo tert-butil 1-(4-acetil-2-nitro fenil)piperidin-3-ilcarbamato (99%). LCMS (m/z): 364,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,03 min.

Ejemplo 27

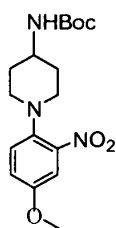
- 15 Síntesis de tert-butil 1-(4-acetil-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato



El método 1 fue seguido utilizando 4-cloro-3-nitroanisol (1,0 eq.), 3-(N-Boc-amino) piperidina (1,2 eq.), y TEA (2,0 eq.) a 60°C durante 72 horas produciendo tert-butil 1-(4-metoxi-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato (50%). LCMS (m/z): 352,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,27min.

- 20 **Ejemplo 28**

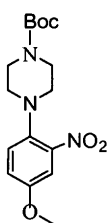
Síntesis de tert-butil 1-(4-metoxi-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato



El método 1 fue seguido utilizando 4-cloro-3-nitroanisol (1,0 eq.), 4-(N-Boc-amino) piperidina (1,2 eq.), y TEA (2,0 eq.) a 60°C durante 72 horas produciendo tert-butil 1-(4-metoxi-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato (75%). LCMS (m/z): 352,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,22 min.

5 Ejemplo 29

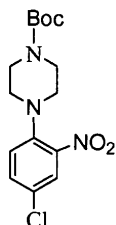
Síntesis de tert-butil 4-(4-metoxi-2-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato



10 El método 1 fue seguido utilizando 4-cloro-3-nitroanisol (1,0 eq.), 1-Boc-piperazina (1,2 eq.), y TEA (2,0 eq.) en NMP a 100°C durante 16 horas produciendo tert-butil 4-(4-metoxi-2-nitro fenil) piperazin-1-carboxilato (50%). LCMS (m/z): 338,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,37 min.

Ejemplo 30

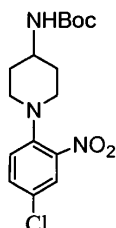
Síntesis de tert-butil 4-(4-cloro-2-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato



15 El método 1 fue seguido utilizando 1 eq. de cada uno de 4-cloro-1-fluoro-2-nitrobenceno, 1-Boc-piperazina, y TEA produciendo tert-butil 4-(4-cloro-2-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato (95%). LCMS (m/z): 342,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,50 min.

Ejemplo 31

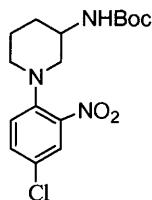
Síntesis de tert-butil 1-(4-cloro-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato



20 El método 1 fue seguido utilizando 1 eq. de cada uno de 4-cloro-1-fluoro-2-nitrobenceno, 4-N-Boc-aminopiperidina, y TEA produciendo tert-butil 1-(4-cloro-2-nitrofenil) piperidin-4-ilcarbamato (95%). LCMS (m/z): 356,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,43 min.

Ejemplo 32

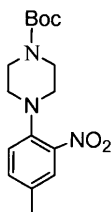
Síntesis de tert-butil 1-(4-cloro-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato



- 5 El método 1 fue seguido utilizando 1 eq. de cada uno de 4-cloro-1-fluoro-2-nitrobenceno, 3-(N-Boc-amino) piperidina, y TEA produciendo tert-butil 1-(4-cloro-2-nitrofenil) piperidin-4-ilcarbamato (97%). LCMS (m/z): 356,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,47 min.

Ejemplo 33

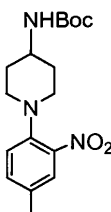
Síntesis de tert-butil 4-(4-metil-2-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato



- 10 El método 1 fue seguido utilizando 4-fluoro-3-nitrotolueno (1,0 eq.), 1-Boc-piperazina (1,2 eq.), y TEA (1,5 eq.) a 55°C durante 48 horas produciendo tert-butil 4-(4-metil -2-nitrofenil) piperazin-1-carboxilato (90%). LCMS (m/z): 322,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,46 min.

Ejemplo 34

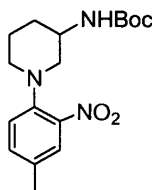
Síntesis de tert-butil 1-(4-metil-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato



- 15 El método 1 fue seguido utilizando 4-fluoro-3-nitrotolueno (1,0 eq.), 4-(N-Boc-amino) piperidina (1,2 eq.), y TEA (1,5 eq.) a 55°C durante 48 horas produciendo tert-butil 1-(4-metil -2-nitro fenil)piperidin-4-ilcarbamato (87%). LCMS (m/z): 336,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,32 min.

Ejemplo 35

- 20 Síntesis de tert-butil 1-(4-metil-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato

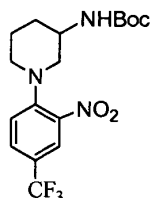


El método 1 fue seguido utilizando 4-fluoro-3-nitrotolueno (1,0 eq.), 3-(N-Boc-amino) piperidina (1,2 eq.), y TEA (1,5 eq.) a 55°C durante 48 horas produciendo tert-butil 1-(4-metil -2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato (87%). LCMS

(m/z): 336,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,41 min.

Ejemplo 36

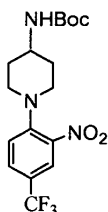
Síntesis de tert-butil 1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-ilcarbamato



- 5 El método 1 fue seguido utilizando 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (1,0 eq.), 3-(N-Boc-amino) piperidina (1,2 eq.), y TEA (1,5 eq.) a 55°C durante 1 hora produciendo tert-butil 1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-ilcarbamato (99%). LCMS (m/z): 390,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,58 min.

Ejemplo 37

Síntesis de tert-butil 1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilcarbamato

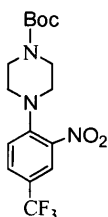


10

El método 1 fue seguido utilizando 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (1,0 eq.), 4-(N-Boc-amino) piperidina (1,2 eq.), y TEA (2,0 eq.) a 55°C durante 1 hora produciendo tert-butil 1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilcarbamato (99%). LCMS (m/z): 390,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,51 min.

Ejemplo 38

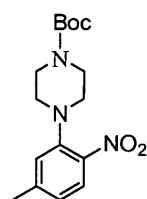
- 15 Síntesis de tert-butil 4-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxilato



El método 1 fue seguido utilizando 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (1,0 eq.), 1-Boc-piperazina (1,2 eq.), y TEA (2,0 eq.) a 55°C durante 1 hora produciendo tert-butil 4-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxilato (99%). LCMS (m/z): 376,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,58 min.

20 Ejemplo 39

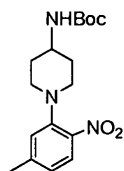
Síntesis de tert-butil 4-(5-metil-2-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato



El método 1 fue seguido utilizando 3-fluoro-4-nitrotolueno (1,0 eq.), 1-Boc-piperazina (1,2 eq.), y TEA (2,0 eq.) a 55°C durante 48 horas produciendo tert-butil 4-(5-metil-2-nitrofenil) piperazin-1-carboxilato (97%). LCMS (m/z): 322,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,43 min.

Ejemplo 40

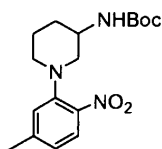
- 5 Síntesis de tert-butil 1-(5-metil-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato



El método 1 fue seguido utilizando 3-fluoro-4-nitrotolueno (1,0 eq.), 4-(N-Boc-amino) piperidina (1,2 eq.), y TEA (2,0 eq.) a 55°C durante 48 horas produciendo tert-butil 1-(5-metil-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato (97%). LCMS (m/z): 336,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,32 min.

10 Ejemplo 41

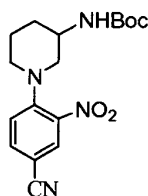
Síntesis de tert-butil 1-(4-metil-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato



- 15 El método 1 fue seguido utilizando 3-fluoro-4-nitrotolueno (1,0 eq.), 3-(N-Boc-amino) piperidina (1,2 eq.), y TEA (2,0 eq.) a 55°C durante 48 horas produciendo tert-butil 1-(4-metil-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato (98%). LCMS (m/z): 336,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,40 min.

Ejemplo 42

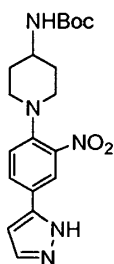
Síntesis de tert-butil 1-(4-ciano-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato



- 20 El método 1 fue seguido utilizando 4-cloro-3-nitrobenzocnitrilo (1,0 eq.), 3-(N-Boc-amino) piperidina (1,0 eq.), y DIEA (2,4 eq.) a 55°C durante 24 horas produciendo tert-butil 1-(4-cyano-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato (95%). LCMS (m/z): 347,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,06 min.

Ejemplo 43

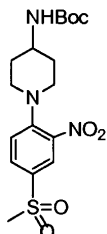
Síntesis de tert-butil 1-(2-nitro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil)piperidin-4-ilcarbamato



El método 1 fue seguido utilizando 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1H-pirazol (1,0 eq.), 4-(N-Boc-amino) piperidina (1,1 eq.), y TEA (2,0 eq.) a 55°C durante 24 horas produciendo tert-butil 1-(2-nitro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil)piperidin-4-ilcarbamato. LCMS (m/z): 388,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,84 min.

Ejemplo 44

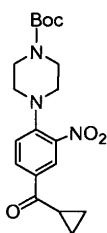
5 Síntesis de tert-butil 1-(4-(metilsulfonyl)-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato



El método 1 fue seguido utilizando 1-fluoro-4-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzene (1,0 eq.), 4-(N-Boc-amino) piperidina (1,1 eq.), y TEA (2,0 eq.) a 55°C durante 24 horas produciendo tert-butil 1-(4-(metilsulfonyl)-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato. LCMS (m/z): 400,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,83 min.

10 Ejemplo 45

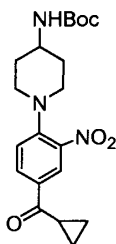
Síntesis de tert-butil 4-(4-(ciclopropanocarbonil)-2-nitrofenil)-2-perazin-1-carboxilato



15 El método 1 fue seguido utilizando 4-cloro-3-nitrofenil ciclopropil cetona (1,0 eq.), 1-Boc-piperazina (1,2 eq.), y TEA (1,5 eq.) a 55°C durante 48 horas produciendo tert-butil 4-(4-(ciclopropanocarbonil)-2-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato (98%). LCMS (m/z): 376,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,33 min.

Ejemplo 46

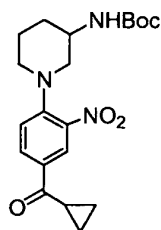
Síntesis de tert-butil 1-(4-(ciclopropanocarbonil)-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato



20 El método 1 fue seguido utilizando 4-cloro-3-nitrofenil ciclopropil cetona (1,0 eq.), 4-(N-Boc-amino)piperidina (1,2 eq.), y TEA (1,5 eq.) a 55°C durante 48 horas produciendo tert-butil 1-(4-(ciclopropanocarbonil)-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato (95%). LCMS (m/z): 390,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,25 min.

Ejemplo 47

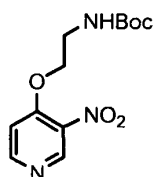
Síntesis de tert-butil 1-(4-(ciclopropanocarbonil)-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato



El método 1 fue seguido utilizando 4-cloro-3-nitrofenil ciclopropil cetona (1,0 eq.), 3-(N-Boc-amino)piperidina (1,2 eq.), y TEA (1,5 eq.) a 55°C durante 48 horas produciendo tert-butil 1-(4-(ciclopropanocarbonyl)-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato (96%). LCMS (m/z): 390,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,28 min.

5 Ejemplo 48

Síntesis de tert-butil 2-(3-nitropiridin-4-iloxi)etilcarbamato

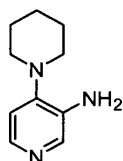


- 10 A una solución enfriada (0°C) de tert-butil 2-hidroxiethylcarbamato (1,1 eq.) en THF, se le añadió NaH (1,3 eq.), se agitó durante 1 h, y luego se añadió 4-cloro-3-nitropiridina (1,0 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a RT durante la noche, se vertió en agua fría, y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre Na₂CO₃, se filtró, y concentró para producir tert-butil 2-(3-nitropiridin-4-iloxi)etilcarbamato. LCMS (m/z): 284,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,09 min.

Método 2

Ejemplo 49

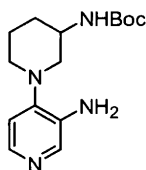
- 15 Síntesis de 4-(piperidin-1-il)piridin-3-amina



- 20 A una solución de 3-nitro-4-(piperidin-1-il)piridina (1,0 eq.) en etanol, en una concentración de 0,1 M, se le añadió paladio sobre carbón al 10% (0,1 eq.). Se colocó la solución heterogénea resultante bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 15 horas. En este momento se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite eluyendo con metanol. Se removieron los volátiles al vacío produciendo 4-(piperidin-1-il)piridin-3-amina (93%) como un aceite. LCMS (m/z): 178,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,68 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.4, 1H), 6.78 (d, J = 5.1, 1H), 3.64 - 3.74 (m, 2H), 2.86 - 2.94 (m, 4H), 1.66 - 1.78 (m, 4H), 1.58 - 1.64 (m, 2H).

Ejemplo 50

Síntesis de tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato

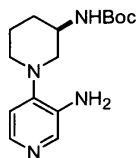


- 25 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato produciendo tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato, (65%). LCMS (m/z): 293,1 (MH⁺); tiempo de

retención por LC = 2,10 min.

Ejemplo 51

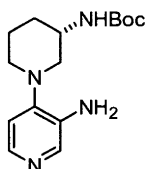
Síntesis de (R)-tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



- 5 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo (R)-tert-butil 1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato produciendo (R)-tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato, (89%). LCMS (m/z): 293,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,08 min.

Ejemplo 52

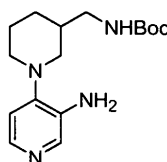
Síntesis de (S)-tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



- 10 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo (S)-tert-butil 1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato produciendo (S)-tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato, (78%). LCMS (m/z): 293,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,08 min.

Ejemplo 53

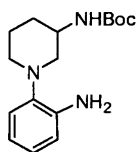
- 15 Síntesis de tert-butil (1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato



- 20 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil (1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato produciendo tert-butil (1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato (72%). LCMS (m/z): 307,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,28 min. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.60 (bs, 1H), 3.68 (bs, 2H), 3.04 - 3.28 (m, 4H), 2.53 - 2.65 (m, 1H), 2.35 - 2.47 (m, 1H), 1.77 - 1.93 (m, 3H), 1.55 - 1.75 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

Ejemplo 54

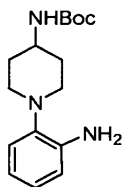
Síntesis de tert-butil 1-(2-aminofenil)piperidin-3-ilcarbamato



- 25 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 1-(2-nitrofenil) piperidin-3-ilcarbamato produciendo tert-butil 1-(2-aminofenil) piperidin-3-ilcarbamato, (90%). LCMS (m/z): 292,2 (MH⁺). Tiempo de retención por LC = 2,17 min.

Ejemplo 55

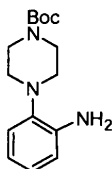
Síntesis de tert-butil 1-(2-aminofenil)piperidin-4-ilcarbamato



- 5 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 1-(2-nitrofenil) piperidin-4-ilcarbamato produciendo tert-butil 1-(2-aminofenil) piperidin-4-ilcarbamato, (90%). LCMS (m/z): 292,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,13 min.

Ejemplo 56

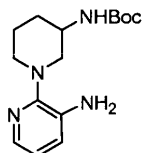
Síntesis de tert-butil 4-(2-aminofenil)piperazin-1-carboxilato



- 10 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 4-(2-nitrofenil) piperazin-1-carboxilato durante 2 horas produciendo tert-butil 4-(2-aminofenil) piperazin-1-carboxilato, (99%). LCMS (m/z): 278,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,22 min.

Ejemplo 57

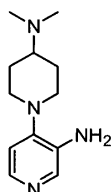
Síntesis de tert-butil 1-(3-aminopiridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato



- 15 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 1-(3-nitropiridin-2-il) piperidin-3-ilcarbamato produciendo tert-butil 1-(3-aminopiridin-2-il) piperidin-3-ilcarbamato, (95%). LCMS (m/z): 293,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,87 min.

Ejemplo 58

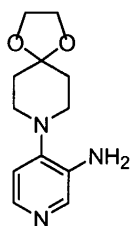
- 20 Síntesis de 4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-amina



Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo N,N-dimetil-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-4-amina produciendo 4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-amina. LCMS (m/z): 221,2 (MH⁺).

Ejemplo 59

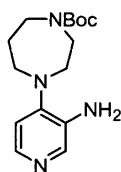
- 25 Síntesis de 4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-3-amina



Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo 8-(3-nitropiridin-4-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano produciendo 4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)piridin-3-amina. LCMS (m/z): 236,2 (MH⁺).

Ejemplo 60

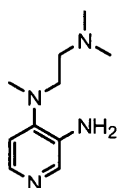
- 5 Síntesis de tert-butil 4-(3-aminopiridin-4-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato



Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 4-(3-nitropiridin-4-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato produciendo tert-butil 4-(3-aminopiridin-4-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato. LCMS (m/z): 293,3 (MH⁺).

Ejemplo 61

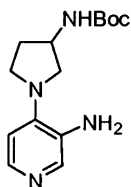
- 10 Síntesis de N⁴-[2-dimetilamino)etil] -N⁴-metilpiridin-3,4-diamina



Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo N¹,N¹,N²-trimetil-N²-(3-nitropiridin-4-il)etan-1,2-diamina produciendo N⁴-[2-(dimetilamino)etil] -N⁴-metilpiridin-3,4-diamina. Se concentró y tomó tal cual. LCMS (m/z): 195,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 0,31 min.

- 15 **Ejemplo 62**

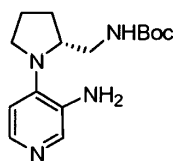
Síntesis de tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato



- 20 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 1-(3-nitropiridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato produciendo tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato. Se concentró y tomó tal cual. LCMS (m/z): 279,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,75 min.

Ejemplo 63

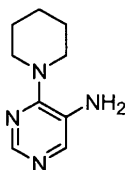
Síntesis de (R)-tert-butil [1-(3-aminopiridin-4-il)pirrolidin-2-il]metilcarbamato



Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo (R)-tert-butyl [1-(3-nitropiridin-4-il)pirrolidin-2-il]metil carbamato produciendo (R)-tert-butyl [1-(3-aminopiridin-4-il)pirrolidin-2-il]metilcarbamato. Se concentró y tomó tal cual. LCMS (m/z): 293,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,79 min.

5 Ejemplo 64

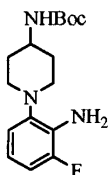
Síntesis de 4-(piperidin-1-il)pirimidin-5-amina



10 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo 2-cloro-5-nitro-4-(piperidin-1-il)pirimidina produciendo 4-(piperidin-1-il)pirimidin-5-amina como la sal clorhidrato (100%). LCMS (m/z): 179,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,51 min

Ejemplo 65

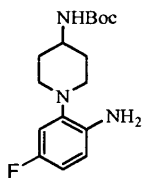
Síntesis de tert-butyl 1-(2-amino-3-fluorofenil)piperidin-4-ilcarbamato



15 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butyl 1-(3-fluoro-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato en 75 min produciendo tert-butyl 1-(2-amino-3-fluorofenil)piperidin-4-ilcarbamato (95%). LCMS (m/z): 310,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,64 min.

Ejemplo 66

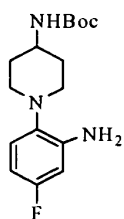
Síntesis de tert-butyl 1-(2-amino-5-fluorofenil)piperidin-4-ilcarbamato



20 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butyl 1-(5-fluoro-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato en 75 min produciendo tert-butyl 1-(2-amino-5-fluorofenil)piperidin-4-ilcarbamato (97%). LCMS (m/z): 310,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,25 min.

Ejemplo 67

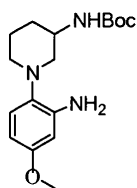
Síntesis de tert-butyl 1-(2-amino-4-fluorofenil)piperidin-4-ilcarbamato



Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 1-(4-fluoro-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato produciendo tert-butil 1-(2-amino-4-fluorofenil)piperidin-4-ilcarbamato (90%). LCMS (m/z): 310,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,36 min.

5 Ejemplo 68

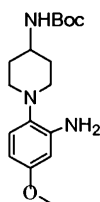
Síntesis de tert-butil 1-(2-amino-4-metoxifenil)piperidin-3-ilcarbamato



10 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 1-(4-metoxi-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato durante 24 horas produciendo tert-butil 1-(2-amino-4-metoxifenil)piperidin-3-ilcarbamato (25%). LCMS (m/z): 322,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,27 min.

Ejemplo 69

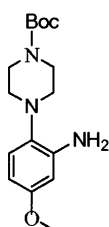
Síntesis de tert-butil 1-(2-amino-4-metoxifenil)piperidin-4-ilcarbamato



15 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 1-(4-metoxi-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato durante 24 horas produciendo tert-butil 1-(2-amino-4-metoxifenil)piperidin-4-ilcarbamato (50%). LCMS (m/z): 322,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,16 min.

Ejemplo 70

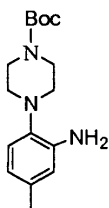
Síntesis de tert-butil 4-(2-amino-4-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato



20 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 4-(4-metoxi-2-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato durante 24 horas produciendo tert-butil 4-(2-amino-4-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato (20%). LCMS (m/z): 308,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,35 min.

Ejemplo 71

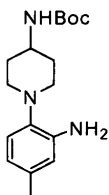
Síntesis de tert-butil 4-(2-amino-4-metilfenil)piperazin-1-carboxilato



- 5 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 4-(4-metil -2-nitrofenil) piperazin-1-carboxilato durante 2 horas produciendo tert-butil 4-(2-amino-4-metilfenil)piperazin-1-carboxilato (93%). LCMS (m/z): 292,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,33 min.

Ejemplo 72

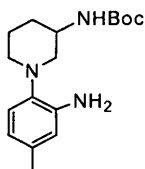
Síntesis de tert-butil 1-(2-amino-4-metilfenil)piperidin-4-ilcarbamato



- 10 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 1-(4-metil -2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato durante 2 horas produciendo tert-butil 1-(2-amino-4-metilfenil)piperidin-4-ilcarbamato (95%). LCMS (m/z): 306,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,22 min.

Ejemplo 73

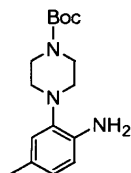
Síntesis de tert-butil 1-(2-amino-4-metilfenil)piperidin-3-ilcarbamato



- 15 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 1-(4-metil -2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato durante 2 horas produciendo tert-butil 1-(2-amino-4-metilfenil)piperidin-3-ilcarbamato (95%). LCMS (m/z): 306,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,30 min.

Ejemplo 74

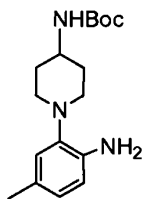
Síntesis de tert-butil 4-(2-amino-5-metilfenil)piperazin-1-carboxilato



- 20 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 4-(5-metil-2-nitrofenil) piperazin-1-carboxilato produciendo tert-butil 4-(2-amino-5-metilfenil)piperazin-1-carboxilato (90%). LCMS (m/z): 292,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,29 min.

Ejemplo 75

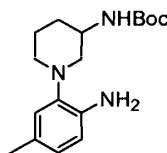
Síntesis de tert-butil 1-(2-amino-5-metilfenil)piperidin-4-ilcarbamato



5 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 1-(5-metil-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato durante 1 hora produciendo tert-butil 1-(2-amino-5-metilfenil)piperidin-4-il-carbamato (93%). LCMS (m/z): 306,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,25 min.

Ejemplo 76

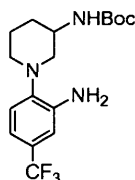
Síntesis de tert-butil 1-(2-amino-5-metilfenil)piperidin-3-ilcarbamato



10 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 1-(5-metil-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato durante 1 hora produciendo tert-butil 1-(2-amino-5-metilfenil)piperidin-3-il-carbamato (95%). LCMS (m/z): 306,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,29 min.

Ejemplo 77

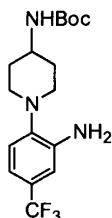
Síntesis de tert-butil 1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-ilcarbamato



15 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il carbamato en MeOH produciendo tert-butil 1-(2-amino-4-(trifluorometil) fenil) piperidin-3-ilcarbamato (95%). LCMS (m/z): 360,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,30 min

Ejemplo 78

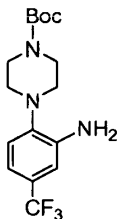
Síntesis de tert-butil 1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilcarbamato



20 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilcarbamato en MeOH produciendo tert-butil 1-(2-amino-4-(trifluorometil) fenil)piperidin-4-ilcarbamato (97%). LCMS (m/z): 360,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,20 min.

Ejemplo 79

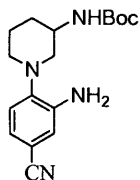
Síntesis de tert-butil 4-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxilato



- 5 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 4-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxilato en MeOH produciendo tert-butil 4-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxilato (99%). LCMS (m/z): 346,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,38 min.

Ejemplo 80

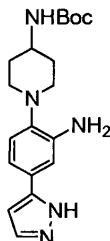
Síntesis de tert-butil 1-(2-amino-4-cyanofenil)piperidin-3-ilcarbamato



- 10 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 1-(4-ciano-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato produciendo tert-butil 1-(2-amino-4-cianofenil)piperidin-3-ilcarbamato (95%). LCMS (m/z): 317,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,92 min.

Ejemplo 81

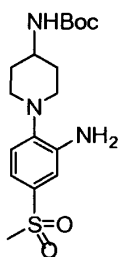
Síntesis de tert-butil 1-(2-amino-4-(1H-pirazol-5-il)fenil)piperidin-4-ilcarbamato



- 15 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 1-(2-nitro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil)piperidin-4-ilcarbamato produciendo tert-butil 1-(2-amino-4-(1H-pirazol-5-il)fenil)piperidin-4-ilcarbamato (87%). LCMS (m/z): 258,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,15 min.

Ejemplo 82

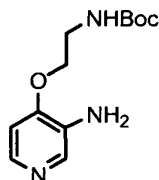
Síntesis de tert-butil 1-(2-amino-4-(metilsulfonyl)fenil)piperidin-4-ilcarbamato



Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 1-(4-(metilsulfonyl)-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato produciendo tert-butil 1-(2-amino-4-(metilsulfonyl) fenil) piperidin-4-ilcarbamato (76%). LCMS (m/z): 370,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,52 min.

Ejemplo 83

- 5 Síntesis de tert-butil 2-(3-aminopiridin-4-iloxi)etilcarbamato

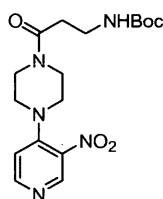


Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 2-(3-nitropiridin-4-iloxi)etilcarbamato para producir tert-butil 2-(3-aminopiridin-4-iloxi)etilcarbamato. LCMS (m/z): 254,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,76 min.

- 10 Método 3

Ejemplo 84

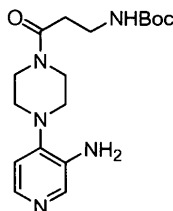
Síntesis de tert-butil 3-(4-(3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato



- 15 Se agitó una solución que contiene 1,0 eq. de cada uno de 1-(3-nitropiridin-4-il)piperazina, N-Boc-beta-alanina, HOAT y EDC en DCM, en una concentración de 0,1 M, durante 16 horas. Se diluyó la solución con EtOAc y se la lavó con H₂O, Na₂CO₃ (sat.), NaCl (sat.), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se removieron los volátiles al vacío produciendo tertbutil 3-(4-(3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato (93%). LCMS (m/z): 379,9 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,92 min.

Ejemplo 85

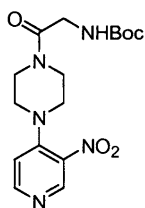
- 20 Síntesis de tert-butil 3-(4-(3-aminopiridin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato



Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 3-(4-(3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato produciendo tert-butil (tert-butil 3-(4-(3-aminopiridin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato (rendimiento del 99 %). LCMS (m/z): 349,9 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,84 min.

- 25 **Ejemplo 86**

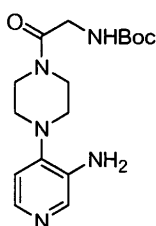
Síntesis de tert-butil 2-(4-(3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetilcarbamato



Siguiendo el método del Ejemplo 84 (Método 3), se acopló 1-(3-nitropiperidin-4-yl)piperazina con N-Boc-glicina produciendo tert-butil 2-(4-(3-nitropiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-oxoetilcarbamato (rendimiento del 99 %). LCMS (m/z): 365,8 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,81 min.

5 Ejemplo 87

Síntesis de tert-butil 2-(4-(3-aminopiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-oxoetilcarbamato

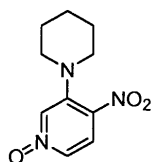


10 Siguiendo el método del Ejemplo 49 (Método 2), se redujo tert-butil 2-(4-(3-nitropiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-oxoetilcarbamato produciendo tert-butil 2-(4-(3-aminopiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-oxoetilcarbamato (rendimiento del 88%). LCMS (m/z): 335,8 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,79 min.

Método 4

Ejemplo 88

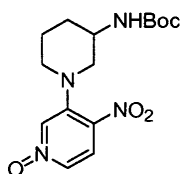
Síntesis de 4-nitro-3-(piperidin-1-yl)piridina 1-óxido



15 Se calentó 3-bromo-4-nitropiridina-N-óxido (1,0 eq.) y piperidina (2,0 eq.) en etanol, en una concentración de 0,2 M, a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar se removió el etanol al vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc y Na₂CO₃ (sat), y se lavó adicionalmente con H₂O, NaCl (sat.), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se removieron los volátiles al vacío produciendo 4-nitro-3-(piperidin-1-yl)piridina 1-óxido (92%). LCMS (m/z): 224,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,48 min.

20 Ejemplo 89

Síntesis de tert-butil 1-(4-nitropiperidin-3-yl)piperidin-3-ylcarbamato

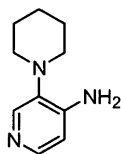


25 Se siguió el método del Ejemplo 88 (Método 4) utilizando 1 eq. de cada uno de 3-bromo-4-nitropiridina-N-óxido, 3-N-Boc-amino piperidina y diisopropiletilamina produciendo tert-butil 1-(4-nitropiperidin-3-yl)piperidin-3-ylcarbamato (65 %). LCMS (m/z): 339,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,88 min.

Método 5

Ejemplo 90

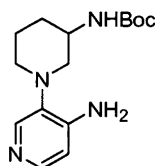
Síntesis de 3-(piperidin-1-il)piridin-4-amina



- 5 A una solución de 4-nitro-3-(piperidin-1-il)piridina 1-óxido (1,0 eq.) en etanol, en una concentración de 0,1 M, se le añadió paladio sobre carbono al 10% (0,1 eq.). Se colocó la solución heterogénea resultante bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 15 horas. En ese momento el análisis por LC/MS indicó que el grupo nitro se redujo a la amina, pero permaneció el N-óxido. Se añadió más paladio sobre carbono al 10% (0,2 eq.) y se envió nuevamente la mezcla a un balón con atmósfera de hidrógeno. Después de agitar durante 24 horas, se añadió más paladio
- 10 sobre carbono al 10% (0,2 eq.) y se envió nuevamente la mezcla a un balón con atmósfera de hidrógeno. Después de agitar durante 3 días más, se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite eluyendo con metanol. Se removieron los volátiles al vacío produciendo 3-(piperidin-1-il)piridin-4-amina (73%). LCMS (m/z): 178,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,66 min.

Ejemplo 91

- 15 Síntesis de tert-butil 1-(4-aminopiridin-3-il)piperidin-3-ilcarbamato

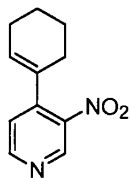


Se siguió el método del Ejemplo 90 (Método 5) utilizando 1 eq. de tert-butil 1-(4-nitropiridin-3-il)piperidin-3-ilcarbamato en una relación 1:1 de etanol / acetato de etilo a 30 psi durante 72 horas, produciendo tert-butil 1-(4-aminopiridin-3-il)piperidin-3-ilcarbamato (79 %). LCMS (m/z): 293,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,14 min.

- 20 Método 6

Ejemplo 92

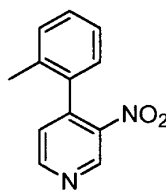
Síntesis de 4-ciclohexenil-3-nitropiridina



- 25 Se calentó una solución de 4-cloro-3-nitro piridina (1 eq.), ácido ciclohexenil borónico (1,7 eq.), y Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,05 eq.) en relación 3:1 de DME / Na₂CO₃ 2 M, en una concentración de 0,1 M a 95°C durante 16 horas. Después de enfriar se repartió la reacción entre EtOAc y H₂O, se lavó con NaCl (sat.), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se removieron los volátiles al vacío. Se purificó el material por medio de cromatografía en SiO₂ (eluyente EtOAc/hexanos al 20%) para producir 4-ciclohexenil-3-nitropiridina (82%). LCMS (m/z): 205,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,84 min.

- 30 **Ejemplo 93**

Síntesis de 3-nitro-4-o-tolilpiridina

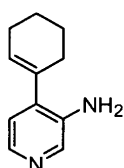


Se siguió el método del Ejemplo 92 (Método 6) utilizando ácido orto-tolil borónico durante 3 horas, produciendo 3-nitro-4-o-tolilpiridina (88%). LCMS (m/z): 215,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,58 min.

Método 7

5 Ejemplo 94

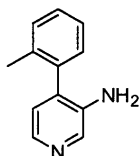
Síntesis de 4-ciclohexenilpiridin-3-amina



- 10 Se agitó vigorosamente una solución heterogénea de 4-ciclohexenil-3-nitropiridina (1,0 eq.) y hierro (6,0 eq.) en ácido acético, en una concentración de 0,4 M, durante 2 horas. Se pasó luego la mezcla a través de una almohadilla de Celite, eluyendo con MeOH. Después de la remoción de los volátiles al vacío, se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con Na₂CO₃ (sat.), NaCl (sat.), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se removieron los volátiles al vacío produciendo 4-ciclohexenilpiridin-3-amina (99%) como un aceite. LCMS (m/z): 175,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,86 min.

Ejemplo 95

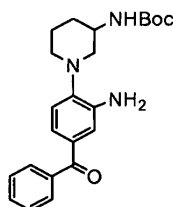
- 15 Síntesis de 4-o-tolilpiridin-3-amina



Se siguió el método del Ejemplo 94 (Método 7) utilizando 3-nitro-4-o-tolilpiridina produciendo 4-o-tolilpiridin-3-amina (97%). LCMS (m/z): 185,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,78 min.

Ejemplo 96

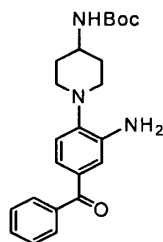
- 20 Síntesis de tert-butil 1-(2-amino-4-benzoilfenil)piperidin-3-ilcarbamato



- 25 Siguiendo el método 7, se redujo tert-butil 1-(4-benzoil-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato durante 16 horas, se filtró, y concentró. Se añadió agua al residuo. Se recolectaron los sólidos resultantes por filtración y se secaron al vacío produciendo tert-butil 1-(2-amino-4-benzoilfenil)piperidin-3-ilcarbamato (90%). LCMS (m/z): 396,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,07 min.

Ejemplo 97

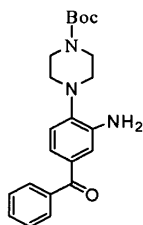
Síntesis de tert-butil 1-(2-amino-4-benzoilfenil)piperidin-4-ilcarbamato



- 5 Siguiendo el método 7, se redujo tert-butil 1-(4-benzoil-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato durante 16 horas, se filtró, y concentró. Se añadió agua al residuo. Se recolectaron los sólidos resultantes por filtración y se secaron al vacío produciendo tert-butil 1-(2-amino-4-benzoilfenil)piperidin-4-ilcarbamato (83%). LCMS (m/z): 396,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,81 min.

Ejemplo 98

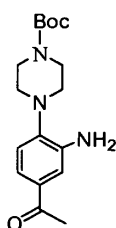
Síntesis de tert-butil 4-(2-amino-4-benzoilfenil)piperazin-1-carboxilato



- 10 Siguiendo el método 7, se redujo tert-butil 1-(4-benzoil-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato durante 16 horas, se filtró, y concentró. Se añadió agua al residuo. Se recolectaron los sólidos resultantes por filtración y se secaron al vacío produciendo tert-butil 4-(2-amino-4-benzoilfenil)piperazin-1-carboxilato (61%). LCMS (m/z): 382,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,01 min.

Ejemplo 99

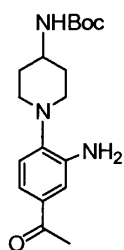
- 15 Síntesis de tert-butil 4-(4-acetil-2-amino fenil)piperazin-1-carboxilato



- 20 Siguiendo el método 7, se redujo tert-butil 4-(4-acetil-2-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato, se filtró, y concentró. Se añadió agua al residuo. Se recolectaron los sólidos resultantes por filtración y se secaron al vacío produciendo tert-butil 4-(4-acetil-2-amino fenil)piperazin-1-carboxilato (87%). LCMS (m/z): 320,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,58 min.

Ejemplo 100

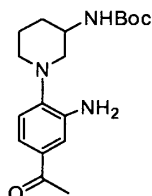
Síntesis de tert-butil 1-(4-acetil-2-aminofenil)piperidin-4-ilcarbamato



5 Siguiendo el método 7, se redujo tert-butil 1-(4-acetil-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato, se filtró, y concentró. Se añadió agua al residuo. Se recolectaron los sólidos resultantes por filtración y se secaron al vacío produciendo tert-butil 1-(4-acetil-2-amino fenil)piperidin-4-ilcarbamato (90%). LCMS (m/z): 334,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,42 min.

Ejemplo 101

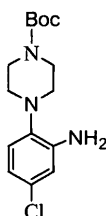
Síntesis de tert-butil 1-(4-acetil-2-aminofenil)piperidin-3-ilcarbamato



10 Siguiendo el método 7, se redujo tert-butil 1-(4-acetil-2-nitro fenil)piperidin-3-ilcarbamato, se filtró, y concentró. Se añadió agua al residuo. Se recolectaron los sólidos resultantes por filtración y se secaron al vacío produciendo tert-butil 1-(4-acetil-2-amino fenil)piperidin-3-ilcarbamato (88%). LCMS (m/z): 334,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,49 min.

Ejemplo 102

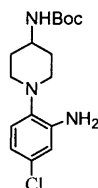
Síntesis de tert-butil 4-(2-amino-4-clorofenil)piperazin-1-carboxilato



15 Siguiendo el método 7, se redujo tert-butil 4-(4-cloro-2-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato, se filtró, y concentró. Se añadió agua al residuo. Se recolectaron los sólidos resultantes por filtración y se secaron al vacío produciendo tert-butil 4-(2-amino-4-cloro fenil)piperazin-1-carboxilato (80%). LCMS (m/z): 312,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,85 min.

20 Ejemplo 103

Síntesis de tert-butil 1-(2-amino-4-clorofenil)piperidin-4-ilcarbamato

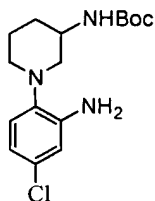


Siguiendo el método 7, se redujo tert-butil 1-(4-cloro-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato, se filtró, y concentró. Se añadió agua al residuo. Se recolectaron los sólidos resultantes por filtración y se secaron al vacío produciendo tert-

butil 1-(2-amino-4-cloro fenil)piperidin-4-ilcarbamato (68%). LCMS (m/z): 326,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,67 min.

Ejemplo 104

Síntesis de tert-butil 1-(2-amino-4-clorofenil)piperidin-3-ilcarbamato

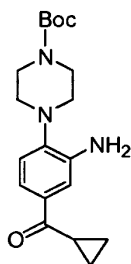


5

Siguiendo el método 7, se redujo tert-butil 1-(4-cloro-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato, se filtró, y concentró. Se añadió agua al residuo. Se recolectaron los sólidos resultantes por filtración y se secaron al vacío produciendo tert-butil 1-(2-amino-4-cloro fenil)piperidin-3-ilcarbamato (85%). LCMS (m/z): 326,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,76 min.

10 Ejemplo 105

Síntesis de tert-butil 4-(4-(ciclopropanocarbonil)-2-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato

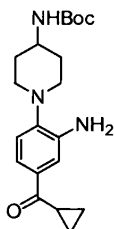


15

Siguiendo el método 7, se redujo tert-butil 4-(4-(ciclopropanocarbonil)-2-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato, se filtró, y concentró. Se añadió agua al residuo. Se recolectaron los sólidos resultantes por filtración y se secaron al vacío produciendo tert-butil 1-(2-amino-4-cloro fenil)piperidin-4-ilcarbamato (90%). LCMS (m/z): 346,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,83 min.

Ejemplo 106

Síntesis de tert-butil 1-(2-amino-4-(ciclopropanocarbonil)fenil)piperidin-4-ilcarbamato

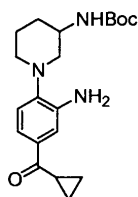


20

Siguiendo el método 7, se redujo tert-butil 1-(4-(ciclopropanocarbonil)-2-nitrofenil)piperidin-4-ilcarbamato, se filtró, y concentró. Se añadió agua al residuo. Se recolectaron los sólidos resultantes por filtración y se secaron al vacío produciendo tert-butil 1-(2-amino-4-(ciclopropanocarbonil)fenil)piperidin-4-ilcarbamato (93%). LCMS (m/z): 360,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,65 min.

Ejemplo 107

25 Síntesis de tert-butil 1-(2-amino-4-(ciclopropanocarbonil)fenil)piperidin-3-ilcarbamato

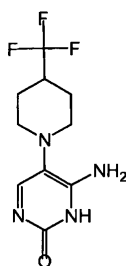


- 5 Siguiendo el método 7, se redujo tert-butil 1-(4-(ciclopropanecarbonyl)-2-nitrofenil)piperidin-3-ilcarbamato, se filtró, y concentró. Se añadió agua al residuo. Se recolectaron los sólidos resultantes por filtración y se secaron al vacío produciendo tert-butil 1-(2-amino-4-(ciclopropanocarbonil)fenil)piperidin-3-ilcarbamato (90%). LCMS (m/z): 360,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,74 min.

Método 8

Ejemplo 108

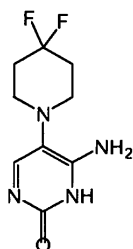
Síntesis de 6 -amino-5-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidin-2(1H)-ona



- 10 Se desgasificó una solución de 5-bromocitosina (1,0 eq.), 4-(trifluorometil)piperidina (1,25 eq.) y diisopropiletilamina (1,25 eq.) en N-metilpirrolidinona (NMP), en una concentración de 0,525 M, burbujeando argón a través suyo durante 10 minutos en un recipiente de vidrio de alta presión de 125 mL. Se selló luego la bomba de vidrio y calentó a 120°C durante 3 días. Se purificó la mezcla de reacción directamente por medio de HPLC en fase reversa y se liofilizó produciendo una sal de TFA del producto como un sólido crujiente de color anaranjado (50%). LCMS (m/z): 263,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,81 min.

Ejemplo 109

Síntesis de 6 -amino-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-2(1H)-ona

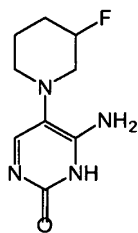


- 20 El método 8 fue seguido utilizando 1 eq. de 5-bromocitosina, 1,25 eq. de 3-fluoropiperidina y 2,5 eq. de diisopropiletilamina a 120°C durante 2 días produciendo 6 -amino-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-2(1H)-ona como un sólido crujiente de color anaranjado (34%). LCMS (m/z): 231,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,28 min.

Ejemplo 110

Síntesis de 6 -amino-5-(3-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2(1H)-ona

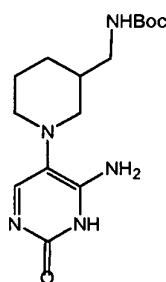
25



El método 8 fue seguido utilizando 1 eq. de 5-bromocitosina, 1,25 eq. de 3-fluoropiperidina y 2,5 eq. de diisopropiletilamina a 120°C durante 2 días produciendo 6 -amino-5-(3-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2(1H)-ona como un sólido crujiente de color anaranjado (24%). LCMS (m/z): 213,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,07 min.

5 Ejemplo 111

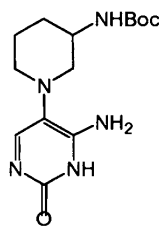
Síntesis de tert-butil(1-(6 -amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)piperidin-3-il)metilcarbamato



- 10 El método 8 fue seguido utilizando 1 eq. de 5-bromocitosina, 1,05 eq. de tert-butil piperidin-3-ilmetilcarbamato y 1,05 eq. de diisopropiletilamina produciendo tert-butil(1-(6 -amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)piperidin-3-il) metilcarbamato como un sólido crujiente de color anaranjado (18%). LCMS (m/z): 324,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,90 min.

Ejemplo 112

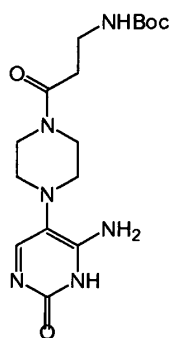
Síntesis de tert-butil(1-(6 -amino-2-oxo-1,2-dihidro pirimidin-5-il)piperidin-3-il)carbamato



- 15 El método 8 fue seguido utilizando 1 eq. de 5-bromocitosina, 1,05 eq. de tert-butil piperidin-3-ilmetilcarbamato y 1,05 eq. de diisopropiletilamina produciendo tert-butil(1-(6 -amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)piperidin-3-il)carbamato como un sólido crujiente de color anaranjado (26%). LCMS (m/z): 310,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,78 min.

Ejemplo 113

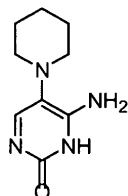
- 20 Síntesis de tert-butil 3-(4-(6 -amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato



- 5 El método 8 fue seguido utilizando 1 eq. de 5-bromocitosina, 1,5 eq. de tert-butil 3-oxo-3-(piperazin-1-il)propilcarbamato y 1,2 eq. de diisopropiletilamina produciendo tert-butil 3-(4-(6 -amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil carbamato como un sólido crujiente de color anaranjado (65%). LCMS (m/z): 367,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,68 min.

Ejemplo 114

Síntesis de 6 -amino-5-(piperidin-1-il)pirimidin-2(1H)-ona

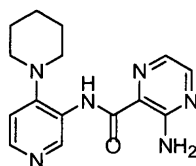


- 10 El método 8 fue seguido utilizando 1 eq. de 5-bromocitosina y 15 eq. de piperidina (como disolvente). Se enfrió la reacción y se la añadió a CH₂Cl₂ y H₂O. Se filtró el sólido, se lo enjuagó con H₂O, y secó produciendo 6 -amino-5-(piperidin-1-il)pirimidin-2(1H)-ona como un sólido (89%). LCMS (m/z): 195,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,28 min.

Método 9

Ejemplo 115

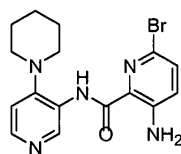
- 15 Síntesis de 3-amino-N-(4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)piridin-2-carboxamida



- 20 Una solución de 1 eq de 4-(piperidin-1-il)piridin-3-amina y 2 eq de cada uno de ácido 3-aminopirazin-2-carboxílico, HOAT y EDC en NMP, en una concentración de 0,2 M, se agitó durante 48 horas después de las cuales se purificó directamente la mezcla por medio de HPLC. Después de la liofilización, se obtuvo la sal de TFA de 3-amino-N-(4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida (61 %). Alternativamente, se podían añadir las fracciones de HPLC a EtOAc y Na₂CO₃ sólido, separando y lavando con NaCl (sat.). Después de secar sobre MgSO₄, filtrar y remover los volátiles al vacío se obtuvo la base libre. Después de disolver en MeCN/H₂O, de añadir 1 eq. de HCl 1 N y de liofilizar, se obtuvo las sal clorhidrato de 3-amino-N-(4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida (40 %). LCMS (m/z): 298,8 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,88 min. RMN ¹H de la sal clorhidrato (DMSO_{d-6}): δ 10.45 (s, 1H), 8.55 (d, J = 0.9, 1H), 8.32 (d, J = 2.1, 1H), 8.27 (dd, J = 5.7, 1H), 7.93 (d, J = 1.8, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 (d, J = 6.9, 1H), 3.76 (s, 4H), 1.59 (s, 6H).

Ejemplo 116

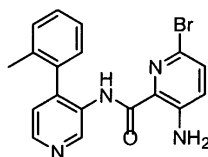
Síntesis de 3-amino-6 -bromo-N-(4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)picolinamida



Se siguió el método del Ejemplo 115 (Método 9) utilizando 4-(piperidin-1-yl)piridin-3-amina produciendo 3-amino-6-bromo-N-(4-(piperidin-1-yl)piridin-3-il)picolinamida (32%). LCMS (m/z): 376,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,77 min.

5 Ejemplo 117

Síntesis de 3-amino-6-bromo-N-(4-o-tolilpiridin-3-il)picolinamida



Se siguió el método del Ejemplo 115 (Método 9) utilizando 4-o-tolilpiridin-3-amina produciendo 3-amino-6-bromo-N-(4-o-tolilpiridin-3-il)picolinamida (74%). LCMS (m/z): 383,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,99 min.

10 Los siguientes compuestos fueron preparados utilizando el Método 9.

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH ⁺	LC
118		3-amino-N-(4-ciclohex-1-en-1-ilpiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	296,1	2,32
119		3-amino-6-bromo-(4-piperidin-1-ilpiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	377	2,46
121		3,5-diamino-6-cloro-(4-piperidin-1-ilpiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	347,8	2,17
122		3-amino-N-(3-piperidin-1-ilpiridin-4-il)pirazina-2-carboxamida	298,8	2,26
123		3-amino-N-(4-piperidin-1-ilpiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	298,8	1,88

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
126		3-amino-N-{4-[4-(dimetil-amino)piperidin-1-il] - piridin-3-il} pirazina-2-carboxamida	342,2	0,92
127		3-amino-N-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro [4,5]dec-8-i)]piridin-3-il]pirazina-2-carboxamida	357,1	1,66
162		(3-hidroxi-3-metil-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico	422,2	2,77
163		(3-hidroxi-3-trifluorometil-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H-[1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-isopropilcarbamoil fenil)- piridin-2-carboxílico	561,2	3,06
164		(3-hidroxi-3-trifluorometil-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H-[1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico	476,1	3,14
167		(4-azocan-1-il- piridin-3-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	438,1	3,22

(continuación)

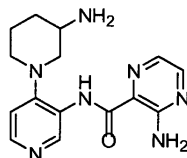
Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
168		(4-[1,4]oxazepan-4-il- piridin-3-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	425,9	2,65
169		(4-azepan-1-il- piridin-3-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	424,1	3,14

5 Método 10

Ejemplo 172

Síntesis de 3-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida

10



15 Siguiendo el método 9, se acopló ácido 3-aminopirazin-2-carboxílico con tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato produciendo tert-butil 1-(3-(3-aminopirazin-2-carboxamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato como la sal del TFA después de liofilización de la fracción del producto de la HPLC. Alternativamente, se podría obtener la base libre como se describe en el método 8, (rendimiento del 83%). LCMS (m/z): 414,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,18 min.

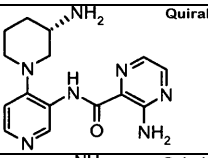
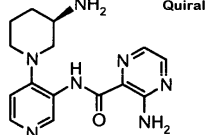
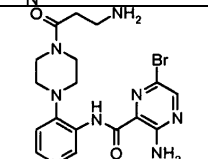
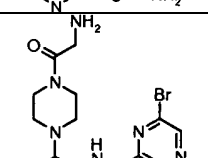
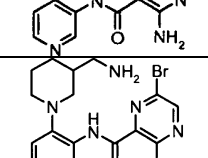
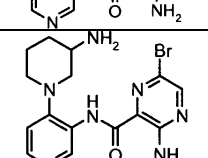
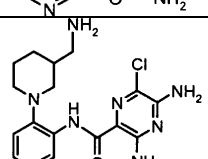
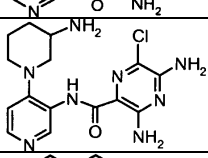
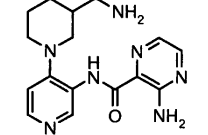
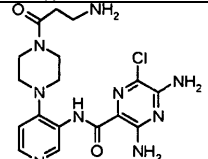
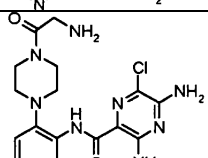
20 Se permitió que una solución homogénea de tert-butil 1-(3-(3-aminopirazin-2-carboxamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato, ya sea como una sal del TFA o como una base libre, en TFA/DCM al 25% se asentara durante 2 horas. Después de la remoción de los volátiles al vacío, se purificó el residuo por medio de HPLC. La liofilización directa condujo al aislamiento de 3-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida como la sal del TFA. Alternativamente, se podrían obtener la base libre y la sal clorhidrato como se describe en el Método 8. LCMS (m/z): 314,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,02 min.

25 Una forma alternativa de remover el grupo protector Boc y aislar la sal clorhidrato fue la siguiente: se agitó una solución heterogénea de tert-butil 1-(3-(3-aminopirazin-2-carboxamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato en HCl 4 M/dioxano, en una concentración de 0,01 M, se agitó durante 24 horas después de las cuales se removieron los volátiles al vacío. Después de triturar y enjuagar con éter dietílico se disolvió el sólido resultante en MeCN/H₂O y se liofilizó produciendo 3-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida como la sal clorhidrato. Los siguientes compuestos fueron preparados utilizando el Método 10.

30

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
175		3-amino-N- {4-[(3S)-3-amino-piperidin-1-il]piridin-3-il} - piridin-2-carboxamida	313,1	1,25

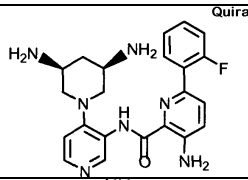
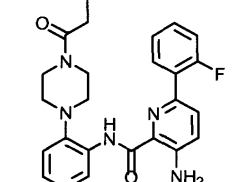
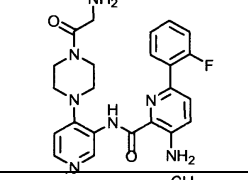
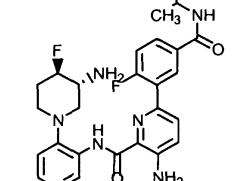
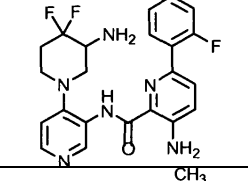
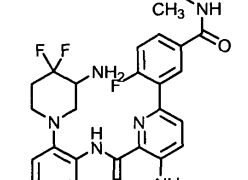
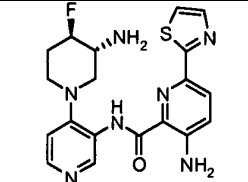
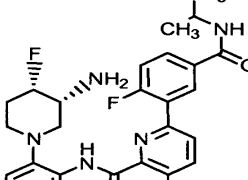
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
176		N- {4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]piridin-3-il}pirazina-2-carboxamida	314,1	1,05
177		3-amino-N-{4-[(3R)-3-amino-piperidin-1-il]piridin-3-il}pirazina-2-carboxamida	314,1	1,06
178		3-amino-N-{4-[4-(3-amino-propanoil) piperazin-1-il] - piridin-3-il} -6 - bromopirazina-2-carboxamida	449,1	1,31
179		3-amino-N-{4-[4-(aminoacetil)-piperazin-1-il]piridin-3-il}-6 -bromopirazina-2-carboxamida	435,1,	1,23
180		3-amino-N-{4-[3-(aminometil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-6 -bromopirazina-2-carboxamida	406	1,48
181		3-amino-N-{4-(3-aminopiperidin-1-il) piridin-3-il} -6 -bromopirazina-2-carboxamida	392	1,39
182		3,5-diamino-N-{4-[3-(aminometil) piperidin-1-il]piridin-3-il}-6 -cloropirazina -2-carboxamida	377,1	1,13
183		3,5-diamino-N-{4-(3-amino-piperidin-1-il) piridin-3-il} -6 -chloropirazina-2-carboxamida	363,1	1,13
184		3-amino-N-{4-[3-(aminometil)-piperidin-1-il] piridin-3-il}pirazina-2-carboxamida	328,1	1,13
185		{4-[4-(3-aminopropionil)-piperazin-1-il] - piridin-3- il} - amida del ácido 3,5-diamino-6 - cloro- pirazina-2- carboxílico	420,1	1,2
186		3,5-diamino-N-{4-[4-(amino-acetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}-6 -cloropirazina-2-carboxamida	406,1	1,15

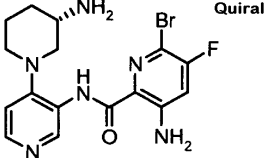
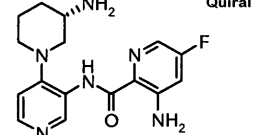
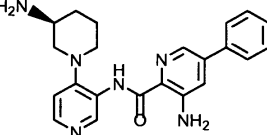
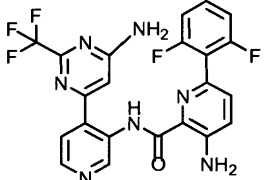
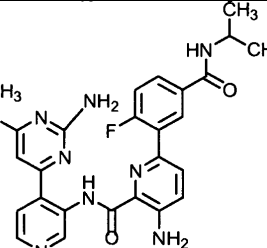
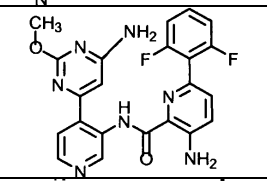
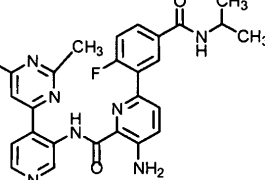
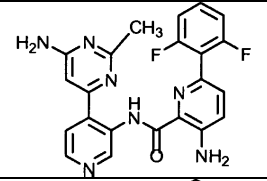
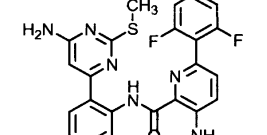
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
187		3-amino-N-[4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]pirazina-2-carboxamida	313,8	1,04
188		3-amino-N-{4-[4-(3-aminopropanoil)piperazin-1-il]piridin-3-il}pirazina-2-carboxamida	371,1	0,88
189		3-amino-N-{4-[4-(amino-acetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}pirazina-2-carboxamida	356,8	0,83
190		3-amino-N-[4-(3-amino-pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-pirazina-2-carboxamida	300,1	
191		3-amino-N-(4-piperazin-1-il-piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	300,1	
192		3-amino-N-{4-[(2R)-2-(aminometil)pirrolidin-1-il]piridin-3-il}pirazina-2-carboxamida	314,1	
193		3-amino-N-[4-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]pirazina-2-carboxamida	314,1	
194		3-amino-N-[4-(2-amino-etoxi)piridin-3-il]pirazina-2-carboxamida	2,75,1	
197		N-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-piridin-3-il]pirazina-2-carboxamida	299,2	0,86
198		N-[4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metilpirazina-2-carboxamida	313,2	1,05
199		3-amino-N-[4-(1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il]pirazina-2-carboxamida	314,1	0,55

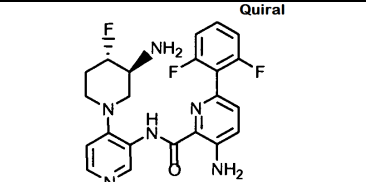
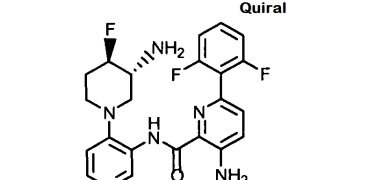
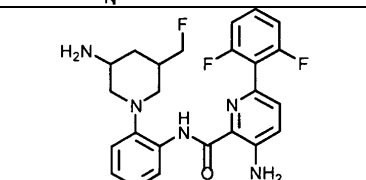
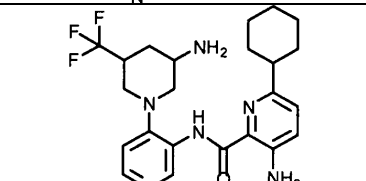
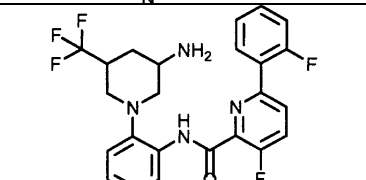
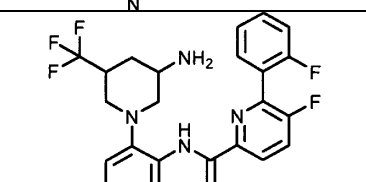
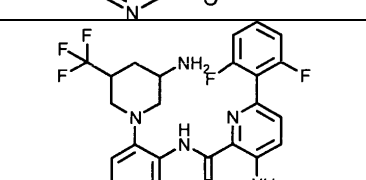
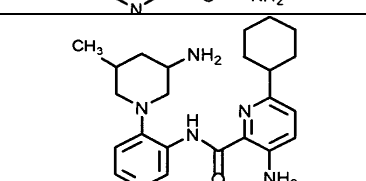
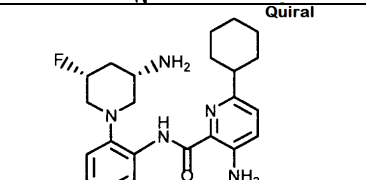
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
248		(3,5-diamino-3,4,5,6 -tetra-hidro -2H- [1,4'] bipiridinil -3'-il) - amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico	422,2	1,64
251		{4-[4-(3-aminopropionil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico	464,2	1,98
252		{4-[4-(2-aminoacetil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico	450,2	1,94
253		(3-amino-4-fluoro-3,4,5,6 - tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'- il) - amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-isopropil carbamoil-fenil)- piridin-2- carboxílico	510,3	2,09
254		(3-amino-4,4-difluoro-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico	443,2	2,14
255		(3-amino-4,4-difluoro- 3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil- 3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-Isopropilcarbamoil -fenil)- piridin-2- carboxílico	528,3	2,14
257		3-amino-N-{4-[(3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il]piridin-3-il}-6 -(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carboxamida	414,1	1,58
258		(3-amino-4-fluoro-3,4,5,6 - tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-isopropilcarbamoil-fenil)- piridin-2 - carboxílico	510,3	1,62

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
259	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	3-amino- <i>N</i> -(4-[(3 <i>S</i>)-3-amino-piperidin-1-il]piridin-3-il)-6-bromo-5-fluoropiridin-2-carboxamida	409,1	1,72
260	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	3-amino- <i>N</i> -(4-[(3 <i>S</i>)-3-amino-piperidin-1-il]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-carboxamida	331,1	1,42
264		(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2 <i>H</i> -[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida del ácido 3-amino-5-fenil-piridin-2-carboxílico	389,3	2,12
266		[4-(6-amino-2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)-piridin-2-carboxílico	488,1	2,97
267		[4-(2-amino-6-metoxipirimidin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-amino-6-(2-fluoro-5-isopropilcarbamoil-fenil)-piridin-2-carboxílico	517,2	2,69
271		[4-(6-amino-2-metoxipirimidin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)-piridin-2-carboxílico	450,2	2,70
273		[4-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-amino-6-(2-fluoro-5-isopropilcarbamoil-fenil)-piridin-2-carboxílico	501,2	2,29
274		[4-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)-piridin-2-carboxílico	434,1	2,30
275		[4-(6-amino-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)-piridin-2-carboxílico	466,1	2,89

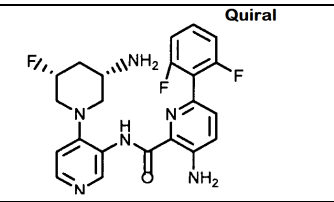
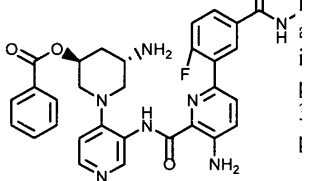
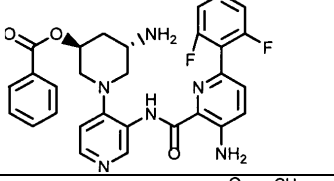
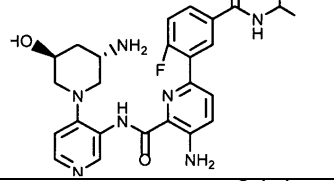
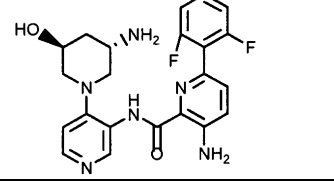
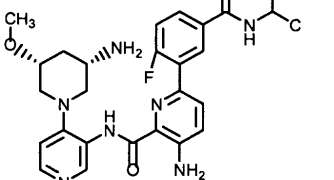
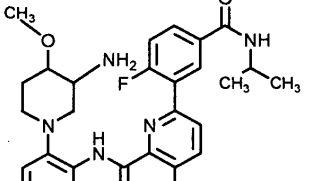
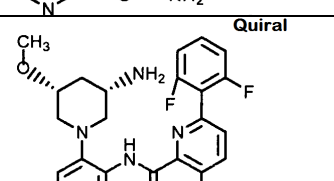
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
276		(3-amino-4-fluoro-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	443,2	2,05
277		(3-amino-4-fluoro-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	443,2	2,05
278		(5-amino-3-fluorometil-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	457,1	2,17
279		(3-amino-5-trifluorometil-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -ciclohexil- piridin-2-carboxílico	463,1	2,30
280		(3-amino-5-trifluorometil-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-fluoro-6 -(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico	478,0	2,32
281		(3-amino-5-trifluorometil-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-fluoro-6 -(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico	478,1	2,42
282		(3-amino-5-trifluorometil-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	493,1	2,36
283		(3-amino-5-metil-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -ciclohexil- piridin-2-carboxílico	409,2	2,44
284		(3-amino-5-fluoro-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -ciclohexil- piridin-2-carboxílico	413,1	2,27

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
285		(3-amino-5-metoxi-3,4,5,6 -tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -ciclohexil- piridin-2-carboxílico	425,2	2,31
286		(5-amino-3-metil-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-fluoro-6 -(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico	424,1	2,20
287		(3-amino-5-metil-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-fluoro-6 -(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico	424,1	2,31
288		(3-amino-5-metil-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	439,1	2,27
289		(5-amino-3-hidroximetil-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-fluoro-6 -(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico	440,1	1,94
290		[4-(2,7-diaza-espiro[4.5]dec-7-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil) - piridin-2-carboxílico	465,1	2,12
291		[4-(2,7-diaza-espiro[4.5]dec-7-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-isopropilcarbamoil-fenil)- piridin-2-carboxílico	532,1	2,02
292		(3-amino-5-fluoro-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-isopropilcarbamoil-fenil)- piridin-2-carboxílico	510,0	2,12

(continuación)

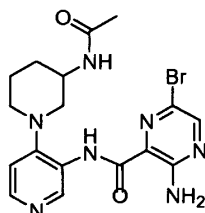
Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
293		(3-amino-5-fluoro-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridina-2-carboxílico	443,0	2,07
294		Éster del ácido 5-amino-3'-[[3-amino-6 -(2-fluoro-5-isopropilcarbamoilfenil)- piridin-2-carbonil] -amino}-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3-il-benzoico	612,1	2,49
295		Éster del ácido 5-amino-3'-[[3-amino-6 -(2,6 -difluoro-fenil)- piridin-2-carbonil] -amino}-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3-il-benzoico	545,0	2,51
296		3-Amino-6 -(2-fluoro-5-isopropilcarbamoil-fenil)- piridin-2-carboxílico acid (3-amino-5-hidroxi-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	508-2	2,00
297		(3-amino-5-hidroxi-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	441,1	1,80
298		(3-amino-5-metoxi- 3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil- 3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5- isopropilcarbamoil-fenil)- piridin-2- carboxílico	522,2	2,01
299		(3-amino-4-metoxi- 3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil- 3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5- isopropilcarbamoil-fenil)- piridin-2- carboxílico	522,0	2,09
300		(3-amino-5-metoxi-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	455,2	1,96

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
301		(3-amino-4-metoxi-3,4,5,6 -tetrahidro-2H-[1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	455,0	1,96
302		[4-(2-oxo-hexahidrooxazolo [4,5-c]piridin-5-il)- piridin-3- il] - amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	467,0	2,40
303		[4-(2-oxo- hexa hidro oxazolo [4,5-c]piridin-5-il)- piridin-3- il] - amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	467,0	2,40

5 Ejemplo 304

Síntesis de N-(4-(3-acetamidopiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-amino-6 -bromopirazin-2-carboxamida

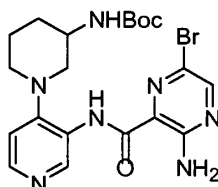


- 10 A una solución de 3-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6 -bromopirazin-2-carboxamida en CH₂Cl₂ en una concentración de 0,5 M a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (3 eq.) seguido por anhídrido acético (1,2 eq.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró, se purificó mediante HPLC en fase reversa y liofilizó para producir N-(4-(3-acetamidopiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-amino-6 -bromopirazin-2-carboxamida, como la sal del TFA. LCMS (m/z): 434,1 (MH⁺).

Método 11

Ejemplo 305

- 15 Síntesis de tert-butil 1-(3-(3-amino-6 -bromopirazin-2-carboxamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato

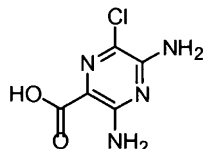


- 20 Se agitó una solución que contiene 1 eq de cada uno de tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato, ácido 3-amino-6 -bromopirazin-2-carboxílico, HOAT y EDC en DMF, en una concentración de 0,5 M, durante 60 horas. Se diluyó la solución con EtOAc y se lavó con H₂O (4x), NaCl (sat.), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se removieron los volátiles al vacío. Después de la purificación por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente EtOAc), se obtuvo

tert-butil 1-(3-(3-amino-6-bromopirazin-2-carboxamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (78%). LCMS (m/z): 492,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,68 min.

Ejemplo 310

Síntesis del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxílico



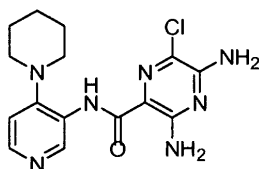
5

A una solución de metil 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbamato (5 g, 0,025 moles) en proporción 2:1 de THF/MeOH (90 mL) se le añadió LiOH 1 M (62 mL, 0,062 moles). Después de la reacción se agitó a r.t. durante 72 h, se añadió HCl 1 N (62 mL, 0,062 moles). Se filtró y lavó la reacción con agua (3 x 10 mL) para producir 4,3 g del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxílico como un sólido de color blanco (rendimiento del 93 %). LCMS (m/z): 189,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,05 min.

10

Ejemplo 311

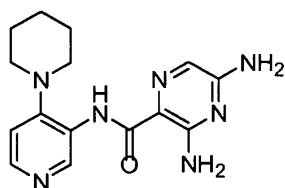
Síntesis de 3,5-diamino-6-cloro-N-(4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida



15 Siguiendo el método 11, se acopló 4-(piperidin-1-il)piridin-3-amina con el ácido 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxílico produciendo 3,5-diamino-6-cloro-N-(4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida (76 %). LCMS (m/z): 347,8 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,17 min.

Ejemplo 312

Síntesis de 3,5-diamino-N-(4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida

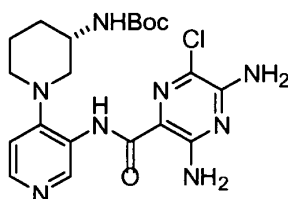


20

Siguiendo el método 2 donde también se incluyó dietilamina (4,0 eq.) y se recargó la reacción con Pd/C y H₂ después de 2 y 4 días, se redujo la 3,5-diamino-6-cloro-N-(4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida en 7 días produciendo 3,5-diamino-N-(4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida como la sal del TFA. LCMS (m/z): 314,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,67 min.

25 Ejemplo 313

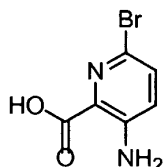
Síntesis de tert-butil 1-(3-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



Seguendo el método 11, se acopló tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato con el ácido 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxílico produciendo (S)-tert-butil 1-(3-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (57 %). LCMS (m/z): 463,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,36 min.

Ejemplo 314

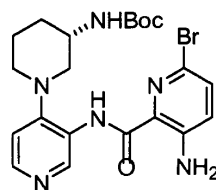
5 Síntesis del ácido 3-amino-6-bromopicolínico



10 A una solución de metil 3-amino-6-bromopicolinato (2,31g, 10 mmoles) en proporción 2:1 de THF/MeOH (51 mL) se le añadió LiOH 1,0 M (17 mL, 17 mmoles). Después de agitar durante 16 horas, se añadió HCl 1 N (17 mL, 17 mmoles) y se removió el THF/MeOH al vacío. Se filtró el sólido resultante, se enjuagó con H₂O frío (4 x 20 mL) y bombeó produciendo el ácido 3-amino-6-bromopicolínico (97%). LCMS (m/z): 216,9 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,93 min.

Ejemplo 315

Síntesis de (S)-tert-butil 1-(3-(3-amino-6-bromopicolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato

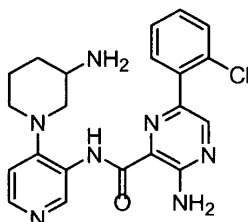


15 Seguendo el método 11, se acopló (S)-tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato al ácido 3-amino-6-bromopicolínico y purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente EtOAc) produciendo (S)-tert-butil 1-(3-(3-amino-6-bromopicolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (45 %). LCMS (m/z): 491,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,89 min.

Método 12

20 **Ejemplo 316**

Síntesis de 3-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-clorofenil)pirazin-2-carboxamida



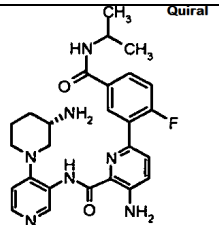
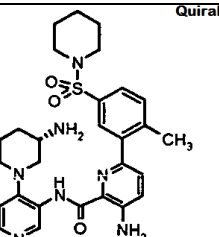
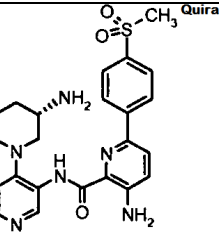
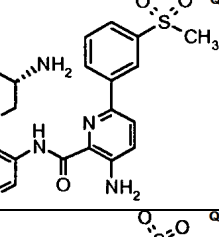
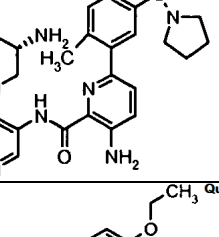
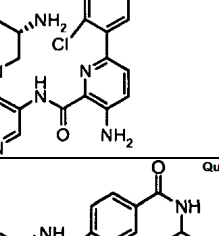
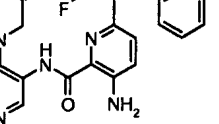
25 Se calentó una solución de tert-butil 1-(3-(3-amino-6-bromopirazin-2-carboxamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (1,0 eq.), ácido orto-clorofenil borónico (3,0 eq.), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ y trietilamina (9,0 eq.) en dimetilacetamida (concentración = 0,1 M) a 130°C por medio de irradiación de microondas durante 900 segundos. Después de enfriar se purificó directamente el producto N-Boc de Suzuki por medio de HPLC en fase reversa. Se liofilizó la fracción del producto y se trató el sólido resultante con TFA/DCM al 25% (a una concentración resultante de 0,05 M). Después de permanecer durante 2 horas, se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC en fase reversa. Después de la liofilización, se obtuvo 3-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-clorofenil)pirazin-2-carboxamida (56 %) como la sal del TFA. LCMS (m/z): 424,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,94 min.

30

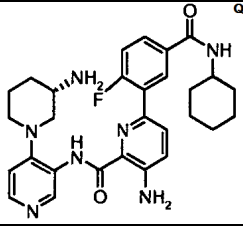
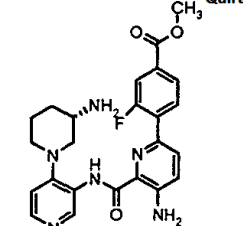
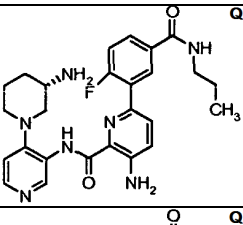
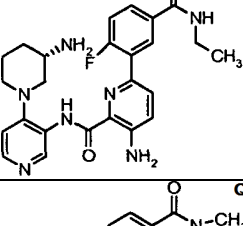
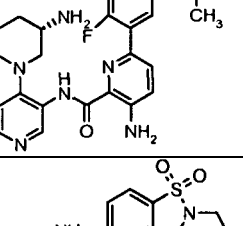
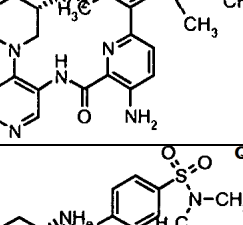
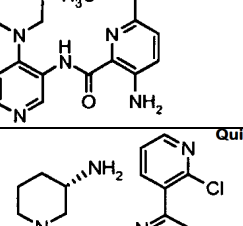
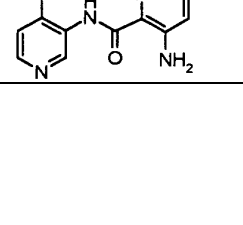
Alternativamente, se podrían obtener la base libre y la sal clorhidrato como se describe en el Método 9.

Se prepararon los siguientes compuestos utilizando el Método 12. En algunos casos se utilizó NMP o DMF en lugar de dimetilacetamida.

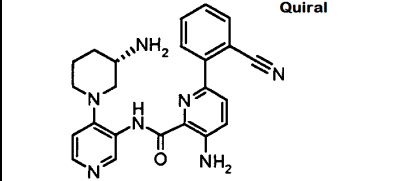
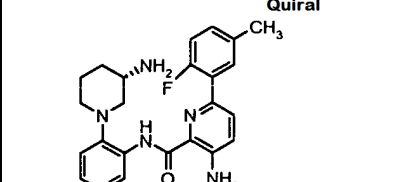
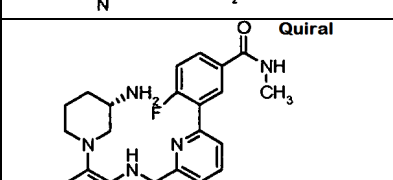
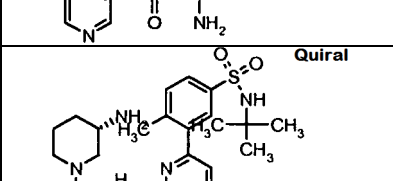
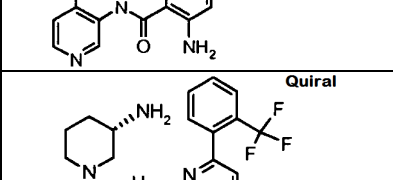
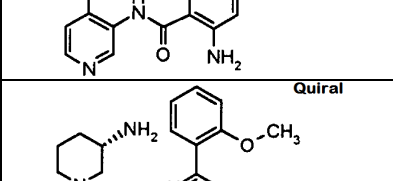
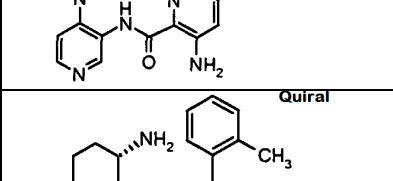
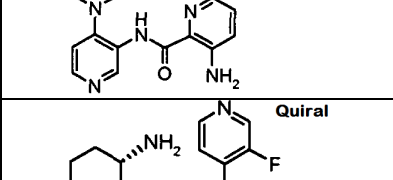
5

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
317		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-isopropilcarbamoilfenil)-piridin-2-carboxílico	492,2	2,04
318		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -[2-metil-5-(piperidin-1-sulfonyl)-fenil] -piridin-2-carboxílico	550,3	2,44
319		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(4-etano sulfonyl-fenil)- piridin-2-carboxílico	467,2	1,77
320		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(3-metano sulfonyl-fenil)- piridin-2-carboxílico	467,2	1,77
321		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -[2-metil-5-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil] -piridin-2-carboxílico	536,2	2,27
322		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-cloro-5-etoxi-fenil)- piridin-2-carboxílico	467,2	2,43
323		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-vl)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-fenilcarbamoilfenil)- piridin-2-carboxílico	526,2	2,35

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
324		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(5-ciclohexil -carbamoil-2-fluorofenil)- piridin-2-carboxílico	523,3	2,44
325		Éster metílico del ácido 4-[5-amino-6 -((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3'-ilcarbamoil)- piridin-2-il] -3-fluoro-benzoico	465,2	2,24
326		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-propilcarbamoilfenil)- piridin-2-carboxílico	492,2	2,11
327		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(5-etil carbamoil-2-fluorofenil)- piridin-2-carboxílico	478,2	1,97
328		((S)-3-amino- 3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1 ,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(5-dimetil carbamoil-2-fluorofenil)- piridin -2-carboxílico	478,2	1,98
329		((S)-3-amino- 3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1 ,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(5-dietilsulfamoil-2-metilfenil)- piridin-2-carboxílico	538,3	2,41
330		((S)-3-amino- 3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(5-dimetilsulfamoil-2-metilfenil)- piridin-2-carboxílico	510,2	2,12
331		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-amino-2'-cloro-[2,3'] bipiridinil-6 -carboxílico	424,1	1,78

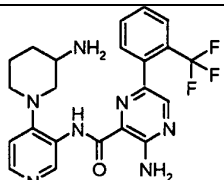
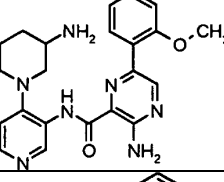
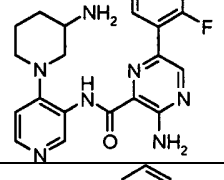
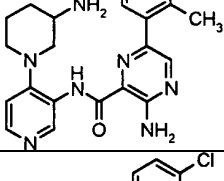
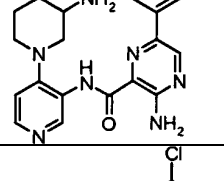
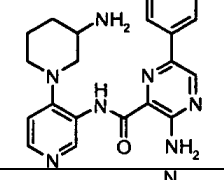
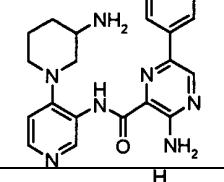
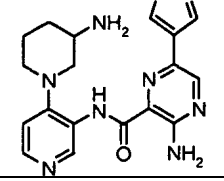
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
332		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahydro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-ciano-fenil)- piridin-2-carboxílico	421,2	2,29
333		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahydro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-metil-fenil)- piridin-2-carboxílico	421,2	2,29
334		((S)-3-amino- 3,4,5,6 -tetrahydro-2H- [1,4']bipiridinil-3'- il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-metilcarbamoilfenil)- piridin-2-carboxílico	464,2	1,86
335		((S)-3-amino- 3,4,5,6 -tetrahydro-2H- [1,4']bipiridinil-3'- il)- amida del ácido 3-amino-6 -(5-tert-butilsulfamoil-2-metilfenil)-piridin-2-carboxílico	538,3	2,36
336		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahydro-2H- [1,4'] bipiridinil- 3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(5-tert-butilsulfamoil-2-metilfenil)-piridin-2-carboxílico	457,2	2,28
337		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahydro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-metoxi fenil)- piridin-2- carboxílico	419,2	2,11
338		((S)- 3-amino-3,4,5,6 -tetrahydro-2H- [1,4']bi- piridinil- 3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -o-tolil-piridin-2-carboxílico	403,2	2,17
339		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-amino-3'-fluoro-[2,4']bi- piridinil-6 -carboxílico	408,2	1,48

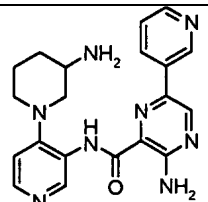
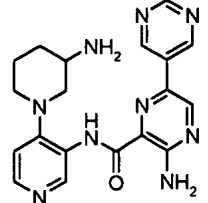
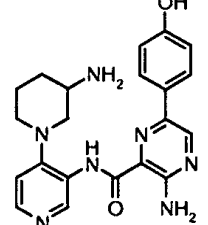
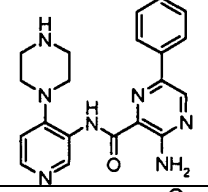
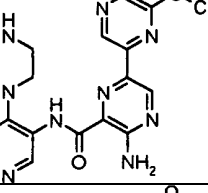
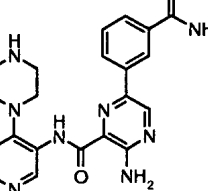
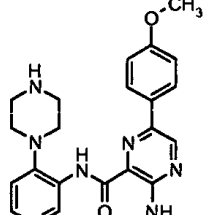
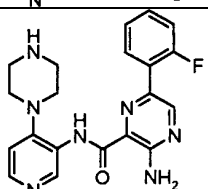
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
340		3,5-diamino-6 -o-tolil- pirazine-2- carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6 -tetrahydro-2H- [1,4']bipiridinil- 3'-il)- amida	419,2	1,67
341		(3-amino- 3,4,5,6 -tetrahydro- 2H- [1,4']bi- piridinil-3'- il)- amida del ácido 3,5-diamino-6 -(2- trifluoro metil fenil)- pirazin-2- carboxílico	473,2	1,76
342		(3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro- 2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3,5-diamino-6 -(2- clorofenil)- pirazin-2- carboxílico	439,1	1,68
343		(3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro- 2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3,5-diamino-6 -(2- fluorofenil)- pirazin-2- carboxílico	423,1	1,59
344		(3-amino- 3,4,5,6 -tetra-hidro- 2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3,5-diamino-6 -(2- etoxifenil)- pirazin-2- carboxílico	435,2	1,58
345		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahydro- 2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-ciano- fenil)- pirazin-2- carboxílico	415,2	1,67
346		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahydro- 2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-cloro- fenil)- pirazin-2- carboxílico	424,1	1,94
347		(3-amino-3,4,5,6 - tetrahydro- 2H- [1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-trifluoro metoxi-fenil)- pirazin- 2- carboxílico	474,2	2,16

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
348		(3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-trifluorometil fenil) - pirazin-2-carboxílico	458,2	2,03
349		(3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-metoxi fenil)- pirazin-2- carboxílico	420,2	1,86
350		(3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-fenil)- pirazin-2- carboxílico	408,1	1,84
351		(3- amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3'- il)- amida del ácido 3-amino-6 -o-tolil- pirazin-2-carboxílico	404,2	1,9
352		(3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(3-cloro-fenil)-pirazine-2- carboxílico	424,1	
353		(3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(4-cloro-fenil)-pirazine-2- carboxílico	424,1	
354		(3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] bipiridinil- 3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - piridin-4-il- pirazin-2-carboxílico	391,2	
355		(3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(1H-pirazol-4-il)- pirazin-2-carboxílico	380,1	

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
356		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H-[1,4'] bipyridinil- 3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - piridin-3-il-pirazin-2-carboxílico	391,2	
357		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H-[1,4'] bipyridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - pirimidin-5-il-pirazin-2-carboxílico	392,2	
358		(3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H-[1,4']bipyridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(4-hidroxi fenil) - pirazin-2- carboxílico	406,2	1,58
359		(4- piperazin-1-il- piridin-3-il)- amida del ácido 3-amino-6 - fenil- pirazin-2-carboxílico	376,2	1,68
360		(4-piperazin-1-il- piridin-3- il)- amida del ácido 5-amino-6'- metoxi-[2,2'] bipirazinil-6 - carboxílico	408,2	1,6
361		(4-piperazin-1-il- piridin-3- il)- amida del ácido 3-amino-6 -(3-carbamoylfenil)- pirazin-2- carboxílico	419,2	1,36
362		(4-piperazin-1-il- piridin-3- il)- amida del ácido 3-amino-6 -(4-metoxifenil)- pirazin-2- carboxílico	406,2	1,76
363		(4-piperazin-1-il- piridin-3- il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-fenil)- pirazin-2- carboxílico	394,2	1,74

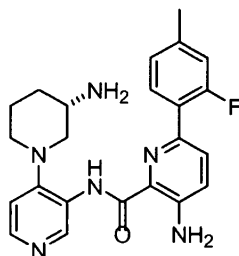
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
364		(4-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3'- il)- amida del ácido 3-amino-6 -fenil- pirazin-2- carboxílico	390,2	1,73
365		(4-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1 ,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2- fenoxifenil) - pirazin-2- carboxílico	482,2	2,33
366		(4-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-amino-6'-metoxi- [2,2']bi- pirazinil-6 - carboxílico	422,2	1,64
367		(4-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(4- metoxifenil)- pirazin-2- carboxílico	420,2	1,8
368		(4-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro- fenil)- pirazin-2- carboxílico	408,2	1,79
369		(3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(3- carbamoilfenil)- pirazin-2- carboxílico	433,2	1,51
370		(3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(4- metoxifenil)- pirazin-2- carboxílico	420,2	1,8
371		(3- amino- 3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3'- il)- amida del ácido 3-amino-6 -metil- pirazin-2-carboxílico	328,2	1,23

Método 13

Ejemplo 406

5 Síntesis de (S)-3-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-fluoro-4-metilfenil)picolinamida



10 Se calentó una solución de (S)-tert-butil 1-(3-(3-amino-6-bromopicolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (1,0 eq.), ácido 2-fluoro-4-metil fenil borónico (3,0 eq.), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,15 eq.) en proporción 3:1 de DME / Na₂CO₃ 2 M (concentración = 0,1 M) a 120°C con irradiación de microondas durante 1200 segundos. Después de enfriar se separó la capa orgánica, se concentró y se purificó directamente el producto N-Boc de Suzuki por medio de HPLC en fase reversa. Se liofilizó la fracción del producto y se trató el sólido resultante con TFA/DCM al 25% (a una concentración resultante de 0,05 M). Después de agitar durante 2 horas, se removieron los volátiles al vacío y se

15 purificó el residuo por medio de HPLC en fase reversa. Después de liofilización, se obtuvo (S)-3-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-fluoro-4-metilfenil)picolinamida (44%) como la sal del TFA. LCMS (m/z): 2,23 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 421,2 min.

20 Alternativamente, se podría obtener la base libre y la sal clorhidrato de (S)-3-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-fluoro-4-metilfenil)picolinamida como se describe en el Método 9.

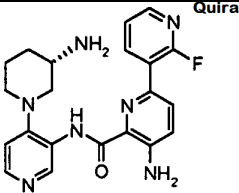
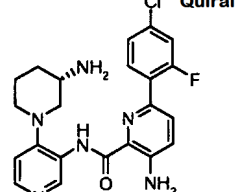
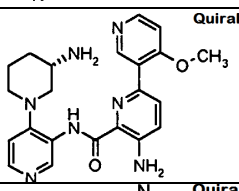
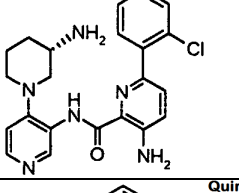
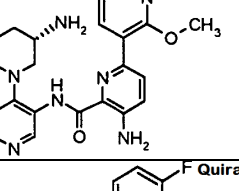
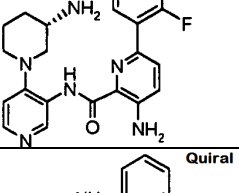
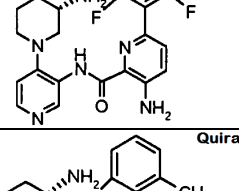
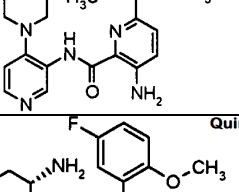
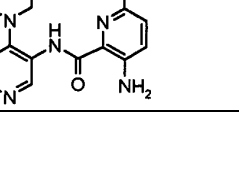
Se prepararon los siguientes compuestos utilizando el Método 13.

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH ⁺	LC
407		((S)-3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6-pirimidin-5-ilpiridin-2-carboxílico	391,2	1,4
408		((S)-3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5,2'-diamino-6'-fluoro-[2,3']bipiridinil-6-carboxílico	423,2	1,79
409		((S)-3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)- piridin-2-carboxílico	420,2	1,21
410		((S)-3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5,6'-diamino-4'-cloro-[2,3']bipiridinil-6-carboxílico	439,2	1,41

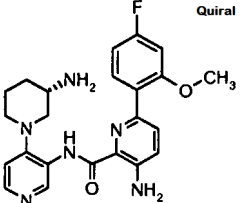
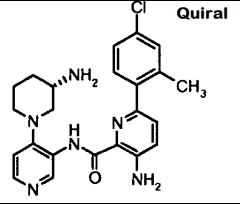
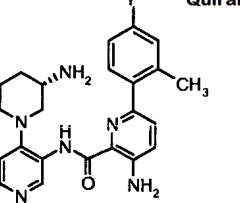
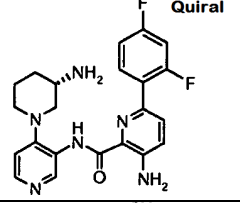
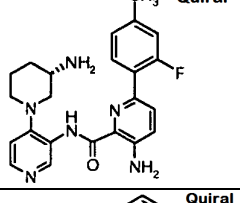
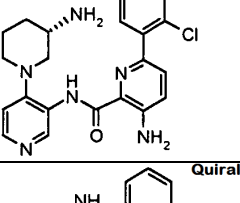
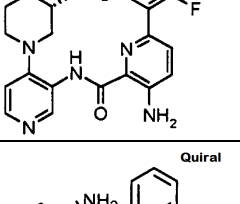
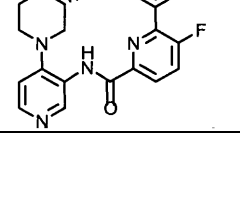
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
411		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2-amino- pirimidin-5-il)- piridin-2-carboxílico	406,2	1,25
412		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5,2'-diamino- [2,4']bipiridinil-6 -carboxílico	405,2	1,26
413		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-amino-6'- metoxi-[2,2']bipiridinil-6 -carboxílico	420,2	1,87
414		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-amino- [2,3']bipiridinil-6 -carboxílico	390,2	1,11
415		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-amino- [2,4']bipiridinil-6 -carboxílico	390,2	1,11
416		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5,6'-diamino- 5'-metoxi-[2,3']bipiridinil-6 -carboxílico	435,2	1,34
417		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2,4-diaminopirimidin-5-il)- piridin-2- carboxílico	421,2	1,07
418		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5,6'-diamino- [2,3']bipiridinil-6 -carboxílico	405,2	1,26

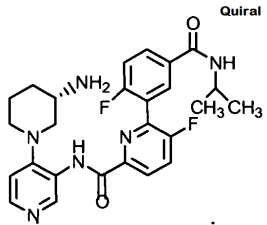
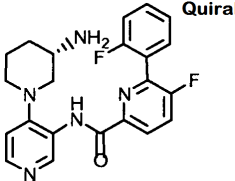
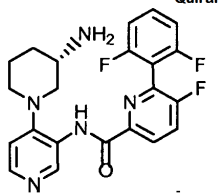
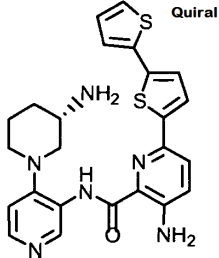
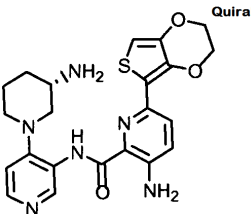
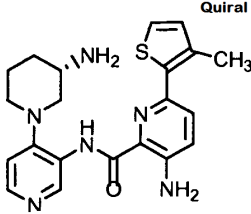
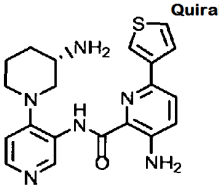
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
419		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-amino-2'-fluoro-[2,3']bipiridinil-6 -carboxílico	408,2	1,7
420		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (4-cloro-2-fluorofenil)- piridin-2-carboxílico	441,2	2,29
421		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-amino-4'-metoxi-[2,3']bipiridinil-6 -carboxílico	420,2	1,7
422		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-amino-3'-cloro-[2,4']bipiridinil-6 -carboxílico	424,1	1,61
423		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-amino-2'-metoxi-[2,3']bipiridinil-6 -carboxílico	420,2	1,81
424		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,3-difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	425,2	2,15
425		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6-difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	425,2	2,03
426		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6-dimetilfenil)- piridin-2-carboxílico	417,2	2,2
427		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(5-fluoro-2-metoxifenil)- piridin-2-carboxílico	437,2	2,15

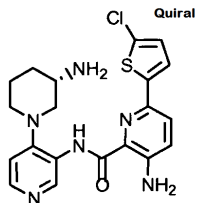
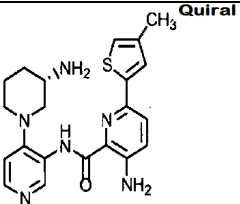
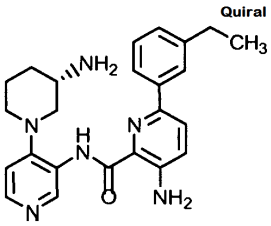
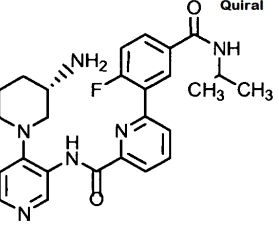
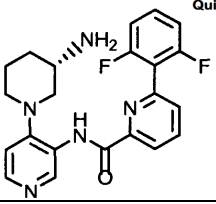
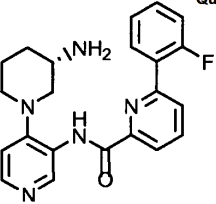
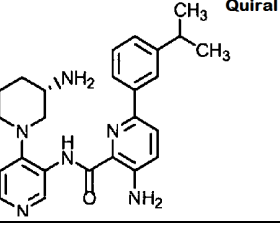
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
428		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (4-fluoro-2-metoxifenil)- piridin-2-carboxílico	437,2	2,15
429		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (4-cloro-2-metilfenil)- piridin-2-carboxílico	437,2	2,39
430		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (4-fluoro-2-metilfenil)- piridin-2-carboxílico	421,2	2,23
431		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2,4-difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	425,2	2,15
432		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2-fluoro-4-metilfenil)- piridin-2-carboxílico	421,2	2,27
433		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2-clorofenil)- piridin-2-carboxílico	423,2	2,15
434		((S)-3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2-fluorofenil)- piridin-2-carboxílico	407,2	2,07
442		(3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-fluoro-6 - fenil- piridin-2-carboxílico	392,2	2,12

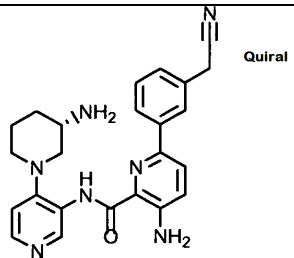
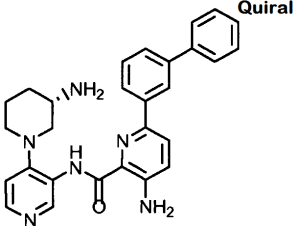
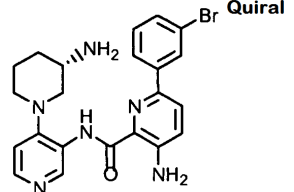
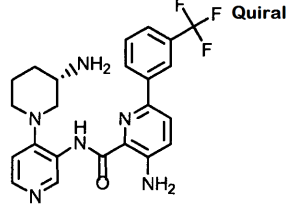
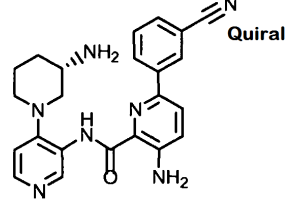
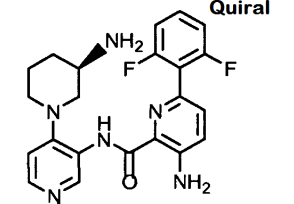
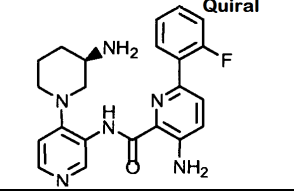
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
443		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-fluoro-6 -(2-fluoro-5-isopropilcarbamoilfenil)- piridin-2-carboxílico	495,2	2,13
444		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-fluoro-6 -(2-fluorofenil)- piridin-2-carboxílico	410,1	2,15
445		(3- amino-3,4,5,6 -tetrahidro- 2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 6 -(2,6 -difluoro-fenil)-5-fluoropiridin-2-carboxílico	428,1	2,14
446		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -[2,2']bitiofenil-5-ilpiridin-2-carboxílico	477,1	2,542,54
447		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-il)-piridin-2-carboxílico	453,1	2,02
448		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(3-metil-tiofen-2-il)- piridin-2-carboxílico	409,2	2,10
449		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -tiofen-3-ilpiridin-2-carboxílico	395,1	1,95

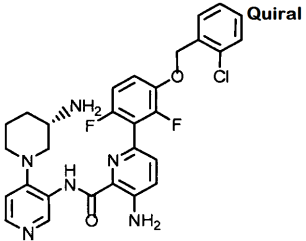
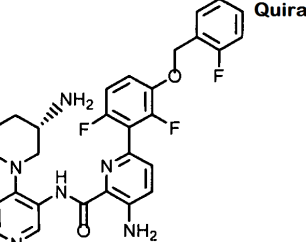
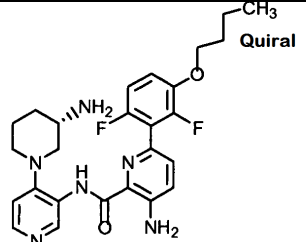
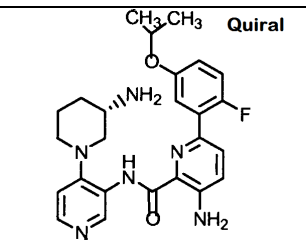
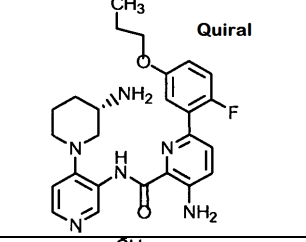
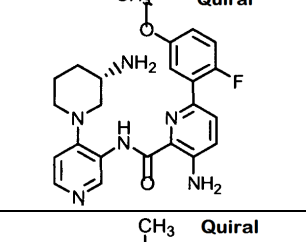
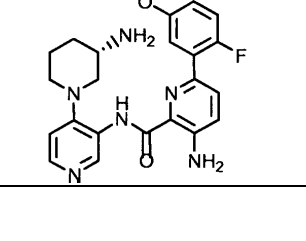
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
450		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (5-cloro-tiofen-2-il)- piridin-2-carboxílico	429,1	2,23
451		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (4-metil-tiofen-2-il)- piridin-2-carboxílico	409,2	2,14
452		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (3-etilfenil)- piridin-2-carboxílico	417,2	2,43
453		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 6 -(2-fluoro-5- isopropilcarbamoilfenil)- piridin-2-carboxílico	477,2	2,06
454		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 6 -(2,6 - difluoro-fenil)- piridina-2-carboxílico	410,1	2,02
455		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 6 -(2-fluoro- fenil)- piridin-2-carboxílico	392,2	2,10
456		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (3-isopropilfenil)- piridin-2-carboxílico	431,2	2,61

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
457		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (3-cianometilfenil)- piridin-2-carboxílico	428,2	2,06
458		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - bifenil-3-ilpiridin-2-carboxílico	465,2	2,71
459		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (3-bromofenil)- piridin-2-carboxílico	467,1	2,30
460		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(3-trifluorometilfenil)- piridin-2-carboxílico	457,2	2,41
461		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (3-cianofenil)- piridin-2-carboxílico	414,2	2,02
462		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	425,2	2,26
463		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2-fluorofenil)- piridin-2-carboxílico	407,2	2,29

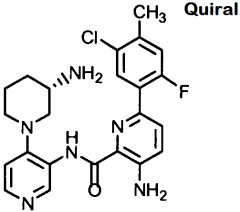
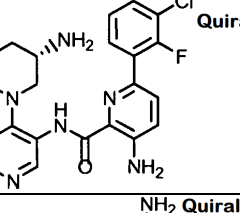
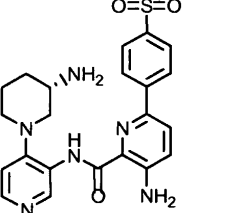
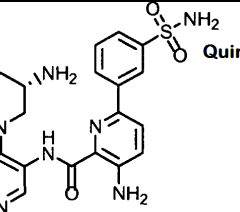
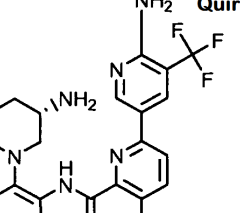
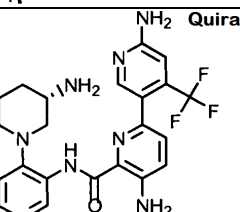
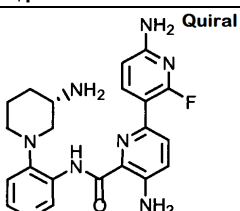
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
464		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - [3-(2-clorobenziloxy)-2,6 -difluorofenil] - piridin-2-carboxílico	565,2	2,98
465		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - [2,6 -difluoro-3-(2-fluorobenziloxy)-fenil] - piridin-2-carboxílico	549,2	2,70
466		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (3-butoxi-2,6 -difluoro-fenil)- piridin-2- carboxílico	497,3	2,83
467		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2-fluoro-5-isopropoxi-fenil)- piridin-2- carboxílico	465,3	2,59
468		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2-fluoro-5-propoxifenil)- piridin-2-carboxílico	465,2	2,68
469		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (5-etoxi-2-fluorofenil)- piridin-2-carboxílico	451,2	2,47
470		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2-fluoro-5-metoxifenil)- piridin-2-carboxílico	437,2	2,33

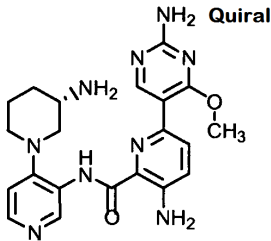
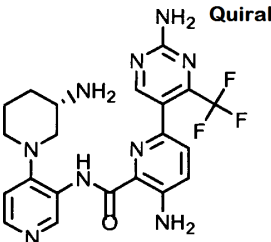
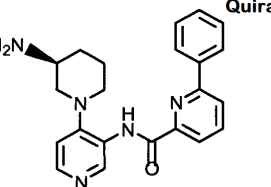
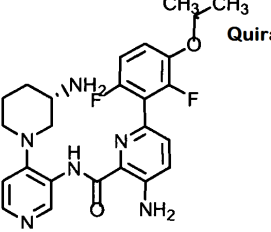
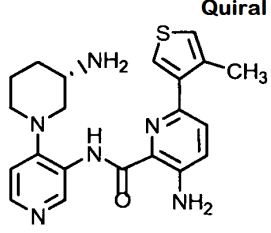
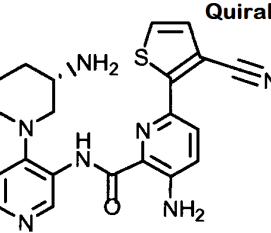
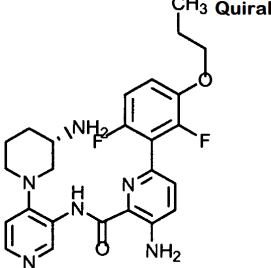
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
471	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2-fluoro-3-metoxifenil)- piridin-2-carboxílico	437,2	2,26
472	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-amino-4'- metil-[2,3']bipiridinil-6 -carboxílico	404,2	1,18
473	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (3-cloro-tiofen-2-il)- piridin-2-carboxílico	429,1	2,21
474	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (3-cloro-tiofen-2-il)- piridin-2-carboxílico	429,1	2,21
475	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - tiofen-2-ilpiridin-2-carboxílico	395,2	1,97
476	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-amino-2'- fluoro-6'-metil-[2,3']bipiridinil-6 -carboxílico	422,2	1,93
477	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)- piridin-2- carboxílico	455,2	2,29

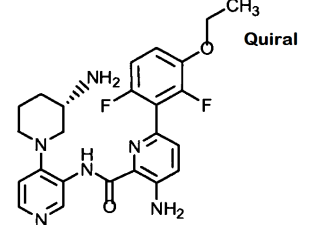
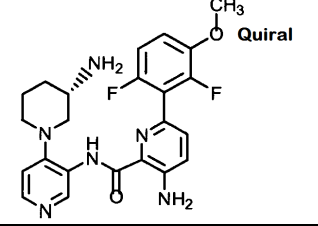
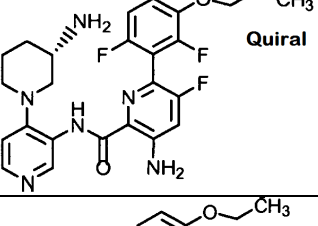
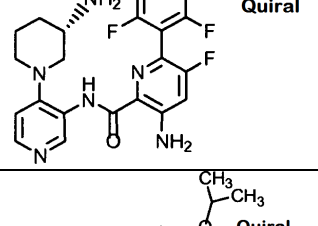
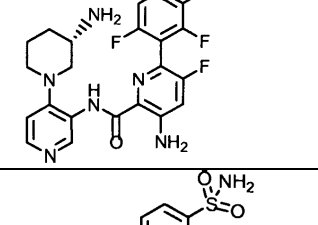
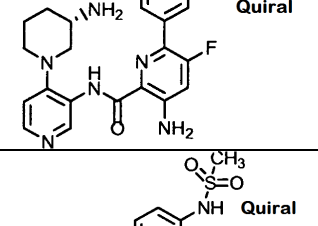
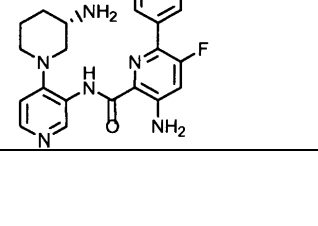
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
478		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (5-chloro-2-fluoro-4-metil-fenil)- piridin-2- carboxílico	455,2	2,48
479		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (3-cloro-2-fluorofenil)- piridin-2-carboxílico	441,2	2,36
480		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (4-sulfamoilfenil)- piridin-2-carboxílico	468,2	1,73
481		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (3-sulfamoilfenil)- piridin-2-carboxílico	468,2	1,74
482		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5,6'-diamino- 5'-trifluorometil-[2,3']bipiridinil-6 -carboxílico	473,1	1,688 (7,838)
483		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5,6'-diamino- 4'-trifluorometil-[2,3']bipiridinil-6 -carboxílico	473,2	1,56
484		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5,6'-diamino- 2'-fluoro-[2,3']bipiridinil-6 -carboxílico	423,2	1,69

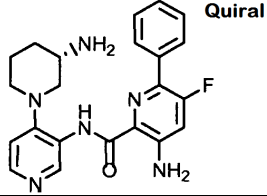
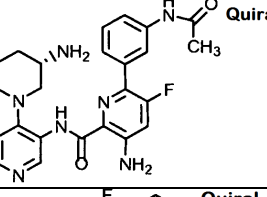
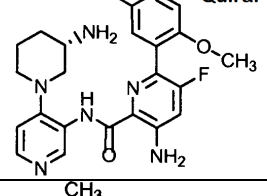
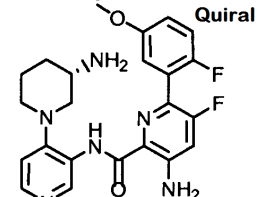
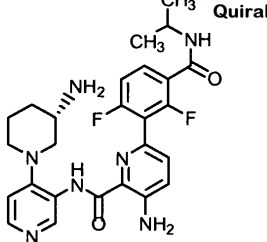
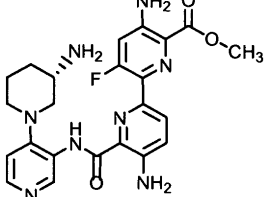
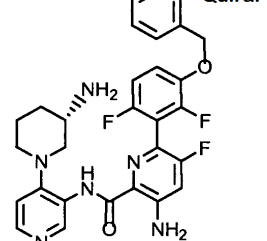
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
485		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-amino-4-metoxipirimidin-5-il)- piridin-2-carboxílico	436,2	1,26
486		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-amino-4-trifluorometil- pirimidin- 5-il)- piridin-2-carboxílico	474,2	1,87
487		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico	374,2	2,01
488		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluoro-3-isopropoxi-fenil)- piridin-2-carboxílico	483,2	2,51
489		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(4-metil-tiofen-3-il)- piridin-2-carboxílico	409,2	2,11
490		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(3-ciano-tiofen-2-il)- piridin-2-carboxílico	420,2	1,96
491		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluoro-3-propoxi-fenil)- piridin-2-carboxílico	483,2	2,70

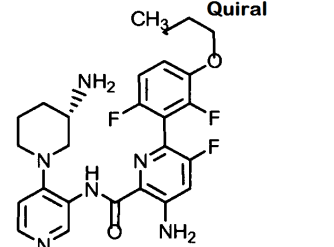
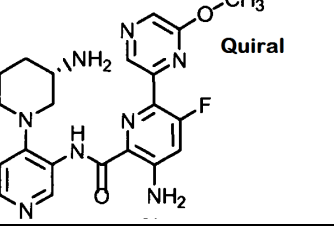
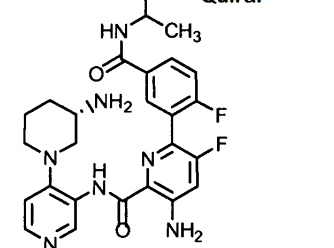
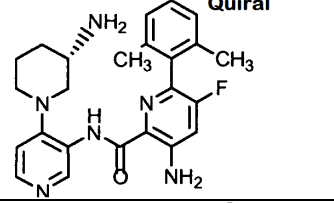
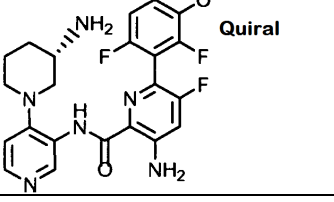
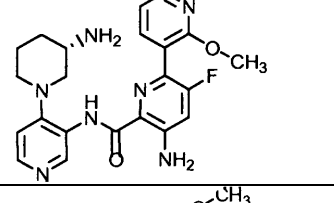
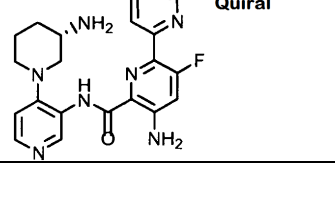
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
492		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (3-etoxi-2,6 -difluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico	469,2	2,29
493		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2,6 -difluoro-3-metoxi-fenil)- piridin-2-carboxílico	455,2	2,17
494		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2,6 -difluoro-3-propoxi-fenil)-5-fluoropiridin-2-carboxílico	501,2	2,63
495		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (3-etoxi-2,6 -difluoro-fenil)-5-fluoropiridin-2-carboxílico	487,2	2,38
496		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2,6 -difluoro-3-isopropoxi-fenil)-5-fluoropiridin-2-carboxílico	501,2	2,48
497		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-5-fluoro-6 -(3-sulfamoyl-fenil)- piridin-2-carboxílico	486,1	1,77
498		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-5-fluoro-6 -(3-metanesulfonilaminofenil)- piridin-2-carboxílico	500,2	1,96

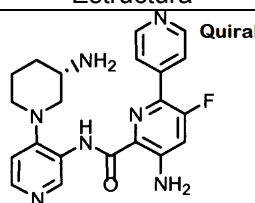
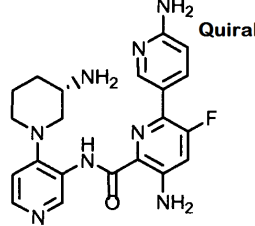
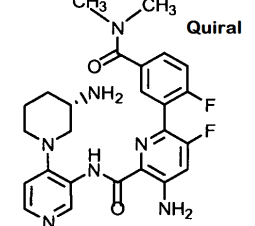
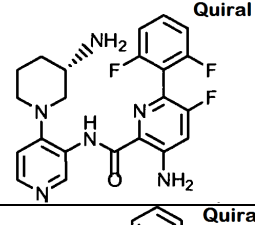
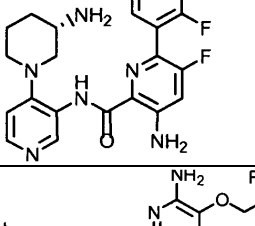
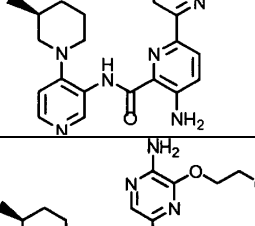
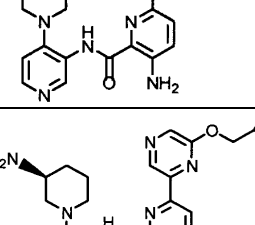
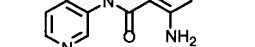
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
499		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-5- fluoro-6 -fenilpiridin-2-carboxílico	407,1	2,18
500		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-(3- acetilamino-fenil)-3-amino-5-fluoro- piridin-2- carboxílico	464,2	1,90
501		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-5- fluoro-6 -(5-fluoro-2-metoxi-fenil)- piridin-2- carboxílico	455,2	2,24
502		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-5- fluoro-6 -(2-fluoro-5-metoxi-fenil)- piridin-2- carboxílico	455,2	2,26
503		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2,6 -difluoro-3-isopropilcarbamoilfenil)- piridin-2-carboxílico	510,3	2,10
504		Éster metílico del ácido 5,5'-diamino-6'-(3- amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3'-il)carbamoyl)-3-fluoro-[2,2']bipiridinil-6 - carboxílico	481,2	1,90
505		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-Amino-6 - (3-benziloxi-2,6 -difluoro-fenil)-5-fluoropiridin- 2-carboxílico	549,2	2,80

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
506		(3-amino-3',4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (3-butoxi-2,6 -difluoro-fenil)-5-fluoropiridin- 2-carboxílico	515,3	2,83
507		(3-amino-3',4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-5- fluoro-6 -(6 -metoxipirazin-2-il)- piridin-2- carboxílico	439,2	1,95
508		(3-amino-3',4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-5- fluoro-6 -(2-fluoro-5-isopropilcarbamoilfenil)- piridin-2-carboxílico	510,3	2,14
509		(3-amino-3',4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2,6 -dimetilfenil)-5-fluoro- piridin-2- carboxílico	435,2	2,41
510		(3-amino-3',4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2,6 -difluoro-3-metoxi-fenil)-5-fluoropiridin- 2-carboxílico	473,2	2,32
511		(3-amino-3',4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-amino-3- fluoro-2'-metoxi-[2,3']bipiridinil-6 -carboxílico	438,2	1,93
512		(3-amino-3',4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-amino-3- fluoro-6'-metoxi-[2,2']bipiridinil-6 -carboxílico	438,2	1,89

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
513		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahydro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5,6'-diamino- 3-fluoro-[2,3']bipiridinil-6 -carboxílico	408,2	1,24
514		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahydro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5,6'-diamino- 3-fluoro-[2,3']bipiridinil-6 -carboxílico	423,2	1,34
515		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahydro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (5- dimetilcarbamoil-2-fluorofenil)-5-fluoro- piridin-2-carboxílico	496,2	2,14
516		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahydro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2,6 -difluoro-fenil)-5-fluoro- piridin-2- carboxílico	443,2	2,25
517		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahydro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-5- fluoro-6 -(2-fluorofenil)- piridin-2-carboxílico	425,2	2,25
519		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahydro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - [5-amino-6 -(2,2,2-trifluoro-etoxi)- pirazin-2-il] - piridin-2-carboxílico	504,2	2,10
520		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahydro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - [5-amino-6 -(2-metoxi-etoxi)- pirazin-2-il] - piridin-2-carboxílico	480,2	1,64
521		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahydro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(6 -ciclopropilmetoxi- pirazin-2-il)- piridin-2- carboxílico	461,1	2,38

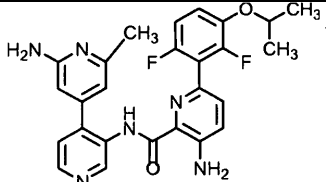
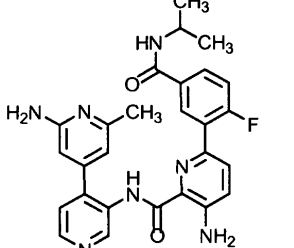
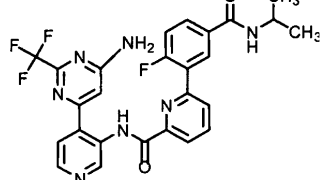
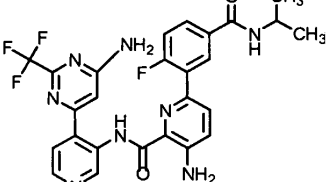
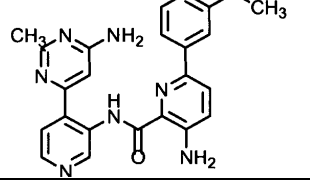
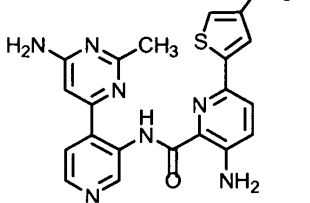
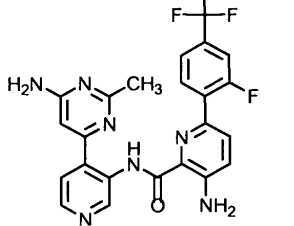
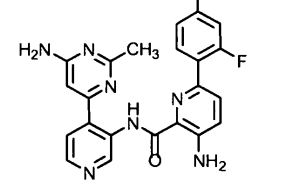
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
522		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(6 -hidroxi- pirazin-2-il)- piridin-2-carboxílico	407,1	1,35
523		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(6 -isobutoxi- pirazin-2-il)- piridin-2-carboxílico	463,2	2,59
524		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -fenil- piridin-2-carboxílico	389,1	2,07
525		[4-(6 -amino-2-trifluorometilpirimidin-4-il)-piridin-3-il] - amida del ácido 6 -(4-piperazin-1-ilfenil)- piridin-2-carboxílico	521,1	2,20
526		[4-(6 -amino-2-trifluorometil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 5-amino-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6 -carboxílico	457,2	1,83
527		[4-(6 -amino-2-trifluorometil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 5-(2,4-difluoro-fenil)- piridina-2-carboxílico	473,0	3,33
528		[4-(6 -amino-2-trifluorometil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 5-(2,6 -difluoro-fenil)- piridina-2-carboxílico	473,0	3,16
529		[4-(6 -amino-2-trifluorometil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico	455,1	3,21

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
530		[4-(6 -amino-2-trifluorometil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico	437,1	3,15
531		[4-(6 -amino-2-trifluorometil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 -fenil- piridin-2-carboxílico	452,1	3,03
532		[4-(6 -amino-2-metilsulfanil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 - (2,6 -difluoro-3-propoxi-fenil)- piridin-2-carboxílico	524,1	3,33
533		[4-(6 -amino-2-metil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluoro-3-propoxi-fenil)- piridin-2-carboxílico	492,1	2,85
534		[4-(6 -amino-2-metilsulfanilpirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 - (2-fluoro-5-isopropilcarbamoilfenil)- piridin-2-carboxílico	533,2	2,70
535		[4-(6 -amino-2-metilsulfanil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 - (5-dimetilcarbamoil-2-fluorofenil)- piridin-2-carboxílico	519,2	2,51
536		[4-(6 -amino-2-metilsulfanil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 - (2,6 -difluoro-3-isopropoxi-fenil)- piridin-2-carboxílico	524,0	3,26
537		[4-(6 -amino-2-metil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluoro-3-isopropoxi-fenil)- piridin-2-carboxílico	492,2	2,72

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
538		(2'-amino-6'-metil-[4,4']bipiridinil-3-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluoro-3-isopropoxi-fenil)- piridin-2-carboxílico	491,2	2,57
539		(2'-amino-6'-metil-[4,4']bipiridinil-3-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-isopropil carbamoilfenil)- piridin-2-carboxílico	500,2	2,15
553		[4-(6 -amino-2-trifluorometilpirimidin-4-il)-piridin-3-il] - amida del ácido 6 -(2-fluoro-5-isopropilcarbamoilfenil)- piridin-2-carboxílico	540,3	2,91
554		[4-(6 -amino- 2-trifluorometilpirimidin-4-il)-piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-isopropilcarbamoilfenil)- piridin-2-carboxílico	555,2	2,83
555		[4-(6 -amino-2-metil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 -(3-etilfenil)-piridin-2-carboxílico	426,1	2,72
556		[4-(6 -amino-2-metil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 -(4-metil-tiofen-2-il)- piridin-2-carboxílico	418,1	2,33
557		[4-(6 -amino-2-metil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)- piridin-2-carboxílico	484,2	2,86
558		[4-(6 -amino-2-metil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-4-metilfenil)- piridin-2-carboxílico	430,2	2,57

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
559		[4-(6 -amino-2-metil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 -fenil- piridin-2-carboxílico	398,2	2,26
560		[4-(2-amino-6 -metil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-5-fluoro-6 -(2-fluoro-5-isopropilcarbamoilfenil)- piridin-2-carboxílico	519,2	2,70
561		[4-(6 -amino-2-metil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 -(5-dimetil carbamoil-2-fluorofenil)-5-fluoro- piridin-2-carboxílico	505,1	2,22
562		[4-(2-amino-6 -metil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluoro-3-propoxi-fenil)- piridin-2-carboxílico	492,1	3,11
563		[4-(2-amino-6 -metil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-isopropilcarbamoilfenil)- piridin-2-carboxílico	501,2	2,38
564		[4-(2-amino-6 -metil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - imida del ácido 3-amino-6 -(5-ilmetil carbamoil-2-fluorofenil)- piridin-2-carboxílico	487,2	2,24
565		[4-(6 -amino-2-metil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-propilcarbamoilfenil)- piridin-2-carboxílico	501,2	2,29
566		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] biperidinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)- piridin-2-carboxílico	488,0	1,43

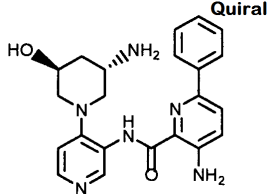
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
567		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- piridin-2-carboxílico	488,0	1,42
568		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-fluoro-6 - fenil- piridin-2-carboxílico	392,2	1,96
569		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-fluoro-6 -(2-fluoro-5-isopropilcarbamoilfenil)- piridin-2-carboxílico	495,2	2,02
570		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 6 -(2,6 - difluoro-fenil)-3-fluoropiridin-2-carboxílico	428,2	2,03
571		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-fluoro-6 -(2-fluorofenil)- piridin-2-carboxílico	410,2	2,08
572		[4-(6 -amino-2-trifluorometil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 - (4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- piridin-2-carboxílico	551,1	2,10
573		[4-(6 -amino-2-trifluorometil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 5-amino-2'-(4-metil-piperazin-1-il)-[2,4']bipiridinil-6 - carboxílico	551,1	1,73

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
574		[4-(6 -amino-2-trifluorometil- pirimidin-4-il)- piridin-3-il] - amida del ácido 3-amino-6 - [4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil] - piridin-2-carboxílico	550,1	2,14
575		(5-amino-3-hidroximetil-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] biperidinil-3'-il)- amida del ácido 6 - (2,6 -difluoro-fenil)-3-fluoropiridin-2-carboxílico	458,1	2,10
576		(5-amino-3-hidroximetil-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']biperidinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	455,1	1,89
577		(3-amino-5-fluoro-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] biperidinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - (2-fluoro-5-propoxifenil)- piridin-2-carboxílico	483,1	2,53
578		(3-amino-5-fluoro-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] biperidinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 - fenil- piridin-2-carboxílico	407,1	1,94
579		(3-amino-5-metoxi-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-propoxifenil)- piridin-2-carboxílico	495,2	2,48
580		(3-amino-5-metoxi-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] biperidinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -fenil- piridin-2-carboxílico	419,1	1,97
581		(3-amino-5-hidroxi-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] biperidinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-propoxifenil)- piridin-2-carboxílico	481,2	2,45

(continuación)

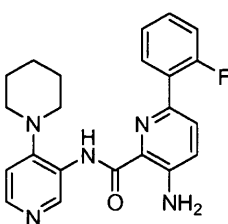
Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
582	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	(3-amino-5-hidroxi-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipyridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -fenil- piridin-2-carboxílico	405,1	1,86

Método 14

5

Ejemplo 583

Síntesis de 3-amino-6 -(2-fluorofenil)-N-(4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)picolinamida



10

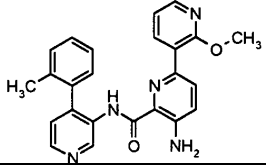
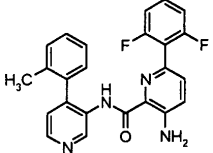
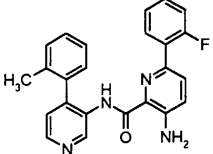
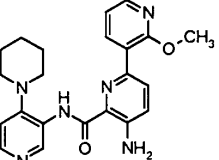
Se calentó una solución de 3-amino-6 -bromo-N-(4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)picolinamida (1,0 eq.), ácido 2-fluorofenil borónico (3,0 eq.), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,15 eq.) en proporción 3:1 de DME / Na₂CO₃ 2 M (concentración = 0,1 M) a 120°C con irradiación de microondas durante 1200 segundos. Se separó la capa orgánica, concentró y purificó directamente por medio de HPLC en fase reversa. Después de liofilización, se obtuvo (S)-3-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6 -(2-fluoro-4-metilfenil)picolinamida (44%) como la sal de TFA. LCMS (m/z): 421,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,23 min.

15

Alternativamente, se podría obtener la base libre y la sal clorhidrato de 3-amino-6 -(2-fluorofenil)-N-(4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)picolinamida como se describe en el Método 8.

20

Se prepararon los siguientes compuestos utilizando el Método 14. En algunos casos, se utilizaron las condiciones anhidras de Suzuki del método 12 (DMF como solvente con 10 equivalentes de trietilamina).

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
584		(4-o-tolil- piridin-3-il)- amida del ácido 5-amino-2'-metoxi-[2,3']bi- piridinil-6 -carboxílico	412,2	3,01
585		(4-o-tolil- piridin-3-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico	417,1	3,24
586		(4-o-tolil- piridin-3-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico	399,1	3,35
587		(3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 5-amino-2'-metoxi-[2,3']bi- piridinil-6 -carboxílico	405,2	2,83

25

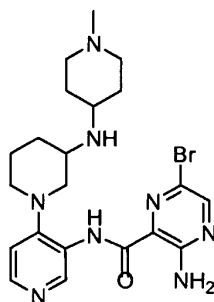
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
588		(3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico	410,2	3,14
589		(3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico	392,2	3,22

Método 15

5 Ejemplo 597

Síntesis de 3-amino-6 -bromo-N-(4-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida



10 A una solución de 3-amino-N-(4-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6 -bromopirazin-2-carboxamida en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente se le añadió 1-metilpiperidin-4-ona (1,5 eq.) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (5,0 eq.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 horas, se concentró, purificó por medio de HPLC en fase reversa y liofilizó para proporcionar 3-amino-6 -bromo-N-(4-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida, (66%). LCMS (m/z): 489,2 (MH^+).

15 Siguiendo el Método 15, se prepararon los siguientes compuestos.

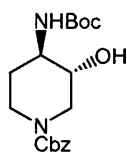
Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
598		(3-bencilamino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -bromo- pirazin-2-carboxílico	482,1	2,31
599		(3-dibencilamino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -bromo- pirazin-2-carboxílico	572,2	2,42

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
600		[3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-pirazin-2-carboxílico	489,2	1,29

5 Síntesis de trans (+/-)-Bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato

Síntesis de trans (+/-)-Bencil 4-(tert-butoxicarbonilamino)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato

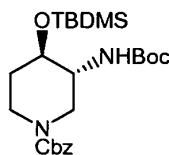


- 10 Se calentó una solución de (+/-) bencil 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato (1,0 eq.) en solución acuosa hidróxido de amonio saturado y etanol (proporción 1:1, solución 0,05 M) en una bomba de acero sellada a 70 °C durante 5 h. Después de remover todos los materiales volátiles por medio de una corriente de gas N₂, se añadieron acetato de etilo y agua la elaboración. La mezcla regioisomérica sin purificar, (+/-) bencil 3-amino-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato y (+/-) bencil 4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato reaccionó con Boc₂O (1,0 eq.) y trietilamina (1,0 eq.) en diclorometano (solución 0,1 M). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano. Se obtuvieron el (+/-)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato polar y el (+/-)-bencil 4-(tert-butoxicarbonilamino)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato no polar por medio de cromatografía instantánea en columna (20% a 40% de EtOAc en hexanos, 28% y 51 % cada uno). LCMS (m/z): 351,1 (MH⁺), Tiempo de retención = 0,81 min, LCMS (m/z): 351,1 (MH⁺), Tiempo de retención = 0,83 min.

- 15 Se resolvieron los compuestos (3S,4S)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato y (3R,4R)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato enantioméricamente puros por medio de HPLC quiral (Por análisis, tiempo de retención = 6,8 min y 9,1 min respectivamente; n-heptano:etanol = 70:30 (v:v), Chiralpak AD-H prep 250 X 4,6 mm a 1 mL/min. Para separación preparativa, n-heptano:etanol = 80:20 (v:v), Chiralpak AS 50 x 500 mm a 90 mL/min).

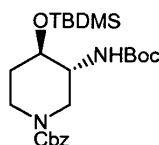
Método 16

- 30 Síntesis de (+/-)-Bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato



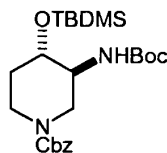
- 35 A una solución de (+/-)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (1,0 eq.) en diclorometano (solución 0,1 M) se le añadió imidazol (1,1 equivalentes), DMAP (0,1 equivalentes), y TBDMSCl (1,1 equivalentes) en forma secuencial. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Después de la elaboración con diclorometano, el (+/-)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-1-carboxilato sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna se sílice (10% a 20% de EtOAc en hexanos, 76%). LCMS (m/z): 365,2.

- 40 Síntesis de (3R,4R)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato



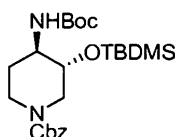
Siguiendo el Método 16, (3R,4R)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato reaccionó con TBDMSCI, imidazol y DMAP produciendo (3R,4R)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(tert-butildimetilsililoxi)-piperidina-1-carboxilato. LCMS (m/z): 365,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 6,05 min.

5 Síntesis de (3S, 4S)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato



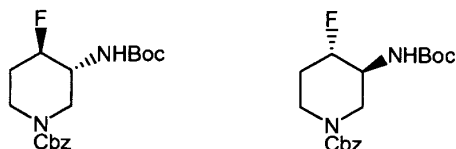
10 Siguiendo el Método16, (3S,4S)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato reaccionó con TBDMSCI, imidazol y DMAP produciendo (3S,4S)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(tert-butildimetilsililoxi)-piperidina-1-carboxilato. LCMS (m/z): 365,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 6,05 min.

Síntesis de (+/-)-Bencil 4-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato



15 Siguiendo el Método16, (+/-)-bencil 4-(tert-butoxicarbonilamino)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato reaccionó con TBDMSCI, imidazol y DMAP produciendo (+/-)-bencil 4-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-piperidina-1-carboxilato, (81%). LCMS (m/z): 365,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 6,05 min.

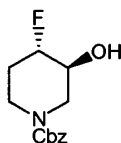
20 Síntesis de (3R,4R)-Bencil 3-(tert-butoxicarbonilaminol-4-fluoropiperidina-1-carboxilato y (3S,4S)-Bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato



25 A una solución de (+/-)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (1,0 eq.) en diclorometano (solución 0,3 M) se le añadió DAST a -78 °C. Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante 15 h. Después de detenerla con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se le añadieron acetato de etilo y agua para la elaboración. Se obtuvo el (+/-)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato por medio de cromatografía en columna de sílice (30% de EtOAc en hexanos, 40%). LCMS (m/z): 253,1; tiempo de retención por LC = 4,08 min. El (3R,4R)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato y el (3S,4S)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato enantioméricamente puros fueron resueltos por medio de HPLC quiral (por análisis: tiempo de retención = 9,4 min y 12,6 min respectivamente; n-heptano:isopropanol = 90:10 (v:v), Chiralpak AS 250 x 4,6 mm a 1 mL/min. Para separación preparativa, n-heptano:isopropanol = 90:10 (v:v), Chiralpak AS 50 x 500 mm a 90 mL/min).

35

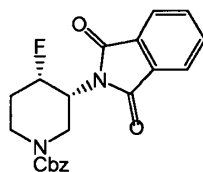
Síntesis de trans-(+/-)-Bencil 4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato



40 Una solución de (+/-)-bencil 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato (1,0 eq.) y Et₃N•3HF (1 equivalente) en un matraz de vidrio sellado fueron calentados a 100 °C durante 15 h. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, que fue lavada con agua y salmuera. Se secó y filtró la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Después se removieron los materiales volátiles, se obtuvo (+/-)-bencil 4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato por medio de cromatografía en columna de sílice (20% a 40% de EtOAc en hexanos, 53%). LCMS (m/z): 254,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,86 min.

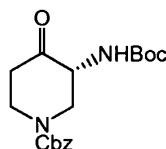
45

Síntesis de trans (+/-)-bencil 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il-4-fluoropiperidina-1-carboxilato



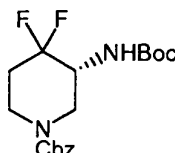
5 A una solución de trifenilfosfina (3,0 equivalentes) en tolueno (solución 0,25 M) se le añadió DEAD (3,0 equivalentes) a temperatura ambiente, que se agitó durante 15 min. Luego, se le añadió (+/-)-benzil 4-fluoro-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (1,0 eq.) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 10 min, se le añadió ftalimida (3,0 equivalentes) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 h. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, que se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Después se removieron los materiales volátiles, se obtuvo (+/-)-benzil 3-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato por medio de cromatografía en columna de sílice (10% a 20% de EtOAc en hexanos, 20%). LCMS (m/z): 383,0 (MH⁺), tiempo de retención = 1,0 min.

Síntesis de (+/-)-Benzil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-oxopiperidina-1-carboxilato



15 A una solución de (+/-)-benzil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato en diclorometano (solución 0,1 M) se le añadió periodinano de Dess-Martin (1,5 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Luego, se añadieron soluciones acuosas saturadas de NaHCO₃ y Na₂S₂O₃ 0,1 N a la mezcla de reacción, que se agitó durante 30 min y elaboró con acetato de etilo. Se purificó el benzil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-oxopiperidina-1-carboxilato no purificado por medio de cromatografía instantánea (30% de EtOAc en hexanos, 70%). LCMS (m/z): 249,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,98 min. RMN ¹H (CDCl₃): 1.41 (1H, s), 2.1 - 2.59 (1H, m), 2.73 (1H, m), 3.09 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.52 (1H, m), 4.90 (1H, m), 5.19 (2H, m), 5.45 (1H, m), 7.39 (5H, m).

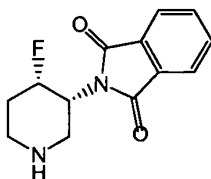
25 Síntesis de (+/-)-Benzil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato



30 A una solución de (+/-)-benzil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-oxopiperidina-1-carboxilato en diclorometano (solución 0,3 M) se le añadió DAST (3,0 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Después de detener la reacción con solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta que no se produjo burbujeo, se extrajo la mezcla de reacción con CH₂Cl₂. Se purificó el (+/-)-benzil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato no purificado por medio de cromatografía instantánea (10% a 40% de EtOAc en hexanos, 35%). LCMS (m/z): 271,0 (MH⁺), Tiempo de retención por LC = 4,2 min. RMN ¹H (CDCl₃): 1.26 (9H, s), 1.90 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.98 (1H, t, J = 11.2 Hz), 3.20 (1H, t, J = 11.6), 4.00 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 5.11(1H, m), 7.36 (1H, m).

Método 17

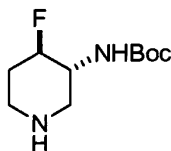
40 Síntesis de cis-(+/-)-2-(4-fluoropiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona



45 A una solución de (+/-)-benzil 3-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato (1,0 eq.) en etanol y acetato de etilo (1:1, solución 0,2 M) se le añadió Pd/C (20% en peso) bajo atmósfera de N₂. Se purgó la mezcla de reacción con gas H₂, equipado con un balón de gas H₂, y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de

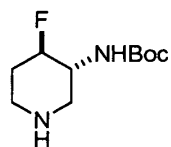
reacción a través de una almohadilla de Celite® y se secó el filtrado al vacío. Se utilizó la (+/-)-2-(4-fluoropiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona sin purificar para la siguiente etapa sin purificación adicional (> 99%). LCMS (m/z): 249,1 (MH⁺), tiempo de retención = 0,49 min.

5 Síntesis de trans-(+/-)-tert-Butil 4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato



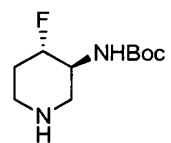
10 El método 17 fue seguido utilizando (+/-)-trans -bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato (1,0 eq.) produciendo (+/-)-trans tert-butil 4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato sin purificar (93%). LCMS (m/z): 219,2 (MH⁺), Tiempo de retención por LC = 0,45 min.

Síntesis de tert-butil (3R,4R)-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato



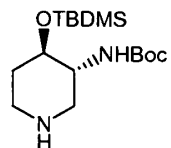
15 El método 17 fue seguido utilizando (3R,4R)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato (1,0 eq.) produciendo (+/-)-tert-butil 4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato sin purificar (93%). LCMS (m/z): 219,2 (MH⁺), Tiempo de retención por LC = 0,45 min.

20 Síntesis de tert-butil (3S,4S)-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato



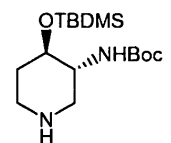
25 El método 17 fue seguido utilizando (3S,4S)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato (1,0 eq.) produciendo (+/-)-tert-butil 4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato sin purificar (93%). LCMS (m/z): 219,2 (MH⁺), Tiempo de retención por LC = 0,45 min.

30 Síntesis de trans-(+/-)-Butil 4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato



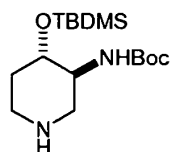
35 El método 17 fue seguido utilizando (+/-)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato (1,0 eq.) produciendo (+/-)-butil 4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato sin purificar (> 99%). LCMS (m/z): 331,3 (MH⁺).

Síntesis de tert-butil (3R,4R)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato



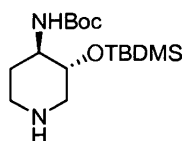
40 El método 17 fue seguido utilizando (3R,4R)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato (1,0 eq.) produciendo tert-butil (3R,4R)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato sin purificar (> 99%). LCMS (m/z): 331,3 (MH⁺).

45 Síntesis de tert-butil (3R,4R)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato



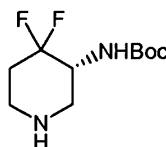
- 5 El método 17 fue seguido utilizando (3S,4S)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato (1,0 eq.) produciendo tert-butil (3S,4S)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato sin purificar (> 99%). LCMS (m/z): 331,3 (MH⁺).

Síntesis de trans-(⁺/⁻)-tert-Butil 3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-4-ilcarbamato



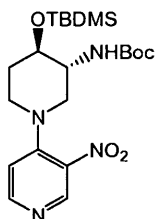
- 10 El método 17 fue seguido utilizando (⁺/⁻)-bencil 4-(tert-butoxicarbonilamino)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (1,0 eq.) produciendo (⁺/⁻)-tert-butil 3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-4-ilcarbamato (> 99%). LCMS (m/z): 331,2 (MH⁺).

- 15 Síntesis de (⁺/⁻)-tert-Butil 4,4-difluoropiperidin-3-ilcarbamato



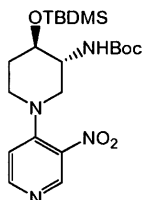
- 20 El método 17 fue seguido utilizando (⁺/⁻)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato (1,0 eq.) produciendo (⁺/⁻)-tert-butil 4,4-difluoropiperidin-3-ilcarbamato sin purificar, (> 99%). LCMS (m/z): 237,0 (MH⁺).

Síntesis de trans-(⁺/⁻)-tert-Butil 4-(tert-butildimetilsililoxi)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



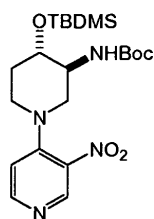
- 25 El método 1 del Ejemplo 1 fue seguido utilizando 1 eq de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, trans-(⁺/⁻)-butil 4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato y trietilamina en DMF produciendo (⁺/⁻)-tert-butil 4-(tert-butildimetilsililoxi)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato, (98%). LCMS (m/z): 453,3 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,01 min.

- 30 Síntesis de tert-butil (3R,4R)-4-(tert-butildimetilsililoxi)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



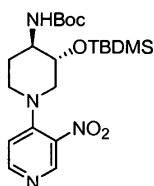
- 35 El método 1 del Ejemplo 1 fue seguido utilizando 1 eq de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, tert-butil (3R,4R)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato y trietilamina en DMF produciendo tert-butil (3R,4R)-4-(tert-butildimetilsililoxi)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (98%). LCMS (m/z): 453,3 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,01 min.

- 40 Síntesis de tert-butil (3S,4S)-4-(tert-butildimetilsililoxi)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



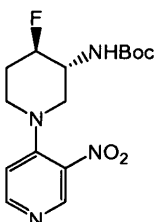
5 El método 1 del Ejemplo 1 fue seguido utilizando 1 eq de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, tert-butil (3S,4S)-4-(tertbutildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato y trietilamina en DMF produciendo tert-butil (3S,4S)-4-(tert-butildimetilsililoxi)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (98%). LCMS (m/z): 453,3 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,01 min.

Síntesis de trans-(⁺/⁻)-tert-butil 3-(tert-butildimetiloxi)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato



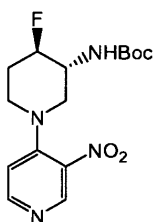
10 El método 1 del Ejemplo 1 fue seguido utilizando 1 eq de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, (⁺/⁻)-tert-butil 3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-4-ilcarbamato y trietilamina en etanol produciendo (⁺/⁻)-tert-butil 3-(tert-butildimetilsililoxi)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato, (75%). LCMS (m/z): 453.2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,46 min.

15 Síntesis de trans-(⁺/⁻)-tert-Butil 4-fluoro-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



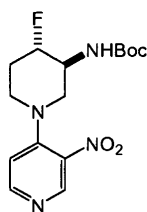
20 El método 1 del Ejemplo 1 fue seguido utilizando 1 eq de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, (⁺/⁻)-tert-butil 4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato y trietilamina en etanol produciendo (⁺/⁻)-tert-butil 4-fluoro-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato, (91%). LCMS (m/z): 341,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,37 min.

25 Síntesis de tert-butil (3R,4R)-4-fluoro-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



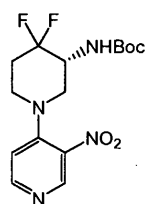
30 El método 1 del Ejemplo 1 fue seguido utilizando 1 eq de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, tert-butil (3R,4R)-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato y trietilamina en etanol produciendo tert-butil (3R,4R)-4-fluoro-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato, (91%). LCMS (m/z): 341,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,37 min.

Síntesis de tert-butil (3S,4S)-4-fluoro-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



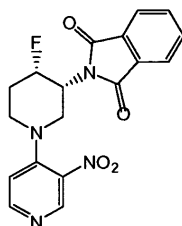
5 El método 1 del Ejemplo 1 fue seguido utilizando 1 eq de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, tert-butil (3S,4S)- 4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato y trietilamina en etanol produciendo tert-butil (3S,4S)-4-fluoro-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato, (91%). LCMS (m/z): 341,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,37 min.

Síntesis de (+/-)-tert-Butil 4,4-difluoro-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



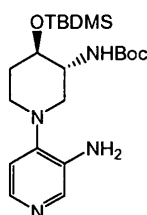
10 El método 1 del Ejemplo 1 fue seguido utilizando 1 eq de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, (+/-)-tert-butil 4,4-difluoropiperidin-3-ilcarbamato y trietilamina en etanol produciendo (+/-)-tert-butil 4,4-difluoro-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato, (91%). LCMS (m/z): 359,1 (MH⁺).

15 Síntesis de cis-(+/-)-1-2-(4-fluoro-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona



20 El método 1 del Ejemplo 1 fue seguido utilizando 1 eq de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, (+/-)-2-(4-fluoropiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona y trietilamina en DMF produciendo (+/-)-2-(4-fluoro-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona, (45%). LCMS (m/z): 371,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,23 min.

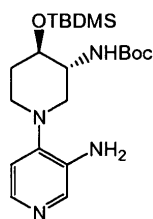
Síntesis de trans-(+/-)-tert-Butil 1-(3-aminopiridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato



25 Siguiendo el Método 2 del Ejemplo 49, se redujo (+/-)-tert-butil 4-(tert-butildimetilsililoxi)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato en etanol y acetato de etilo (1:1, solución 0,1 M) produciendo (+/-)-tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato, (> 99%). LCMS (m/z): 423,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,78 min.

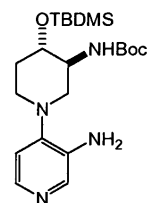
30

Síntesis de tert-butil (3R,4R)-1-(3-aminopiridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato



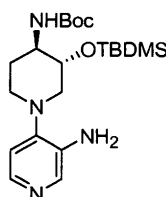
5 Siguiendo el Método 2 del Ejemplo 49, se redujo tert-butil (3R,4R)- 4-(tert-butildimetilsililoxy)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato en etanol y acetato de etilo (1:1, solución 0,1 M) produciendo tert-butil (3R,4R)-1-(3-aminopiridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililoxy)piperidin-3-ilcarbamato, (> 99%). LCMS (m/z): 423,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,78 min.

Síntesis de tert-butil (3S,4S)-1-(3-aminopiridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililoxy)piperidin-3-ilcarbamato



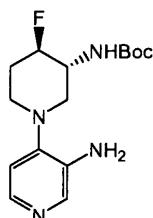
10 Siguiendo el Método 2 del Ejemplo 49, se redujo tert-butil (3R,4R)- 4-(tert-butildimetilsililoxy)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato en etanol y acetato de etilo (1:1, solución 0,1 M) produciendo tert-butil (3R,4R)-1-(3-aminopiridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililoxy)piperidin-3-ilcarbamato, (> 99%). LCMS (m/z): 423,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,78 min.

Síntesis de trans-(⁺/⁻)-tert-Butil 1-(3-aminopiridin-4-il)-3-(tert-butildimetilsililoxy)piperidin-4-ilcarbamato



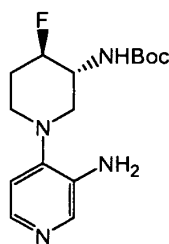
20 Siguiendo el Método 2 del Ejemplo 49, se redujo (⁺/⁻)-tert-butil 3-(tert-butildimetilsililoxy)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato en etanol y acetato de etilo (1:1, solución 0,1 M) produciendo (⁺/⁻)-tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)-3-(tert-butildimetilsililoxy)piperidin-4-ilcarbamato, (> 99%). LCMS (m/z): 423,3 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,62 min.

25 Síntesis de trans-(⁺/⁻)-tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato



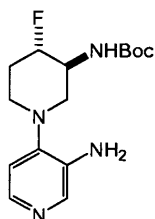
30 Siguiendo el Método 2 del Ejemplo 49, se redujo (⁺/⁻)-tert-butil 4-fluoro-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato en etanol y acetato de etilo (1:1, solución 0,1 M) produciendo (⁺/⁻)-tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato, (> 99%). LCMS (m/z): 311,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,14 min.

35 Síntesis de tert-butil (3R,4R)-1-(3-aminopiridin-4-il)-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato



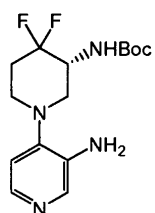
- 5 Siguiendo el Método 2 del Ejemplo 49, se redujo tert-butil (3R,4R)-4-fluoro-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato en etanol y acetato de etilo (1:1, solución 0,1 M) produciendo tert-butil (3R,4R)-1-(3-aminopiridin-4-il)-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato, (> 99%). LCMS (m/z): 311,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,14 min.

Síntesis de tert-butil (3S,4S)-1-(3-aminopiridin-4-il)-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato



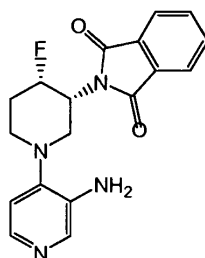
- 10 Siguiendo el Método 2 del Ejemplo 49, se redujo tert-butil (3S,4S)-4-fluoro-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato en etanol y acetato de etilo (1:1, solución 0,1 M) produciendo tert-butil (3R,4R)-1-(3-aminopiridin-4-il)-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato, (> 99%). LCMS (m/z): 311,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,14 min.

- 15 Síntesis de (+/-)-tert-Butil 1-(3-aminopiridin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-ilcarbamato



- 20 Siguiendo el Método 2 del Ejemplo 49, se redujo (+/-)-tert-butil 4,4-difluoro-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato y trietilamina en etanol y acetato de etilo (1:1, solución 0,1 M) produciendo (+/-)-tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)-4,4-difluoropiperidin-3-ilcarbamato, (> 99%). LCMS (m/z): 329,1 (MH⁺).

Síntesis de cis-(+/-)-2-(1-(3-aminopiridin-4-il)-4-fluoropiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona

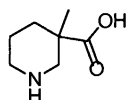


- 25 Siguiendo el Método 2 del Ejemplo 49, se redujo (+/-)-2-(4-fluoro-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona en etanol y acetato de etilo (1:1, solución 0,1 M) produciendo (+/-)-2-(1-(3-aminopiridin-4-il)-4-fluoropiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona, (87%). LCMS (m/z): 341,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,23 min.

30

Método 18

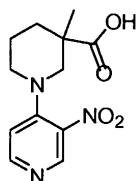
Síntesis de ácido 3-metilpiperidina-3-carboxílico



- 5 Se añadió TFA a una solución de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico (1 eq.) en CH_2Cl_2 (0,5 M). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente se concentró la mezcla de reacción al vacío y se formó azeótropo una vez con tolueno para producir ácido 3-metilpiperidina-3-carboxílico (sal de TFA). Se usó el producto sin purificar para la siguiente etapa sin purificación adicional.

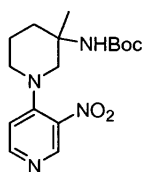
Método 19

- 10 Síntesis de ácido 3-metil-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidina-3-carboxílico



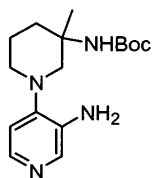
- 15 Se añadió 4-cloro-3-nitropiridina (1,1 eq.) a una solución de ácido 3-metilpiperidina-3-carboxílico (1 eq.) y DIEA (3 eq.) en *i*PrOH (0,1 M). Se calentó la mezcla de reacción en un baño de aceite a 60 °C durante 3 h y luego se concentró al vacío. Se diluyó el residuo sin purificar con EtOAc y se lavó con NaOH 1,0 N. Los lavados acuosos combinados se acidularon hasta pH = 4 con HCl 1,0 N y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y concentró al vacío para producir ácido 3-metil-(3-nitropiridin-4-il)piperidina-3-carboxílico. LC/MS (m/z): 266,2 (MH^+).

- 20 Síntesis de tert-butil 3-metil-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



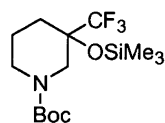
- 25 Se añadió difenilfosforil azida (1,2 eq.) a una mezcla de ácido 3-metil-(3-nitropiridin-4-il)piperidina-3-carboxílico (1 eq.) y *t*BuOH anhidro (0,3 M), seguido enseguida por Et_3N (2 eq.). Se se adicionó al matraz de reacción un condensador de reflujo enfriado por aire y válvula de purga para las burbujas, luego se calentó en un baño de aceite a 85 °C durante 3 días. Se diluyó la mezcla sin purificar con EtOAc, se lavó con salmuera, luego se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y concentró al vacío. Se disolvió el residuo sin purificar en CH_2Cl_2 , se cargó sobre una columna de SiO_2 , y purificó por medio de cromatografía instantánea (10-20-40 % de EtOAc en hexanos) para producir tert-butil 3-metil-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato. LC/MS (m/z): 337,2 (MH^+).

Síntesis de tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)-3-metilpiperidin-3-ilcarbamato



- 35 Se añadió paladio sobre carbono al 10% (0,1 eq.) a una solución purgada con N_2 de tert-butil 3-metil-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (1 eq.) en MeOH (0,2 M). Se purgó la reacción con H_2 a presión atmosférica durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtraron los sólidos sin purificar a través de una almohadilla de Celite sobre un embudo Buchner con papel acanalado, se lavó con EtOAc y MeOH, luego se concentró al vacío. Se disolvió el residuo sin purificar en CH_2Cl_2 , se cargó en una columna de SiO_2 , y purificó mediante cromatografía instantánea (1:2 de EtOAc en hexanos + MeOH al 5%) para producir tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)-3-metilpiperidin-3-ilcarbamato. LC/MS (m/z): 307,2 (MH^+).

- 45 Síntesis de tert-butil 3-(trifluorometil)-3-(trimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato



5 A una solución enfriada en baño de hielo de tert-butil 3-oxopiperidina-1-carboxilato (1 eq.) en THF (0,4 M) se le añadió trimetil(trifluorometil)silano (1,2 eq.) seguido inmediatamente por una solución 1,0 M de TBAF en THF (0,05 eq.). Se calentó la reacción a rt y se agitó durante 4 h, luego se concentró al vacío. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc, se lavó con salmuera, luego se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y concentró al vacío para producir tert-butil 3-(trifluorometil)-3-(trimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato, que se transportó sin procesar y utilizó sin purificación adicional.

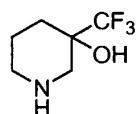
10 Síntesis de tert-butil 3-hidroxi-3-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato



15 Se añadió una solución 1,0 M de TBAF en THF (1 eq.) a una solución de tert-butil 3-(trifluorometil)-3-(trimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato (1 eq.) en THF (0,2 M). Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc, se lavó con salmuera, luego se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y concentró al vacío. Se disolvió el residuo crudo en CH₂Cl₂, se cargó en una columna de SiO₂, y purificó mediante cromatografía instantánea para producir tert-butil 3-hidroxi-3-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato. RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ - 83.74 ppm; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4.04 - 4.16 (m, 2H), 2.72 - 3.01 (m, 2H), 1.50 - 2.04 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

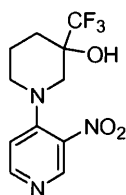
20

Síntesis de 3-(trifluorometil)piperidin-3-ol



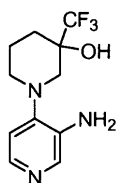
25 Se siguió el método 18 utilizando tert-butil 3-hidroxi-3-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato, produciendo 3-(trifluorometil)piperidin-3-ol (sal de TFA). Se utilizó el producto sin purificar para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Síntesis de 1-(3-nitropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)piperidin-3-ol



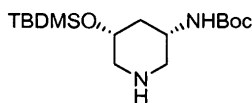
35 Se siguió el método 19 utilizando 3-(trifluorometil)piperidin-3-ol, produciendo 1-(3-nitropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)piperidin-3-ol. LC/MS (m/z): 292,0 (MH⁺).

Síntesis de 1-(3-aminopiridin-4-il)-3-(trifluorometil)piperidin-3-ol



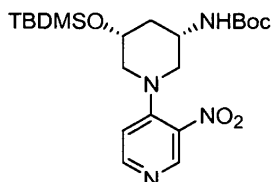
40 El método 2 del Ejemplo 49 fue seguido utilizando 1-(3-nitropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)piperidin-3-ol, produciendo 1-(3-aminopiridin-4-il)-3-(trifluorometil)piperidin-3-ol. LC/MS (m/z): 262,0 (MH⁺).

Síntesis de tert-butil (3S,5R)-5-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato



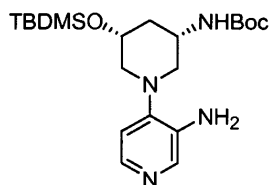
5 Se preparó tert-Butil (3S,5R)-5-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato de acuerdo con el procedimiento de la patente como lo describe Y, Zhou; WO2005028467.

Síntesis de tert-butil (3S,5R)-5-(tert-butildimetilsililoxi)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



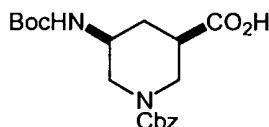
10 Se siguió el método 19 utilizando tert-Butil (3S,5R)-5-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato, produciendo tert-butil (3S,5R)-5-(tert-butildimetilsililoxi)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato. LC/MS (m/z): 453,2 (MH⁺).

15 Síntesis de tert-butil (3S,5R)-1-(3-aminopiridin-4-il)-5-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato



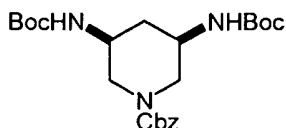
20 Se siguió el método 2 utilizando tert-butil (3S,5R)-5-(tert-butildimetilsililoxi)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato, produciendo tert-butil (3S,5R)-1-(3-aminopiridin-4-il)-5-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato. LC/MS (m/z): 423,2 (MH⁺).

Síntesis del ácido cis-(⁺/⁻)-1-(benciloxycarbonil)-5-(tert-butoxicarbonilamino)piperidina-3-carboxílico



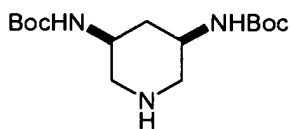
25 A una solución del ácido cis-(⁺/⁻)-5-(tert-butoxicarbonilamino)piperidina-3-carboxílico (1,0 eq.) en diclorometano (0,2 M) se le añadió DIEA (1,1 eq.), seguido por N-(benciloxycarboniloxi)succinimida (1,0 eq.); se agitó la reacción a r.t. durante la noche. Se removió el disolvente a presión reducida. Al producto sin purificar se le añadió EtOAc y HCl 1 N. Después de la extracción, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó y se filtró, y concentró para producir el ácido cis-(⁺/⁻)-1-(benciloxycarbonil)-5-(tert-butoxicarbonilamino)piperidina-3-carboxílico (rendimiento del 99 %) LCMS (m/z): 379,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,55 min.

Síntesis de cis-(⁺/⁻)-bencil 3,5-bis(tert-butoxicarbonilamino)piperidina-1-carboxilato



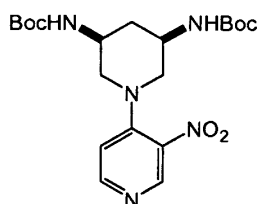
35 Se calentó una solución del ácido cis-(⁺/⁻)-1-(benciloxycarbonil)-5-(tert-butoxicarbonilamino) piperidina-3-carboxílico (1,2 g, 3,17 mmol), DPPA(Difenilfosforil azida, 1,04 g, 3,81mmoles) y DIEA (1,1 mL, 6,35 mmole) en tBuOH (10 mL) a 90 °C durante la noche. Se removió el disolvente a presión reducida. Al producto sin purificar se le añadió EtOAc (300 mL), se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ saturado (150 mL) y salmuera, se secó y filtró, y concentró para producir el producto sin purificar. Se purificó adicionalmente el material sin purificar por medio de cromatografía en gel de sílice produciendo cis-(⁺/⁻)-bencil 3,5-bis(tert-butoxicarbonilamino)piperidina-1-carboxilato, (23%). LCMS (m/z): 350 (menos un Boc(MH⁺)); tiempo de retención por LC = 4,40 min.

45 Síntesis de tert-butil cis-(⁺/⁻)-piperidina-3,5-diil-dicarbamato



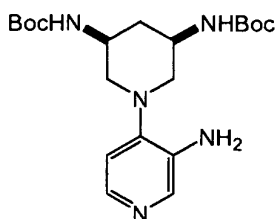
5 Sesiguió el método 17 utilizando cis-(⁺/⁻)-bencil 3,5-bis(tert-butoxicarbonilamino)piperidina-1-carboxilato produciendo tert-butil cis-(⁺/⁻)-piperidina-3,5-diil-dicarbamato, (rendimiento del 99%). LCMS (m/z): 316,2 (MH⁺).

Síntesis de tert-butil cis-(⁺/⁻)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidina-3,5-diil-dicarbamato



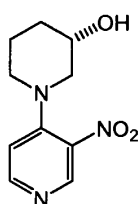
10 El método 1 del Ejemplo 1 fue seguido utilizando 1 equivalente de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, tert-butil cis-(⁺/⁻)-piperidina-3,5-diil-dicarbamato y trietilamina en DMF produciendo tert-butil cis-(⁺/⁻)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidina-3,5-diil-dicarbamato, LCMS (m/z): 438,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,95 min.

15 Síntesis de cis-tert-butil (⁺/⁻)-1-(3-aminopiridin-4-il)piperidina-3,5-diil-dicarbamato



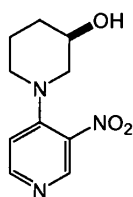
20 Siguiendo el Método2 del Ejemplo 49, se redujo cis-(⁺/⁻)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidina-3,5-diil-dicarbamato en etanol produciendo cis-tert-butil (⁺/⁻)-1-(3-aminopiridin-4-il)piperidina-3,5-diil-dicarbamato, (78 %). LCMS (m/z): 408,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,63 min.

Síntesis de (S)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ol



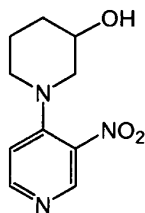
25 El método 1 del Ejemplo 1 fue seguido utilizando 1 equivalente de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, (S)-3-hidroxipiperidina y trietilamina en DMF produciendo (S)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ol, LCMS (m/z): 224,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,06 min.

30 Síntesis de (R)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ol



35 El método 1 del Ejemplo 1 fue seguido utilizando 1 equivalente de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, (R)-3-hidroxipiperidina y trietilamina en DMF produciendo (R)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ol, LCMS (m/z): 224,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,06 min.

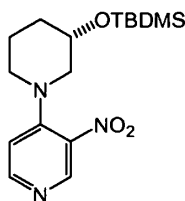
Síntesis de (+/-)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ol



5

El método 1 del Ejemplo 1 fue seguido utilizando 1 equivalente de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, (+/-)-3-hidroxipiperidina y trietilamina en DMF produciendo (+/-)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ol, LCMS (m/z): 224,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,06 min.

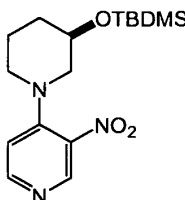
10 Síntesis de (S)-4-(3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)-3-nitropiridina



15 A una solución de (S)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ol y TBDMSCI (2,1 equivalentes) en DMF se le añadió imidazol (4 equivalentes). Se calentó la reacción a 50 °C durante la noche. Se disolvió la reacción en EtOAc y se lavó con agua seguido por salmuera saturada, se secó y filtró, y concentró para producir el compuesto sin procesar. Se purificó adicionalmente el material sin procesar mediante cromatografía en gel de sílice para producir el producto deseado (S)-4-(3-(tert-butil dimetilsililoxi)piperidin-1-il)-3-nitropiridina. LCMS (m/z): 338,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,43 min.

20

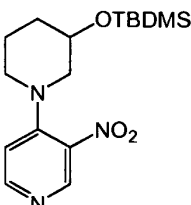
Síntesis de (R)-4-(3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)-3-nitropiridina



25 A una solución de (R)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ol y TBDMSCI (2,1 equivalentes) en DMF se le añadió imidazol (4 equivalentes). Se calentó la reacción a 50 °C durante la noche. Se disolvió la reacción en EtOAc y se lavó con agua seguido por salmuera saturada, se secó y filtró, y concentró para producir el compuesto sin purificar. Se purificó adicionalmente el material sin purificar mediante cromatografía en gel de sílice para producir el producto deseado (R)-4-(3-(tert-butil dimetilsililoxi)piperidin-1-il)-3-nitropiridina. LCMS (m/z): 338,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,43 min.

30

Síntesis de (+/-)-4-(3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)-3-nitropiridina

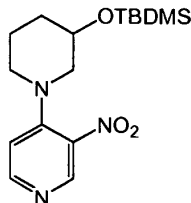


35

40 A una solución de (+/-)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ol y TBDMSCI (2,1 equivalentes) en DMF se le añadió imidazol (4 equivalentes). Se calentó la reacción a 50 °C durante la noche. Se disolvió la reacción en EtOAc y se lavó con agua seguido por salmuera saturada, se secó y filtró, y concentró para producir el compuesto sin purificar. Se purificó adicionalmente el material sin purificar mediante cromatografía en gel de sílice para producir el producto

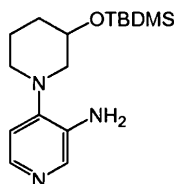
deseado (+/-)-4-(3-(tert-butil dimetilsililoxi)piperidin-1-il)-3-nitropiridina. LCMS (m/z): 338,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,43 min.

5 Síntesis de (+/-)-4-(3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina



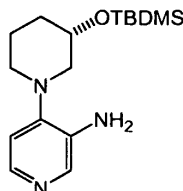
10 Siguiendo el Método 2 del Ejemplo 49, se redujo (+/-)-4-(3-(tert-butil dimetilsililoxi)piperidin-1-il)-3-nitropiridina en etanol produciendo tert-butil (+/-)-4-(3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina. LCMS (m/z): 308,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,47 min.

Síntesis de (S)-4-(3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina



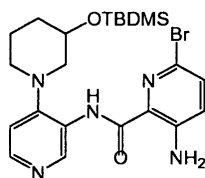
15 Siguiendo el Método 2 del Ejemplo 49, se redujo (S)-4-(3-(tert-butil dimetilsililoxi)piperidin-1-il)-3-nitropiridina en etanol produciendo tert-butil (S)-4-(3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina (rendimiento del 67 % en 3 etapas). LCMS (m/z): 308,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,47 min.

20 Síntesis de (R)-4-(3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina



25 Siguiendo el Método 2 del Ejemplo 49, se redujo (R)-4-(3-(tert-butil dimetilsililoxi)piperidin-1-il)-3-nitropiridina en etanol produciendo tert-butil (S)-4-(3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina. LCMS (m/z): 308,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,47 min.

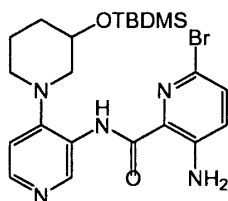
Síntesis de 3-amino-6-bromo-N-(4-(3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)picolinamida



30 Siguiendo el Método 11 del Ejemplo 305, se acopló tert-butil (+/-)-4-(3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina con el ácido 3-amino-6-bromopicolínico produciendo 3-amino-6-bromo-N-(4-(3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)picolinamida. LCMS (m/z): 506,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,03 min.

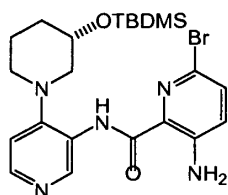
35

Síntesis de 3-amino-6-bromo-N-(4-(3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)picolinamida



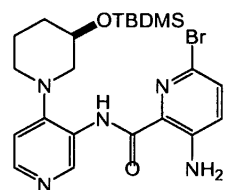
- 5 Siguiendo el Método 11 del Ejemplo 305, se acopló tert-butil (+/-)-4-(3-(tert-butildimetilsililo) piperidin-1-il)piridin-3-amina con el ácido 3-amino-6 -bromopicolínico produciendo 3-amino-6 -bromo-N-(4-(3-(tert-butildimetilsililo) piperidin-1-il)piridin-3-il)picolinamida. LCMS (m/z): 506,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,03 min.

Síntesis de (S)-3-amino-6 -bromo-N-(4-(3-(tert-butildimetilsililo) piperidin-1-il)piridin-3-il)picolinamida



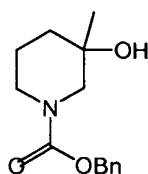
- 10 Siguiendo el Método 11 del Ejemplo 305, se acopló tert-butil (S)-4-(3-(tert-butildimetilsililo) piperidin-1-il)piridin-3-amina con el ácido 3-amino-6 -bromopicolínico produciendo (S)-3-amino-6 -bromo-N-(4-(3-(tert-butildimetilsililo) piperidin-1-il)piridin-3-il)picolinamida. LCMS (m/z): 506,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,03 min.

- 15 Síntesis de (R)-3-amino-6 -bromo-N-(4-(3-(tert-butildimetilsililo) piperidin-1-il)piridin-3-il)picolinamida



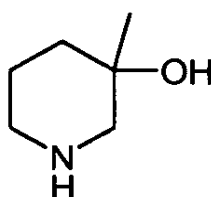
- 20 Siguiendo el Método 11 del Ejemplo 305, se acopló tert-butil (R)-4-(3-(tert-butildimetilsililo) piperidin-1-il)piridin-3-amina con el ácido 3-amino-6 -bromopicolínico produciendo (R)-3-amino-6 -bromo-N-(4-(3-(tert-butildimetilsililo) piperidin-1-il)piridin-3-il)picolinamida. LCMS (m/z): 506,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,03 min.

Síntesis de bencil 3-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato



- 25 A una solución de bencil 3-oxopiperidina-1-carboxilato (2,33 g, 10 mmol) en THF seco (50 mL) a -78 °C se le añadió MeMgBr (3,6 mL, solución 3 M en THF, 11 mmoles) lentamente. Se agitó la reacción a -78°C durante 10 min luego se la calentó lentamente hasta r.t. Se detuvo la reacción con NH₄Cl y disolvió en EtOAc (300 mL) y lavó con NH₄Cl saturado y salmuera, se secó y filtró, y concentró para producir el compuesto sin purificar. Se purificó adicionalmente el material sin purificar mediante cromatografía en gel de sílice para producir bencil 3-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato. (rendimiento del 53 %). LCMS (m/z): 250,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,98 min.

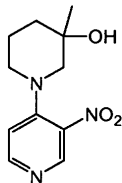
- 35 Síntesis de 3-metilpiperidin-3-ol



Se siguió el Método 17 utilizando bencil 3-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato produciendo 3-metilpiperidin-3-ol (70%). LCMS (m/z): 116,1 (MH⁺).

Síntesis de 3-metil-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ol

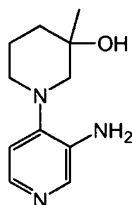
5



Se siguió el Método 1 del Ejemplo 1 utilizando 1 equivalente de cada uno de 4-cloro-3-nitropiridina, 3-metilpiperidin-3-ol y trietilamina en DMF produciendo 3-metil-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ol. LCMS (m/z): 238,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,39 min.

10

Síntesis de 1-(3-aminopiridin-4-il)-3-metilpiperidin-3-ol

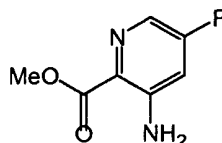


15

Siguiendo el Método 2 del Ejemplo 49, se redujo 3-metil-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ol en etanol produciendo 1-(3-aminopiridin-4-il)-3-metilpiperidin-3-ol, (80 %). LCMS (m/z): 208,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,32 min.

Síntesis de Metil 3-amino-5-fluoropicolinato

20

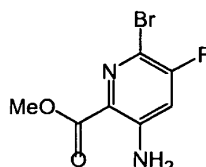


Se calentó una solución de 2-bromo-5-fluoropiridin-3-amina (1,0 eq.), trietilamina (1,6 equivalentes), y Pd(BINAP)Cl₂ (0,0015 equivalentes) en metanol anhidro (solución 0,4 M) en una bomba de acero sellada a 100 °C. Después de 3 h, se añadió más catalizador de Pd (0,0015 equivalentes), se volvió a calentar la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró un precipitado de color marrón y se extrajo el filtrado con EtOAc, que fue lavado con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. Después de remover los materiales volátiles, se obtuvo el producto de color amarillo sin purificar y se lo utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional (40%). LCMS (m/z): 271,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,56 min.

25

30

Síntesis de Metil 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinato

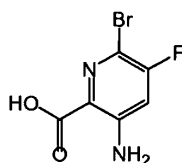


A una solución de metil 3-amino-5-fluoropicolinato (1,0 eq.) en acetonitrilo (solución 0,3 M) se le añadió NBS (1,1 equivalentes) durante 2 minutos a temperatura ambiente. Después de detener la reacción con agua, se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc. Se purificó el producto sin purificar mediante cromatografía en columna de sílice (20% a 50% de EtOAc en hexanos) para producir metil 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinato, (41%). LCMS (m/z): 249,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,80 min.

35

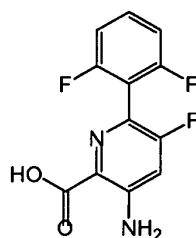
40

Síntesis del ácido 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolínico



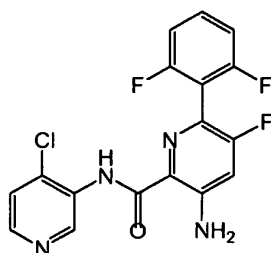
5 A una solución de metil 3-amino-5-fluoropicolinato (1,0 eq.) en tetrahidrofurano y metanol (2:1, solución 0,2 M) se le añadió LiOH (1,8 equivalentes, solución acuosa 1 M) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h y neutralizó con solución acuosa de HCl 1,0 N. Luego, se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc, que se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. Después de remover los materiales volátiles, se obtuvo el ácido 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolínico sin purificar y se lo utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional (92%). LCMS (m/z): 234,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,25 min.

10 Síntesis del ácido 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolínico



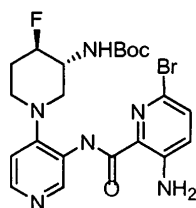
15 A una solución de metil 3-amino-5-fluoropicolinato (1,0 eq.) en DME / Na₂CO₃ 2 M (3:1, 0,05 M) equipada con un vial de microondas se le añadió ácido 2,6-difluorofenilborónico (3,0 equivalentes) y Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,1 equivalentes). Se calentó la mezcla de reacción a 140 °C durante 10 min en un reactor de microondas. Después, se añadió más ácido 2,6-difluorofenilborónico (3,0 equivalentes), se calentó la mezcla de reacción una vez más a 140 °C durante 10 min en un reactor de microondas. Después, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron H₂O y EtOAc y se lavó la fase orgánica con salmuera, luego se secó con Na₂SO₄, y concentró. Se purificó el material sin purificar a través de HPLC preparativa. Se obtuvo el metil 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinato en forma pura, después se neutralizaron las fracciones puras con NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, y se concentró (34%). Se disolvió el metil 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinato (1,0 eq.) en THF y MeOH (2:1, 0,2 M) seguido por la adición de LiOH (1,8 equivalentes, solución acuosa 1 M). Después se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h a temperatura ambiente, se detuvo la mezcla de reacción con una solución de HCl 1 N (1,8 equivalentes) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, luego se secó con Na₂SO₄, y concentró. Se usó el ácido 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolínico sin purificar para la siguiente etapa sin purificación adicional (88%). LCMS (m/z): 269,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,26 min.

30 Síntesis de 3-amino-N-(4-cloropiridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida



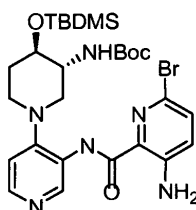
35 A una solución de 4-cloropiridin-3-amina (1,0 eq.) y ácido 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolínico (1,0 eq.) en NMP (1 M) se le añadió HOAt y EDCI en forma secuencial. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. Se purificó la reacción sin purificar por medio de HPLC preparativa para producir 3-amino-N-(4-cloropiridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida (14%). LCMS (m/z): 379,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,49 min.

40 Síntesis de trans-(⁺/)-tert-butil 1-(3-(3-amino-6-bromopicolinamido)piridin-4-il)-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato



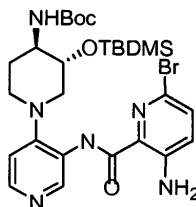
5 Siguiendo el Método 11 del Ejemplo 305, reaccionaron trans-(+/-)-tert-butyl 1-(3-(3-amino-6-bromopicolinamido)piridin-4-il)-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato y el ácido 3-amino-6-bromopicolínico produciendo después de purificación (+/-)-tert-butyl 1-(3-(3-amino-6-bromopicolinamido)piridin-4-il)-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato, (20%). LCMS (m/z): 510,9 (MH⁺).

Síntesis de trans-(+/-)-tert-butyl 1-(3-(3-amino-6-bromopicolinamido)piridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililo)piriperidin-3-ilcarbamato



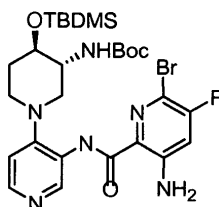
10 Siguiendo el Método 11 del Ejemplo 305, reaccionaron trans-(+/-)-tert-butyl 1-(3-(3-amino-6-bromopicolinamido)piridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililo)piriperidin-3-ilcarbamato y el ácido 3-amino-6-bromo-picolínico produciendo trans-(+/-)-tert-butyl 1-(3-(3-amino-6-bromo-picolinamido)piridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililo)piriperidin-3-ilcarbamato, (27%). LCMS (m/z): 621,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,41 min.

Síntesis de (+/-)-tert-Butil 1-(3-(3-amino-6-bromopicolinamido)piridin-4-il)-3-(tert-butildimetilsililo)piriperidin-4-ilcarbamato



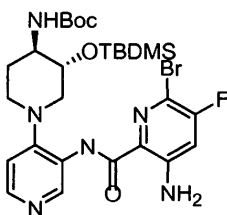
20 Siguiendo el Método 11 del Ejemplo 305, reaccionaron trans-(+/-)-tert-butyl 1-(3-(3-amino-6-bromopicolinamido)piridin-4-il)-3-(tert-butildimetilsililo)piriperidin-4-ilcarbamato y el ácido 3-amino-6-bromo-picolínico produciendo trans-(+/-)-tert-butyl 1-(3-(3-amino-6-bromopicolinamido)piridin-4-il)-3-(tert-butildimetilsililo)piriperidin-4-ilcarbamato, (20%). LCMS (m/z): 623,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,12 min.

Síntesis de trans-tert-Butil 1-(3-(3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinamido)piridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililo)piriperidin-3-ilcarbamato



30 Siguiendo el Método 11 del Ejemplo 305, reaccionaron trans-(+/-)-tert-butyl 1-(3-(3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinamido)piridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililo)piriperidin-3-ilcarbamato y el ácido 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolínico produciendo trans-(+/-)-tert-butyl 1-(3-(3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinamido)piridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililo)piriperidin-3-ilcarbamato. LCMS (m/z): 641,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,47 min.

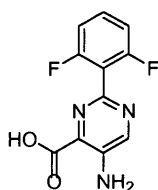
35 Síntesis de trans-(+/-)-tert-Butil 1-(3-(3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinamido)piridin-4-il)-3-(tert-butildimetilsililo)piriperidin-4-ilcarbamato



5 Siguiendo el Método 11 del Ejemplo 305, reaccionaron trans-(+/-)-tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)-3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-4-ilcarbamato y el ácido 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinámico produciendo trans-(+/-)-tert-butil 1-(3-(3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinamido)piridin-4-il)-3-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-4-ilcarbamato. LCMS (m/z): 641,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,73 min.

Método 20

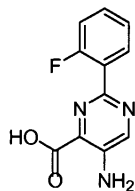
10 Síntesis del ácido 5-amino-2-(2,6-difluorofenil)pirimidina-4-carboxílico



15 Se añadió una solución de NaOEt 2,68 M en EtOH (3 eq.) a una mezcla enfriada en baño de hielo de clorhidrato de 2,6-difluorobencimidamida (2 eq.) en EtOH (0,1 M). Se permitió que la mezcla resultante se calentara a rt y se agitó bajo atmósfera de N₂ durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de ácido mucobromico (1 eq.) en EtOH y se calentó la reacción en un baño de aceite a 50 °C durante 2,5 h. Después de enfriar a rt se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se añadieron H₂O y NaOH 1,0 N y se lavó la mezcla acuosa con EtOAc. Se aciduló la fase acuosa a pH = 4 con HCl 1,0 N, luego se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados una vez con salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y concentró al vacío para producir el ácido 5-bromo-2-(2,6-difluorofenil)pirimidina-4-carboxílico. Se utilizó el producto sin purificar para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (m/z): 316,9 (MH⁺). LC: tiempo de retención: 2,426 min.

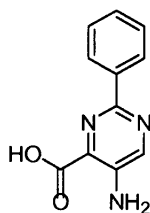
25 Se añadió CuSO₄ (0,1 eq.) a una mezcla de ácido 5-bromo-2-(2,6-difluorofenil)pirimidina-4-carboxílico (1 eq.) y una solución acuosa de hidróxido de amonio al 28% en un recipiente de reacción para microondas. Se calentó la mezcla e reacción en un reactor de microondas a 110 °C durante 25 min. Se enfrió el recipiente de reacción en hielo seco durante 30 min, luego se lo destapó y concentró al vacío. A los sólidos resultantes se le añadió HCl 1,0 N y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados una vez con salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y concentró al vacío para producir el ácido 5-amino-2-(2,6-difluorofenil)pirimidina-4-carboxílico. Se usó el producto sin purificar para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (m/z): 252,0 (MH⁺). LC: tiempo de retención: 2,043 min.

Síntesis del ácido 5-amino-2-(2-fluorofenil)pirimidina-4-carboxílico



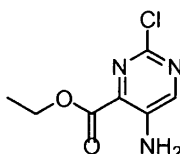
35 Siguiendo el Método 20, se preparó ácido 5-amino-2-(2-fluorofenil)pirimidina-4-carboxílico partiendo de clorhidrato de 2-fluorobenzimidamida. LC/MS (m/z): 234,0 (MH⁺), tiempo de retención: 0,70 min.

40 Síntesis del ácido 5-amino-2-fenilpirimidina-4-carboxílico



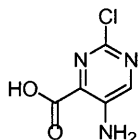
5 Siguiendo el método 20, se preparó el ácido 5-amino-2-fenilpirimidina-4-carboxílico partiendo del clorhidrato de benzimidamida. LC/MS (m/z): 216,1 (MH⁺).

Síntesis de etil 5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxilato



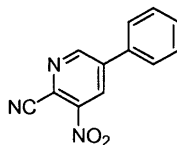
10 Se añadió paladio sobre carbono al 10% (0,2 eq.) a una mezcla purgada con N₂ de etil 2,6 -dicloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato (1 eq.) y óxido de magnesio (2 eq.) en 1,4-dioxano (0,15 M). Se purgó la reacción con H₂ bajo presión atmosférica a temperatura ambiente. Después de 16 h se añadieron porciones adicionales de Pd/C al 10% (0,3 eq.) y MgO (5 eq.) y se continuó la purga de la reacción con H₂ bajo presión atmosférica durante 6 h a temperatura ambiente. Se filtraron los sólidos sin purificar a través de una almohadilla de Celite en un embudo Buchner con papel acanalado y se lavó con CH₂Cl₂. Se transfirió el filtrado a un embudo de separación, se lavó dos veces con H₂O y una vez con salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y concentró al vacío. Se disolvió el producto sin purificar en CH₂Cl₂, se lo cargó en una columna de SiO₂, y se purificó mediante cromatografía instantánea (10-20-30 % de EtOAc en hexanos) para producir etil 5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxilato. LC/MS (m/z): 202,0 (MH⁺).

20 Síntesis del ácido 5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxílico



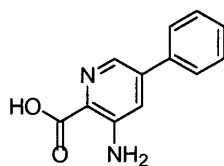
25 Se añadió una solución acuosa 0,5 M de LiOH (1,5 eq.) a una mezcla en agitación de etil 5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxilato (1 eq.) en H₂O (0,1 M) y THF (0,1 M). Se mantuvo la reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1,0 N y se concentró la mezcla sin purificar al vacío para remover el THF residual. Se recolectaron los sólidos resultantes sobre un embudo Buchner con papel acanalado y se secó durante 16 h al vacío para producir el ácido 5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxílico. LC/MS (m/z): 174,0 (MH⁺). HPLC: tiempo de retención: 1,148 min.

30 Síntesis de 3-nitro-5-fenilpicolinonitrilo



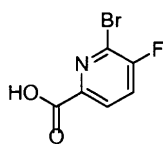
35 Se mezcló 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (1 eq.) y ácido fenilborónico (1,5 eq.) con 15 mL de 1,4-dioxana y 5 mL de una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M en un tubo de vidrio a presión. Se degasificó la mezcla de reacción por medio de una corriente de N₂ anhidro durante 5 min seguido por la adición de Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 3 horas. Luego se diluyó la mezcla con 100 mL de acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, luego se secó sobre MgSO₄, se filtró, y evaporó a presión reducida para producir el producto sin procesar, que fue triturado mediante DCM, éter, hexanos para producir el compuesto puro del título. LC/MS (m/z): 226,1 (MH⁺).

Síntesis del ácido 3-amino-5-fenilpicolínico



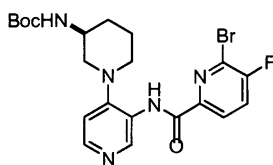
5 A una solución de 3-nitro-5-fenilpicolinonitrilo (1 eq.) en 10 mL de DMF se le añadió cloruro de estaño (II) deshidratado (7,0 eq.) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a esa temperatura durante la noche. Se diluyó la mezcla con 150 mL de acetato de etilo y 30 mL de trietil amina. Después de la filtración, se concentró el filtrado a presión reducida para producir un sólido, al cual se le añadieron 2 mL de HCl concentrado. Se agitó la mezcla en microondas a 90°C durante 10 minutos. Después de reposar durante la noche, se recolectó el sólido por filtración, el cual fue disuelto en 10 mL de NaOH 1 N. Se extrajo la mezcla resultante con 50 mL de acetato de etilo. Se aciduló la capa acuosa mediante HCl 1 N hasta pH 7,0 para producir el ácido 3-amino-5-fenilpicolínico, que fue recogido por filtración. LC/MS (m/z): 215,1 (MH⁺).

Síntesis del ácido 6 -bromo-5-fluoropicolínico



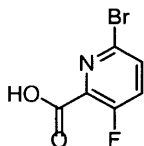
15 A 2-bromo-3-fluoro-6 -metilpiridina (2,0 g, 10,58 mmoles) en H₂O (30 mL) se le añadió permanganato de potasio (1,67 g, 10,58 mmoles). Se calentó la solución a 100°C durante 5 horas después de las cuales se añadió más permanganato de potasio (1,67 g, 10,58 mmoles). Después de calentamiento durante 48 horas adicionales, se filtró el material a través de Celite (4 cm x 2 pulgadas) y se enjuagó con H₂O (150 mL). Se acidularon las capas acuosas combinadas con HCl 1 N hasta pH 4, se extrajo con acetato de etilo (200 mL), se lavó con NaCl (sat.), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para producir el ácido 6 -bromo-5-fluoropicolínico (17%) como un sólido de color blanco. LCMS (m/z): 221,9 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,05 min.

25 Síntesis de (S)-tert-butil-(3-(6 -bromo-5-fluoropicolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



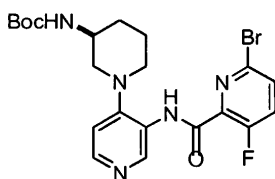
30 Siguiendo el Método 11 (Ejemplo 305), se acopló (S)-tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato con el ácido 6 -bromo-5-fluoropicolínico produciendo (S)-tert-butil 1-(3-(6 -bromo-5-fluoropicolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (92%) sin purificar que se utilizó tal cual. LCMS (m/z): 496,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,90 min.

Síntesis del ácido 6 -bromo-3-fluoropicolínico



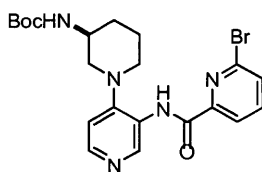
35 A 6 -bromo-3-fluoro-2-metilpiridina (2,0 g, 10,58 mmoles) en H₂O (200 mL) se le añadió permanganato de potasio (1,67 g, 10,58 mmoles). Se calentó la solución a 100°C durante 16 horas después de las cuales después de enfriar el material se filtró a través de Celite (4 cm x 2 pulgadas) y se enjuagó con H₂O (150 mL). Se aciduló la capa acuosa combinada con HCl 1 N hasta pH 4, se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL), se lavó con NaCl (sat.), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para producir el ácido 6 -bromo-3-fluoropicolínico (18%) como un sólido de color blanco. LCMS (m/z): 221,9 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,71 min.

45 Síntesis de (S)-tert-butil 1-(3-(6 -bromo-3-fluoropicolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



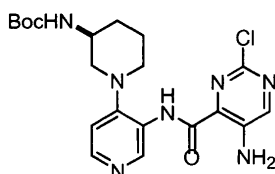
5 Siguiendo el Método 11 (Ejemplo 305), se acopló (S)-tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato con el ácido 6-bromo-3-fluoropicolínico produciendo (S)-tert-butil 1-(3-(6-bromo-3-fluoropicolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato que se utilizó directamente tal cual. LCMS (m/z): 496,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,71 min.

Síntesis de (S)-tert-butil 1-(3-(6-bromopicolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



10 Siguiendo el Método 11 (Ejemplo 305), se acopló (S)-tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato con el ácido 6-bromopicolínico produciendo, después de cromatografía en columna (EtOAc como eluyente), (S)-tert-butil 1-(3-(6-bromopicolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (82%). LCMS (m/z): 478,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,84 min.

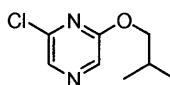
15 Síntesis de (S)-tert-butil 1-(3-(5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



20 Siguiendo el Método 11 (Ejemplo 305), se acopló (S)-tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato con el ácido 5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxílico produciendo, después de cromatografía en columna (EtOAc como eluyente), (S)-tert-butil 1-(3-(5-amino-2-cloropirimidina-4-carboxamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (10%). LCMS (m/z): 433,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,46 min.

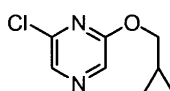
25 Método 21

Síntesis de 2-cloro-6-isobutoxipirazina



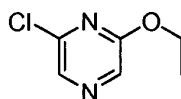
30 Se cargó un matraz fondo redondo secado a la llama con una suspensión de NaH al 95 % (1,1 eq.) en THF anhidro (0,3 M). Se enfrió la mezcla en agitación a 0 °C en un baño de agua con hielo y se le añadió 2-metil-1-propanol (1 eq.) gota a gota a través de una jeringa. Después de 30 min se añadió 2,6-dicloropirazina (1 eq.), se calentó la reacción a rt y se agitó durante 3 h. Se detuvo la mezcla sin purificar con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez cada vez con H₂O y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y concentró al vacío. Se disolvió el residuo sin purificar en CH₂Cl₂, se cargó sobre una columna de SiO₂, y se purificó mediante cromatografía instantánea (9:1 de hexanos/EtOAc como eluyente) para producir 2-cloro-6-isobutoxipirazina. LC/MS (m/z): 187,1 (MH⁺).

40 Síntesis de 2-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)pirazina



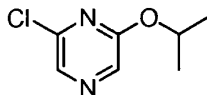
45 Siguiendo el Método 21, se preparó 2-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)pirazina. LC/MS (m/z): 185,0 (MH⁺).

Síntesis de 2-cloro-6-etoxipirazina



Seguendo el Método 21, se preparó 2-cloro-6-etohipirazina. LC/MS (m/z): 159,0 (MH⁺).

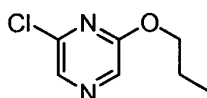
5 Síntesis de 2-cloro-6-isopropoxipirazina



Seguendo el Método 21, se preparó 2-cloro-6-isopropoxipirazina. LC/MS (m/z): 173,1 (MH⁺).

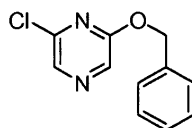
10

Síntesis de 2-cloro-6-propoxipirazina



15 Seguendo el Método 21, se preparó 2-cloro-6-propoxipirazina. LC/MS (m/z): 173,1 (MH⁺).

Síntesis de 2-(benciloxi)-6-cloropirazina

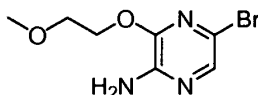


20

Seguendo el Método 21, se preparó 2-(benciloxi)-6-cloropirazina. LC/MS (m/z): 221,0 (MH⁺).

Método 22

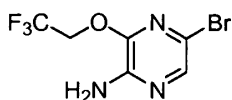
25 Síntesis de 5-bromo-3-(2-metoxietoxi)pirazin-2-amina



30 Se cargó un matraz fondo redondo secado a la llama con una suspensión de NaH al 95 % (1.3 eq.) en THF anhidro (0,2 M). Se enfrió la mezcla en agitación a 0 °C en un baño de agua con hielo y se añadió 2-metoxietanol (1,2 eq.) gota a gota a través de una jeringa. Después de 30 min, se añadió 3,5-dibromopirazin-2-amina (1 eq.), se calentó la reacción a rt y se agitó durante 3 h. Se detuvo la mezcla sin purificar con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez cada vez con H₂O y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y concentró al vacío para producir 5-bromo-3-(2-metoxietoxi)pirazin-2-amina. LC/MS (m/z): 250,0 (MH⁺).

35

Síntesis de 5-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-amina

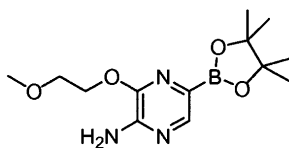


40

Seguendo el Método 22, se preparó 5-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-amina. LC/MS (m/z): 274,0 (MH⁺).

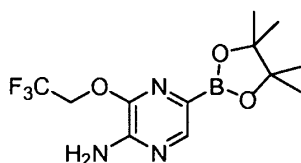
Método 23

45 Síntesis de 3-(2-metoxietoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-amina



5 A una solución de 5-bromo-3-(2-metoxietoxi)pirazin-2-amina (1 eq.) en dioxano (0,25 M) en un recipiente de reacción para microondas se le añadió bispinacolatodiboro (2 eq.), Pd(dba)₂ (0,05 eq.), PCy₃ (0,075 eq.) y KOAc (3 eq.). Se calentó luego dos veces la mezcla de reacción en un reactor de microondas a 110°C durante 600 s. Se utilizó el producto sin purificar para a siguiente etapa sin elaboración o purificación adicional. LC/MS (m/z): 214,1/296,1 (MH⁺).

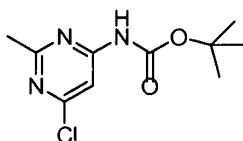
10 Síntesis de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-amina



15 Siguiendo el Método 23, se preparó 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-amina a partir de 5-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-amina. LC/MS (m/z): 238,1 (MH⁺).

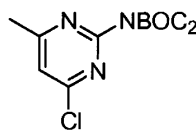
Método 24

Síntesis de tert-butil 6 -cloro-2-metilpirimidin-4-ilcarbamato



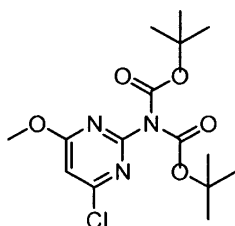
20 A una solución de 6 -cloro-2-metilpirimidin-4-amina (1,0 eq.) en THF (0,17 M) se le añadió BOC₂O (1,1 equivalentes) y DMAP (cat.). Se agitó la reacción durante la noche, luego se la concentró hasta un producto de color amarillo sin purificar, y se filtró a través de una almohadilla de SiO₂ eluyendo con EtOAc y hexanos (1:1) para producir un sólido de color blancuzco (78%). LCMS (m/z): 244,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,69 min.

Síntesis de 4-cloro-N,N-di-BOC-6 -metilpirimidin-2-amina



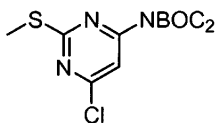
30 Se siguió el método 24 utilizando 4-cloro-6 -metilpirimidin-2-amina (1,0 eq.), BOC₂O (2,0 eq.), y DMAP (cat.) para producir 4-cloro-N,N-di-BOC-6 -metilpirimidin-2-amina en 71 %. LCMS (m/z): 344,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,3 min.

35 Síntesis de 4-cloro-N,N-di-BOC-6 -metoxipirimidin-2-amina



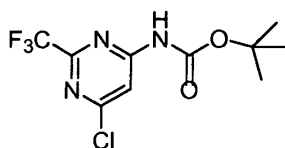
40 Se siguió el método 24 utilizando 4-cloro-6 -metoxipirimidin-2-amina (1,0 eq.), Boc₂O (2,0 eq.), y DMAP (cat.) para producir 4-cloro-N,N-di-BOC-6 -metoxipirimidin-2-amina en > 95%. LCMS (m/z): 360,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 5,70 min.

Síntesis de 6 -cloro- N,N-di-BOC-2-(metiltio)pirimidin-4-amina



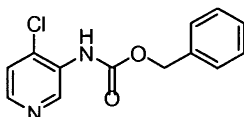
- 5 Se siguió el método 24 utilizando 6 -cloro-2-(metiltio)pirimidin-4-amina (1,0 eq.), BOC₂O (2,0 eq.), y DMAP (cat.) para producir 6 -cloro- N,N-di-BOC-2-(metiltio)pirimidin-4-amina en > 95%. LCMS (m/z): 376,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,9 min.

10 Síntesis de tert-butil 6 -cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilcarbamato



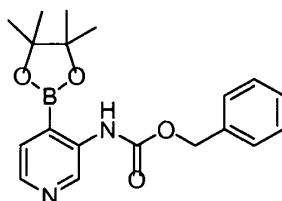
- 15 Se siguió el método 24 utilizando 6 -cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (1,0 eq.), BOC₂O (1,0 eq.), y DMAP (cat.) para producir tert-butil 6 -cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilcarbamato en 64%. LCMS (m/z): 298,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,73 min.

Síntesis de bencil 4-cloropiridin-3-ilcarbamato



- 20 Se añadió lentamente una solución de bencil cloroformato (1,1 equivalentes) en THF (1,85 M) a una solución de 3-amino-4-cloropiridina (1,0 eq.) y piridina (1,5 equivalentes) en THF (1,0 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas (formación de un precipitado con el tiempo). Se detuvo la reacción con H₂O (100 mL), se extrajo con EtOAc (200 mL), se lavó con NaCl (sat.) (75 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se removieron los volátiles al vacío. El producto precipitó de una mezcla de hexano/EtOAc produciendo bencil 4-cloropiridin-3-ilcarbamato (34%). LCMS (m/z): 263,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,33 min.

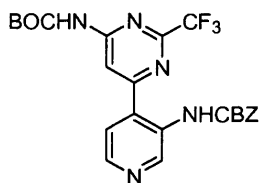
Síntesis de bencil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboronlan-2-il)piridina-3-ilcarbamato



- 30 Se desgasificó una solución de bencil 4-cloropiridin-3-ilcarbamato (1,0 eq.), bis(pinacolato)diboro (2,0 eq.), Pd₂(dba)₃ (0,05 equivalentes), PCy₃ (0,075 equivalentes), KOAc (2,0 eq.) en dioxano (0,19 M) burbujeando nitrógeno a través suyo durante 10 min en un matraz de fondo redondo. Se calentó el matraz a 90 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de carbón activado y Celite y se lavó con EtOAc. Después de la concentración del filtrado, se obtuvo un producto espeso de color marrón oscuro. LCMS (m/z): 273 (MH⁺ para el correspondiente ácido borónico); tiempo de retención por LC = 1,93 min.

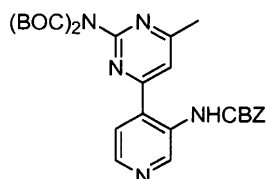
40 Método 25

Síntesis de tert-butil 6 -(3-(bencilcarbamato-amino)- piridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilcarbamato



A la solución sin procesar de bencil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-3-ilcarbamato (3,0 equivalentes) se le añadió Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,10 equivalentes), tert-butil 6 -cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilcarbamato (1,0 eq.), y DME / Na₂CO₃ 2 M (3:1, 0,08 M). Se calentó la reacción a 90 °C durante una hora, luego se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron H₂O y EtOAc, se extrajo la capa orgánica, se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄. Después de la concentración, se pasó el compuesto sin purificar a través de una almohadilla de SiO₂, lavando con EtOAc. Se concentró la reacción casi hasta sequedad, y se le añadió hexano. Se filtró el precipitado para producir el producto como un polvo de color amarillo claro. Se concentró el filtrado casi hasta sequedad, se añadió más hexano y se filtró el precipitado. Rendimiento total = 50%. LCMS (m/z): 490,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,11 min.

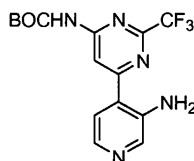
Síntesis de bencil 4-(2-(di-BOC-amino)-6 -metilpirimidin-4-il)piridin-3-ilcarbamato



Se siguió el Método 25 utilizando 4-cloro-N,N-di-BOC-6 -metilpirimidin-2-amina (1,0 eq.), bencil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-3-ilcarbamato (3 equivalentes), Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,10 equivalentes) en DME / Na₂CO₃ 2 M (3:1, 0,07 M) a 70 °C durante 30 min. La purificación a través de cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con EtOAc y hexanos (2,5:1) produjo bencil 4-(2-(di-BOC-amino)-6 -metilpirimidin-4-il)piridin-3-ilcarbamato con un rendimiento del 69%. LCMS (m/z): 536,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,2 min.

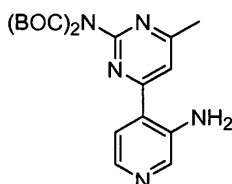
Método 26

Síntesis de tert-butil 6 -(3-aminopiridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilcarbamato



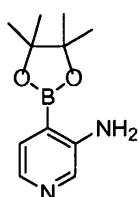
Se agitó una solución de tert-butil 6 -(3-(bencilcarbamato-amino)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilcarbamato en EtOAc y EtOH (3:1, M) (solución heterogénea). Se añadió Pd/C (10% en peso) y se agitó la reacción bajo un balón de hidrógeno durante 2 días. Después de completar la reacción, se filtró la solución a través de Celite y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado para producir un sólido de color marrón (> 95%). LCMS (m/z): 356,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,80 min.

Síntesis de 4-(3-aminopiridin-4-il)-N,N-di-BOC-6 -metilpirimidin-2-amina



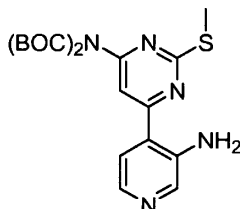
Se siguió el Método 26 utilizando bencil 4-(2-(di-BOC-amino)-6 -metilpirimidin-4-il)piridin-3-ilcarbamato (1,0 eq.), Pd/C (20% en peso) en EtOAc produciendo 4-(3-aminopiridin-4-il)-N,N-di-BOC-6 -metilpirimidin-2-amina con un rendimiento del 90%. LCMS (m/z): 402,3 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,0 min.

Síntesis de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina



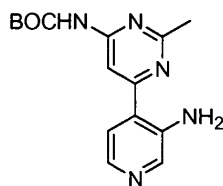
Se desgasificó una solución de bencil 4-cloropiridin-3-ilcarbamato (1,0 eq.), bis(pinacolato)diboro (2,0 eq.), Pd₂(dba)₃ (0,05 equivalentes), PCy₃ (0,075 equivalentes), KOAc (2 equivalentes) en dioxano (0,19 M) burbujeando nitrógeno a través suyo durante 10 min en un matraz de fondo redondo. Se calentó el matraz a 90 °C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de carbón activado y Celite, se lavó con EtOAc y se concentró para producir un producto espeso de color marrón oscuro. LCMS (m/z): 139,0 (MH⁺ para el ácido borónico correspondiente).

Síntesis de 6 -(3-aminopiridin-4-il)-N,N-di-BOC-2-(metiltio)pirimidin-4-amina



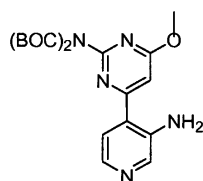
Se siguió el método 26 utilizando 6 -cloro- N,N-di-BOC-2-(metil-tio)pirimidin-4-amina (1,0 eq.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (3,0 equivalentes), Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,10 equivalentes) en DME / Na₂CO₃ 2 M (0,07M) a 90°C durante 30 min. La purificación a través de cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con EtOAc y hexanos (1:1) produjo 6 -(3-aminopiridin-4-il)-N,N-di-BOC-2-(metil-tio)pirimidin-4-amina con un rendimiento del 32%. LCMS (m/z): 434,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,56 min.

Síntesis de tert-butil 6 -(3-aminopiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4-ilcarbamato



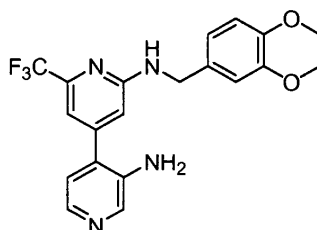
Se siguió el Método 26 utilizando tert-butil 6 -cloro-2-metilpirimidin-4-ilcarbamato (1,0 eq.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (3,0 equivalentes), Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,10 equivalentes) en DME / Na₂CO₃ 2 M (3:1, 0,07 M) a 80 °C durante 30 min. La purificación a través de cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con EtOAc produjo tert-butil 6 -(3-aminopiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4-ilcarbamato con un rendimiento del 26%. LCMS (m/z): 302,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,23 min.

Síntesis de 4-(3-aminopiridin-4-il)-6 -metoxi-N,N-di-BOC- pirimidin-2-amina



Se siguió el Método 26 utilizando 4-cloro- N,N-di-BOC-6 -metoxipirimidin-2-amina (1,0 eq.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)- piridin-3-amina (3,0 equivalentes), Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,10 equivalentes) en DME / Na₂CO₃ 2 M (0,07M) a 90 °C durante 30 min. La purificación a través de cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con EtOAc y hexanos (1:1) produjo 4-(3-aminopiridin-4-il)-6 -metoxi-N,N-di-BOC- pirimidin-2-amina con un rendimiento del 13%. LCMS (m/z): 418,1 (MH⁺).

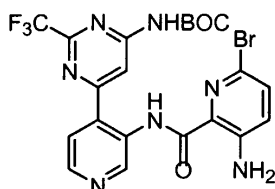
Síntesis de N2-(3,4-dimetoxibencil)-6 -(trifluorometil)-4,4'-bipiridin-2,3'-diamina



El método 26 fue seguido utilizando N-(3,4-dimetoxibencil)-4-iodo-6 -(trifluorometil)piridin-2-amina (1,0 eq.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (3 equivalentes), Pd(dppf)Cl₂DCM (0,10 equivalentes) en DME / Na₂CO₃ 2 M (3:1, 0,07 M) a 50 °C durante 45 min. La purificación a través de HPLC en fase reversa produjo N²-(3,4-dimetoxibencil)-6 -(trifluorometil)-4,4'-bipiridin-2,3'-diamina con un rendimiento del 38 %. LCMS (m/z): 402,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,0 min.

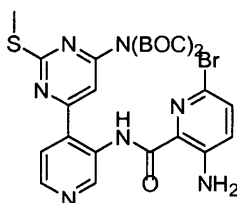
Método 27

Síntesis de tert-butil 6 -(3-(3-amino-6 -bromopicolinamido)piridina-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilcarbamato



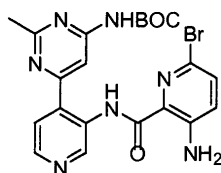
Una solución de tert-butil 6 -(3-aminopiridin-4-il)-2-(trifluoro-metil)pirimidin-4-ilcarbamato (1,0 eq.), ácido 3-amino-6 -bromopicolínico (1,0 eq.), HOAt (1,0 eq.), y EDC (1,0 eq.) en DMF en una concentración de (0,2 M) se agitó durante 3 h, luego se calentó a 50 °C durante la noche (solución homogénea). Se le añadió agua a la reacción y se filtró el precipitado. Se purificó adicionalmente el sólido a través de cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (10%) para producir un sólido de color marrón como el producto deseado (81%). LCMS (m/z): 554,1/556,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,77 min.

Síntesis de 3-amino-6 -bromo-N-(4-(6 -(di-BOC-amino)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-3-il)picolinamida



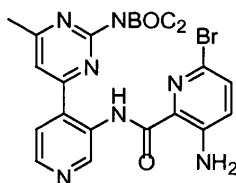
Se siguió el Método 27 utilizando 6 -(3-aminopiridin-4-il)-N,N-di-BOC-2-(metiltio)pirimidin-4-amina (1,0 eq.), ácido 3-amino-6 -bromopicolínico (1,0 eq.uiv), EDC (1,0 eq.), y HOAt (1,0 eq.) en DMF produciendo 3-amino-6 -bromo-N-(4-(6 -(di-BOC-amino)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-3-il)picolinamida con un rendimiento del 30 %. LCMS (m/z): 632,1/634,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,55 min.

Síntesis de tert-butil 6 -(3-(3-amino-6 -bromopicolinamido)piridina-4-il)-2-metilpirimidin-4-ilcarbamato



Se siguió el Método 27 utilizando tert-butil 6 -(3-aminopiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4-ilcarbamato (1,0 eq.), ácido 3-amino-6 -bromopicolínico (1,0 eq.), EDC (1,0 eq.), y HOAt (1,0 eq.) en DMF produciendo tert-butil 6 -(3-(3-amino-6 -bromopicolinamido)piridina-4-il)-2-metilpirimidin-4-ilcarbamato con un rendimiento del 74%. LCMS (m/z): 499,9/501,9 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,36 min.

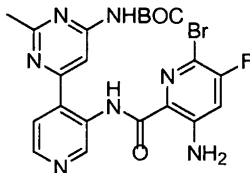
Síntesis de 3-amino-6 -bromo-N-(4-(2-(di-BOC-amino)-6 -metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)nicolinamida



Se siguió el Método 27 utilizando 4-(3-aminopiridin-4-il)-N,N-di-BOC-6 -metilpirimidin-2-amina (1,0 eq.), ácido 3-amino-6 -bromopicolínico (1,0 eq.), EDC (1,0 eq.), y HOAt (1,0 eq.) en DMF produciendo 3-amino-6 -bromo-N-(4-(2-

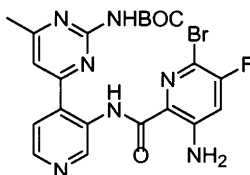
(di-BOC-amino)-6 -metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)picolinamida con un rendimiento del 12%. LCMS (m/z): 602,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,60 min.

5 Síntesis de tert-butil 6 -(3-(3-amino-6 -bromo-5-fluoropicolinamido)piridin-4-il)-2-metilpirimidin-4-ilcarbamato



10 Se siguió el Método 27 utilizando tert-butil 6 -(3-aminopiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4-ilcarbamato (1,0 eq.), ácido 3-amino-6 -bromo-5-fluoropicolínico (1,0 eq.), EDC (1,0 eq.), y HOAt (1,0 eq.) en DMF produciendo tert-butil 6 -(3-(3-amino-6 -bromo-5-fluoropicolinamido)piridin-4-il)-2-metilpirimidin-4-ilcarbamato con un rendimiento del 15%. LCMS (m/z): 520,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,4 min.

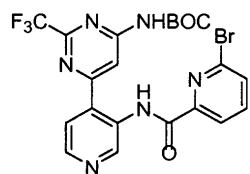
Síntesis de tert-butil 4-(3-(3-amino-6 -bromo-5-fluoropicolinamido)piridin-4-il)-6 -metilpirimidin-2-ilcarbamato



15 Se siguió el Método 27 utilizando tert-butil 4-(3-aminopiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4-ilcarbamato (1,0 eq.), ácido 3-amino-6 -bromo-5-fluoropicolínico (1,0 eq.), EDC (1,0 eq.), y HOAt (1,0 eq.) en DMF produciendo tert-butil-4-(3-(3-amino-6 -bromo-5-fluoropicolinamido)piridin-4-il)-6 -metilpirimidin-2-ilcarbamato con un rendimiento del 20%. LCMS (m/z): 618,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,5 min.

20

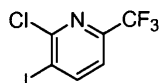
Síntesis de tert-butil 6 -(3-(6 -bromopicolinamido)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilcarbamato



25 Se siguió el Método 27 utilizando tert-butil 6 -(3-aminopiridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilcarbamato (1,0 eq.), ácido 6 -bromopicolínico (1,0 eq.), EDC (1,0 eq.), y HOAt (1,0 eq.) en NMP produciendo tert-butil 6 -(3-(6 -bromopicolinamido)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilcarbamato con un rendimiento > 95%. LCMS (m/z): 539/541 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,97 min.

30

Síntesis de 2-cloro-3-iodo-6 -(trifluorometil)piridina

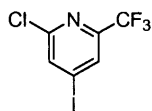


35 A una solución enfriada (-78 °C) de n-BuLi (1,0 eq.) en THF (0,8 M) se le añadió diisopropilamina (1,0 eq.) gota a gota, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70° C. Se agitó la solución durante 30 min, luego se añadió gota a gota 2-cloro-6 -(trifluorometil)piridina (1,0 eq.) en THF. Se agitó la solución por otros 30 min, luego se le añadió 12 como un sólido. Se agitó durante 1 h a -78 °C, luego se permitió que se calentara la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se detuvo la solución mediante la adición de H₂O, se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, y se concentró. Se purificó el material sin purificar a través de cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con EtOAc y hexanos (1:10) para producir 2-cloro-3-iodo-6 -(trifluorometil)piridina con un rendimiento del 35%. LCMS (m/z): 307,8 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,18 min.

40

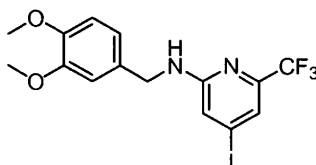
Síntesis de 2-cloro-4-iodo-6 -(trifluorometil)piridina

45



5 A una solución enfriada (-75 °C) de THF se le añadió n-BuLi (1,1 equivalentes), seguido por diisopropilamina (1,1 equivalentes), gota a gota. Se agitó la reacción durante 10 min, luego se le añadió 2-cloro-3-iodo-6-(trifluorometil)piridina (1,0 eq.) gota a gota en THF. Se agitó la solución a -75 °C durante 1 h, luego se la apagó con la adición de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, y se concentró para producir un sólido de color canela con un rendimiento del 85%. LCMS (m/z): 307,8 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,28 min.

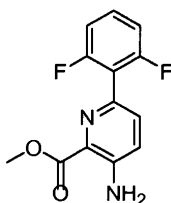
10 Síntesis de N-(3,4-dimetoxibencil)-4-iodo-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



15 Se colocó en un microondas una solución de 2-cloro-4-iodo-6-(trifluorometil)piridina (1,0 eq.), (3,4-dimetoxifenil)metanamida (5,0 equivalentes), y Et₃N (5,0 equivalentes) en NMP (0,7 M) a 100 °C durante 10 min. Se purificó la solución directamente a través de HPLC en fase reversa, se neutralizaron las fracciones puras con NaHCO₃ sólido, se extrajo con EtOAc, se secó con MgSO₄, y se concentró para producir N-(3,4-dimetoxibencil)-4-iodo-6-(trifluorometil)piridin-2-amina con un rendimiento del 36%. LCMS (m/z): 347,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,96 min.

20

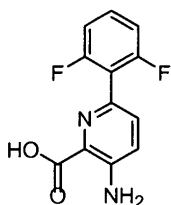
Síntesis de metil 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)picolinato



25 Se sometió una solución de metil 3-amino-6-bromopicolinato (1,0 eq.), ácido 2,6-difluorofenil-borónico (3,0 equiv), y Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,1 equivalentes) en proporción 3:1 de DME / Na₂CO₃ 2 M (0,5M) a irradiación de microondas a 120°C durante intervalos de 15 min. Se filtró y lavó la reacción con EtOAc. Se dividieron las capas orgánicas con H₂O (25 mL), se lavó adicionalmente con NaCl (sat.) (25 mL), se secó sobre MgSO₄, y se removieron los volátiles al vacío. Se diluyó el residuo en EtOAc y se lo pasó a través de un tapón de gel de sílice y se removieron los volátiles al vacío produciendo metil 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)picolinato (47%). LCMS (m/z): 265,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,70 min.

30

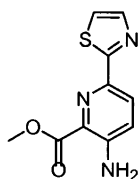
Síntesis del ácido 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)picolínico



35

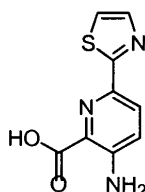
40 A una solución de metil 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)picolinato (1,0 eq.) en THF (0,5 M), se le añadió LiOH 1 M (4,0 equiv). Después de agitar durante 4 horas a 60°C, se le añadió HCl 1 N (4,0 equivalentes) y se removió el THF al vacío. Se filtró y enjuagó el sólido resultante con H₂O fría (3 x 20 mL) para producir el ácido 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)picolínico (90%). LCMS (m/z): 251,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,1 min.

Síntesis de metil 3-amino-6-(tiazol-2-il)picolinato



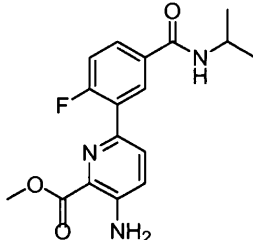
5 Se agitó una solución de metil 3-amino-6 -bromopicolinato (1,0 eq.), una solución de bromuro de 2-tiazolilzinc 0,5 M en THF (3,0 equivalentes), y Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,05 equivalentes) a 80°C durante 1,5 horas. Se filtró y lavó la reacción con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con H₂O (100 mL), y se lavó adicionalmente con NaCl (sat.) (50 mL), se secó sobre MgSO₄, y se removieron los volátiles al vacío. Se cristalizó el producto con hexano/EtOAc (1:1) para producir metil 3-amino-6 -(tiazol-2-il)picolinato (51%). LCMS (m/z): 236,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,3 min.

10 Síntesis del ácido 3-amino-6 -(tiazol-2-il)picolínico



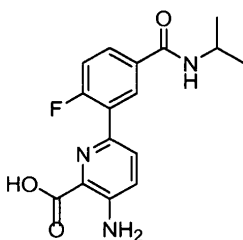
15 A una solución de metil 3-amino-6 -(tiazol-2-il)picolinato (1,0 eq.) en THF (0,5 M), se le añadió LiOH 1 M (4,0 eq.). Después de agitar durante 4 horas a 60°C, se le añadió HCl 1 N (4,0 equivalentes) y se removió el THF al vacío. Se filtró y enjuagó el sólido resultante con H₂O fría (3 x 20 mL) para producir el ácido 3-amino-6 -(tiazol-2-il)picolínico (61%). LCMS (m/z): 222,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,9 min.

20 Síntesis de metil 3-amino-6 -(2-fluoro-5-isopropilcabamoil)fenil)picolinato



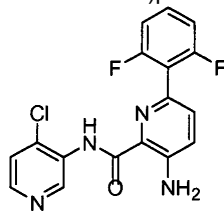
25 Se agitó una solución de metil 3-amino-6 -bromopicolinato (1,0 eq.), N-isopropil 3-borono-4-fluorobenzamida (1,1 equivalentes), y Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,15 equivalentes) en DME / Na₂CO₃ 2 M (3:1), en una concentración de 0,5 M, a 120°C durante 1,5 horas. Se filtró y lavó la reacción con EtOAc. Se dividió la fase orgánica con H₂O (25 mL), se lavó con NaCl (sat.) (25 mL), se secó sobre MgSO₄, y se removieron los volátiles al vacío. Se diluyó el residuo en EtOAc y se lo pasó a través de un tapón de gel de sílice y se removieron los volátiles al vacío produciendo metil 3-amino-6 -(2-fluoro-5-isopropilcabamoil)fenil)picolinato (60%). LCMS (m/z): 332,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,9 min.

30 Síntesis del ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-isopropilcabamoil)fenil)picolínico



35 A una solución de metil 3-amino-6 -(2-fluoro-5-isopropilcabamoil)fenil)picolinato (1,0 eq.) en THF (0,5 M), se le añadió LiOH 1 M (4,0 eq.). Después de agitar durante 4 horas a 60°C, se le añadió HCl 1 N (4,0 equivalentes) y se removió el THF al vacío. Se filtró y enjuagó el sólido resultante con H₂O frío (3 x 20 mL) para producir ácido 3-amino-6 -(2-fluoro-5-isopropilcabamoil)fenil)picolínico (98%). LCMS (m/z): 318,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,4 min

Síntesis de 3-amino-N-(4-cloropiridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)picolinamida

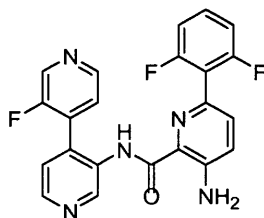


5 Una solución del ácido 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)picolínico (1,0 eq.), 4-cloropiridin-3-amina (2,0 eq.), HOAt (1,0 eq.), y EDC (1,0 eq.) en DCM en una concentración de (0,2 M) se agitó durante 24 h. Se le añadió agua a la reacción, seguido por EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó con salmuera, MgSO₄, y concentró. Se purificó el material sin purificar a través de cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con EtOAc y hexanos (1:1) para producir el producto como un sólido de color amarillo claro (rendimiento del 21%). LCMS (m/z): 361,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,28 min.

10

Método 28

Síntesis de 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)-N-(3'-fluoro-4,4'-bipiridin-3-il)picolinamida



15

20 Se calentó una solución de 3-amino-N-(4-cloropiridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)picolinamida (1,0 eq.), ácido 3-fluoropiridin-4-il borónico (3,0 equivalentes), y Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,10 equivalentes) en DME / Na₂CO₃ 2 M (3:1) a 120 °C con irradiación de microondas durante 10 min. Después de enfriar, se extrajo la reacción con EtOAc, se secó la capa orgánica con Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el material sin purificar a través de HPLC en fase reversa. Se liofilizó la fracción del producto para producir 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)-N-(3'-fluoro-4,4'-bipiridin-3-il)picolinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 12%. LCMS (m/z): 404,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,92 min.

25 Se prepararon los siguientes compuestos utilizando el Método 28:

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH ⁺	LC
601		3-amino-N-(5-fluoro-3,4'-bipiridin-3'-il)-6-(2-fluorofenil) piridin-2-carboxamida	404,1	2,96
602		3-amino-6-(2-fluorofenil)-N-(4-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)piridin-2-carboxamida	387,1	2,62
603		3-amino-N-[6-amino-5-trifluorometil]-3,4'-bipiridin-3'-il]-6-(2-fluorofenil) piridin-2-carboxamida	469,1	2,90

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
604		3-amino- <i>N</i> -(6 -amino-3,4'-bipiridin-3'-il)-6 -(2-fluorofenil) piridin-2-carboxamida	401,1	2,04
605		3-amino- <i>N</i> -(2'-amino-4,4'-bipiridin-3-il)-6 -(2-fluorofenil) piridin-2-carboxamida	401,1	2,13
606		3-amino- <i>N</i> -4,4'-bipiridin-3-il-6 -(2-fluorofenil)- piridin-2-carboxamida	386,1	2,36
607		3-amino- <i>N</i> -(2',6'-difluoro-3,4'-bipiridin-3-il)-6 -(2,6 -difluorofenil) piridin-2-carboxamida	440,1	3,34
608		(6'-amino-2'-metoxi-[4,4']bi-piridinil-3-il)- amida del ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico	449,1	2,44
609		3-amino-6 -(2-fluorofenil)- <i>N</i> -(5-metoxi-3,4'-bipiridin-3'-il)piridin-2-carboxamida	416,2	2,65
610		3-amino-6 -(2-fluorofenil)- <i>N</i> -(3'-metoxi-4,4'-bipiridin-3-il)piridin-2-carboxamida	416,1	2,47
611		3-amino-6 -(2-fluorofenil)- <i>N</i> -(2-metoxi-3,4'-bipiridin-3'-il)piridin-2-carboxamida	416,1	3,07

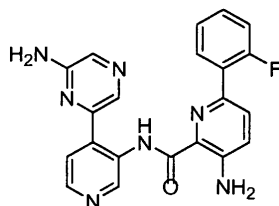
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
612		3-amino-6-(2,6-difluorofenil)-N-(2'-hidroxi-5'-metil-4,4'-bipiridin-3-il)piridin-2-carboxamida	434,0	2,22
613		3-amino-6-(2-fluorofenil)-N-(3'-metil-4,4'-bipiridin-3-il)piridin-2-carboxamida	400,1	2,31
614		3-amino-6-(2-fluorofenil)-N-(2'-hidroxi-4,4'-bipiridin-3-il)piridin-2-carboxamida	402,0	2,22
615		3-amino-N-(3'-cloro-4,4'-bipiridin-3-il)-6-(2-fluorofenil)piridin-2-carboxamida	420,1	3,02
616		3-amino-N-(3'-fluoro-4,4'-bipiridin-3-il)-6-(2-fluorofenil)piridin-2-carboxamida	404,1	2,92
617		3-amino-N-(2'-amino-4,4'-bipiridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)piridin-2-carboxamida	419,1	2,09
618		3-amino-N-(2'-ciano-4,4'-bipiridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)piridin-2-carboxamida	429,1	2,93

Método 29

5

Síntesis de 3-amino-N-(4-(6-aminopirazin-2-il)piridina-3-il)-6-(2-fluorofenil)picolinamida



Se agitó una solución de 3-amino-N-(4-cloropiridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)picolinamida (1,0 eq.), bis(pinacolato) diboro (2,0 eq.), Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,10 equivalentes), KOAc (2,0 eq.) en dioxano (0,19 M) en el microondas durante 5 min a 120 °C luego 10 min a 120 °C. Se filtró y concentró la reacción. Al producto sin purificar se le añadió 6-cloropirazin-2-amina (2,0 eq.) y más Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,10 equivalentes) en DME / Na₂CO₃ 2 M (3:1, 0,1M). Se calentó la reacción a 100 °C en el baño de aceite durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadió H₂O y EtOAc, se extrajo la capa orgánica, se secó con salmuera y Na₂SO₄, y se concentró. Se purificó la mezcla sin purificar a través de HPLC en fase reversa y se liofilizaron las fracciones puras para producir 3-amino-N-(4-(6-aminopirazin-2-il)piridina-3-il)-6-(2-fluorofenil)picolinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 19%. LCMS (m/z): 402,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,58 min.

5

10

Se prepararon los siguientes compuestos utilizando el Método 29:

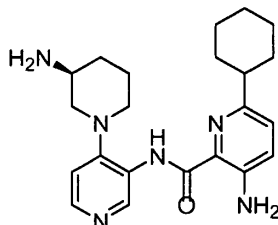
Ejemplo	Estructura	Nombre	MH ⁺	LC
619		3-amino-N-(2'-amino-6'-metil-4,4'-bipiridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-carboxamida	451,2	2,29
620		6'-amino-2'-etil-[4,4']bipiridinil-3-il)-amida del ácido 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)-piridin-2-carboxílico	447,1	2,34
621		3-amino-N-[2'-cloro-6'-(trifluoro metil)-4,4'-bipiridin-3-il]-6-(2,6-difluorofenil)piridin-2-carboxamida	506,1	3,75
622		(6-amino-4-metoxi-[2,4']bipiridinil-3-il)-amida del ácido 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)-piridin-2-carboxílico	449,1	2,46
623		3-amino-N-(2'-amino-6'-metil-4,4'-bipiridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)piridin-2-carboxamida	433,1	2,28
624		3-amino-N-(2'-amino-6'-metil-4,4'-bipiridin-3-il)-6-(2-fluorofenil)piridin-2-carboxamida	2,0	2,22
625		3-amino-N-[4-(6-amino-pirazin-2-il)piridin-3-il]-6-(2-fluorofenil)piridin-2-carboxamida	402,1	2,58

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
626		3-amino- <i>N</i> -[4-(2-amino-6-metil pirimidin-4-il)- piridin-3-il] -6 -(2-fluorofenil)piridin-2-carboxamida	416,1	2,62
627		3-amino- <i>N</i> -[4-(2,6 -diaminopirimidin-4-il)piridin-3-il] -6 -(2-fluorofenil) piridin-2-carboxamida	417,0	2,13
628		3-amino- <i>N</i> -[4-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-il] -6 -(2,6 -difluoro fenil) piridin-2-carboxamida	420,1	2,51
629		3-amino- <i>N</i> -[4-(6 -aminopirimidin-4-il)piridin-3-il] -6 -(2,6 -difluoro fenil) piridin-2-carboxamida	420,1	2,56
630		3-amino- <i>N</i> -(2-amino-3,4'-bipiridin-3'-il)-6 -(2,6 - difluorofenil) piridin-2-carboxamida	419,1	2,12

5 Método 30

Síntesis de (s)-3-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridina-3-il)-6 -ciclohexilpicolinamida



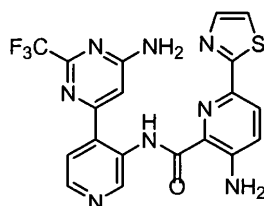
10

Se calentó una solución de (S)-tert-butyl 1-(3-(3-amino-6-bromo-picolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (1,0 eq.), bromuro de ciclohexilzinc (solución 0,5 M en THF, 3,0 eq.), Pd₂(dba)₃ (0,1 equivalentes), y P(2-furilo)₃ (0,2 equivalentes) a 65 °C durante 18 h. Se añadieron dos equivalentes más del reactivo bromuro de zinc si no se hubiera completado la reacción después de 18 h. Se enfrió la mezcla a rt y se concentró para producir el material sin purificar. Se agitó luego la mezcla sin purificar en DCM/TFA (25%) hasta reacción completa. Se concentró la reacción hasta sequedad y se purificó a través de HPLC en fase reversa. Se liofilizaron las fracciones puras para producir el producto de la sal del TFA (40%). LCMS (m/z): 395,3 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,34min.

15

Síntesis de 3-amino-N-(4-(6-amino-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piridin-3-il)-6 -(tiazol-2-il)picolinamida

20



5 Siguiendo el método 30, se colocó en un microondas una solución de tert-butil 6 -(3-(3-amino-6 -
bromopicolinamido)piridina-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilcarbamato (1,0 eq.), bromuro 2-tiazolil-zinc (3,5
equivalentes), y Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,10 equivalentes) en THF a 100 °C durante 15 min. Se concentró la reacción a
sequedad al vacío, luego se agitó en DCM/TFA (25%) durante dos horas. Después de concentración y purificación a
través de HPLC en fase reversa, se obtuvo 3-amino-N-(4-(6 -amino-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piridin-3-il)-6 -
10 (tiazol-2-il)picolinamida como la sal del TFA con un rendimiento del 48%. LCMS (m/z): 459,1 (MH⁺); tiempo de
retención por LC = 2,46 min.

Los siguientes compuestos fueron preparados también utilizando el Método 30:

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
631		N-{4-[(3S)-3-amino-piperidin-1-il]piridin-3-il}-6-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carboxamida	381,1	1,54
632		3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]piridin-3-il}-6-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carboxamida	396,1	1,56
633		[4-(6-amino-2-trifluoro metil-pirimidin-4-il)piridin-3-il]-amida del ácido 3-amino-6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico	457,9	3,44
634		(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida del ácido 3-amino-6-(1-etil-propil)piridin-2-carboxílico	383,2	2,44
635		6-Ciclohexil-piridin-2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	380,2	2,24
636		(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida del ácido 3-amino-6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico	395,3	2,34

(continuación)

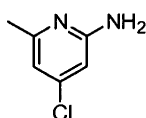
Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
637		3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il] piridin-3-il}-6 -metilpiridin-2-carboxamida	327,1	1,38
638		3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il] piridin-3-il}-6 -ciclopropil- piridin-2-carboxamida	353,1	1,70
639		3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il] piridin-3-il}-6 -etilpiridin-2-carboxamida	341,1	1,59
640		3-amino-N-[2'-amino-6'-(trifluoro metil)-4,4'- bipiridin-3-il] -6 -(1,3-tiazol-2-il)piridin-2- carboxamida	458,1	2,59
641		3-amino-N-(2'-amino-6'-metil-4,4'- bipiridin-3- il)-6 -(1,3-tiazol-2-il) piridin-2-carboxamida	404,1	1,79
642		3-amino-N-[4-[6 -amino-2- (trifluoro metil) pirimidin-4-il]piridin-3-il]-6 -(1,3-tiazol-2-il) piridin-2-carboxamida	459,1	2,46
643		3-amino-N-[4-(6 -amino-2- metil pirimidin-4-il) piridin-3-il] -6 -(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carboxamida	405,0	1,74
644		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil -3'-il)- amida del ácido 3-amino-6 -ciclopentil- piridin-2-carboxílico	381,3	2,13
645		(3-amino-3,4,5,6 -tetrahidro- 2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 6 -adamantan-1-il-3-aminopiridin-2-carboxílico	447,2	2,70

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
646		(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida del ácido 3-amino-6-biciclo[2.2.1]hept-2-il-piridin-2-carboxílico	407,2	2,37
647		N-{4-[6-amino-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-6-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carboxamida	444,1	2,67

Síntesis de 4-cloro-6-metilpiridin-2-amina

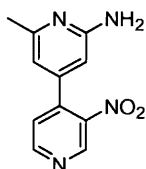
5



A una solución acuosa al 10% de dioxano (0,1 M) se le añadió 4,6-dicloropiridin-2-amina (1,0 eq.), trimetilboroxina (1,5 equivalentes), Pd(PPh₃)₄ (0,10 equivalentes) y K₂CO₃ (3,0 equivalentes). Se calentó la solución en un baño de aceite a 120 °C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente (no se consumió todo el material de partida), se extrajo con EtOAc, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. Se purificó el material sin purificar a través de cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con 5% de MeOH/DCM para producir un sólido blancuzco con un rendimiento del 23%. LCMS (m/z): 143 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,11 min.

10

15 Síntesis de 6-metil-3'-nitro-4,4'-bipiridin-2-amina

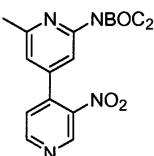


A una solución de 4-cloro-6-metilpiridin-2-amina (1,0 eq.) en dioxano se le añadió bis(pinacolato)diboro (2,0 eq.), Pd₂(dba)₃ (0,05 equivalentes), PCy₃ (0,075 equivalentes), y KOAc (3,0 equivalentes). Se calentó la reacción durante 3 h a 110 °C, luego se filtró, y concentró. Se secó el material sin purificar al vacío, luego se disolvió en DME / Na₂CO₃ 2 M (3:1), se le añadió 4-cloro-3-nitropiridina (2,0 eq.), seguido por Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,1 equivalentes). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 1 h, luego se añadieron EtOAc y H₂O, se removió la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. La purificación a través de cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con EtOAc produjo 6-metil-3'-nitro-4,4'-bipiridin-2-amina con un rendimiento del 35%. LCMS (m/z): 231,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,47 min.

20

25

Síntesis de 6-etil-N,N-di-BOC-3'-nitro-4,4'-bipiridin-2-amina

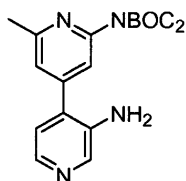


30

A una solución de 6-metil-3'-nitro-4,4'-bipiridin-2-amina en THF (0,09M) se le añadió BOC₂O (2,2 equivalentes), Et₃N (2,5 equivalentes), y DMAP (cat.). Después de 5 h, se concentró la solución y se filtró a través de un tapón de SiO₂ eluyendo con EtOAc para producir 6-etil-N,N-di-BOC-3'-nitro-4,4'-bipiridin-2-amina con un rendimiento > 95%. LCMS (m/z): 431,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,29 min.

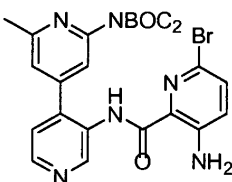
35

Síntesis de 6-etil-N₂,N₂-di-BOC-4,4'-bipiridin-2,3'-diamina



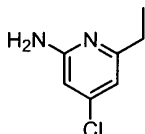
5 A una solución de 6 -metil-N,N-di-BOC-3'-nitro-4,4'-bipiridin-2-amina en EtOH/EtOAc (1:1, 0,2M) se le añadió Pd/C (10 % en peso) y se agitó la reacción bajo un balón de H₂ durante 18 h. Se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc y se concentró el filtrado para producir 6 -etil-N₂,N₂-di-BOC-4,4'-bipiridin-2,3'-diamina con un rendimiento > 95%. LCMS (m/z): 401,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,81 min.

Síntesis de 3-amino-6 -bromo-N-(2'-(di-BOC-amino)-6'-metil-4,4'-bipiridin-3-il)picolinamida



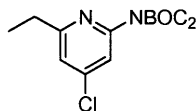
10 Se siguió el Método 27 utilizando 6 -metil-N₂,N₂-di-BOC-4,4'-bipiridin-2,3'-diamina (1,0 eq.), ácido 3-amino-6 -bromopicolínico (1,0 eq.), EDC (1,0 eq.), HOAt (1,0 eq.) en NMP (0,48 M) para producir 3-amino-6 -bromo-N-(2'-(di-BOC-amino)-6'-metil-4,4'-bipiridin-3-il)picolinamida (35%). LCMS (m/z): 599,1/601,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,69 min.

Síntesis de 4-cloro-6 -etilpiridin-2-amina



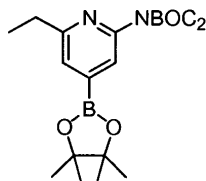
20 A una solución de 4,6 -dicloropiridin-2-amina (1,0 eq.) en THF (0,1 M) se le añadió Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,1M), K₂CO₃ (3,0 equivalentes), y Et₂Zn (1,2 equivalentes). Se calentó la reacción a 70 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se le añadió NH₄Cl (sat.), se extrajo la mezcla con EtOAc, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. Se purificó el material sin purificar a través de cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH (2%) para producir 4-cloro-6 -etilpiridin-2-amina con un rendimiento del 33%. LCMS (m/z): 157,1 (MH⁺).

Síntesis de 4-cloro-6 -etil-N,N-di-BOC- piridin-2-amina



30 Se siguió el Método 24 utilizando 4-cloro-6 -etilpiridin-2-amina (1,0 eq.), BOC₂O (2,0 eq.), y DMAP (cat.) en DCM para producir 4-cloro-6 -etil-N,N-di-BOC- piridin-2-amina (rendimiento del 27%). LCMS (m/z): 357,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,11 min.

35 Síntesis de 6 -etil-N,N-di-BOC-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

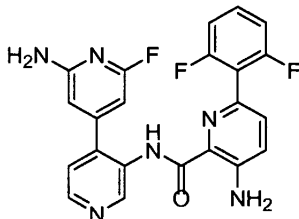


40 Se desgasificó una solución de 4-cloro-6 -etil-N,N-di-BOC- piridin-2-amina (1,0 eq.), bis(pinacolato)diboro (2,0 eq.), Pd₂(dba)₃ (0,05 equivalentes), PCy₃ (0,075 equivalentes), KOAc (2,0 eq.) en dioxano (0,19 M) burbujeando nitrógeno a través suyo durante 10 min en un matraz de fondo redondo. Se calentó el matraz a 90 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de carbón activado y Celite y se lavó con EtOAc. Después de la

concentración del filtrado, se obtuvo 6 -etil-N,N-di-BOC-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina espesa sin purificar de color marrón oscuro. LCMS (m/z): 367,1 (MH⁺ para el correspondiente ácido borónico).

Síntesis de 3-amino-N-(2'-amino-6'-fluoro-4,4'-bipiridin-3-il)-6 -(2,6 -difluorofenil)picolinamida

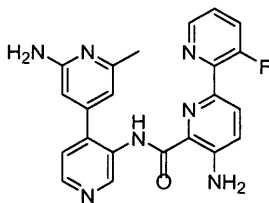
5



Se calentó una solución de 3-amino-N-(2',6'-difluoro-4,4'-bipiridin-3-il)-6 -(2,6 -difluorofenil)picolinamida (1,0 eq.) en NMP y NH₄OH (2:3, 0,05 M) en el microondas a 120 °C durante 8 min. Se purificó directamente la mezcla a través de HPLC en fase reversa para producir 3-amino-N-(2'-amino-6'-fluoro-4,4'-bipiridin-3-il)-6 -(2,6 -difluorofenil)picolinamida como la sal del TFA. LCMS (m/z): 437,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,79 min.

10

Síntesis de 5-amino-N-(2'-amino-6'-metil-4,4'-bipiridin-3-il)-3'-fluoro-2,2'-bipiridina-6 -carboxamida



15

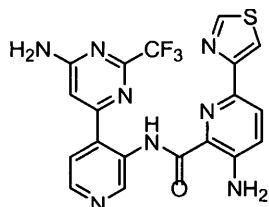
A una solución de dioxano desgasificado (0,03M) se le añadió 3-amino-6 -bromo-N-(2'-(di-BOC-amino)-6'-metil-4,4'-bipiridin-3-il)picolinamida (1,0 eq.), bis(pinacolato)diboro (2,0 eq.), Pd₂(dba)₃ (0,05 equivalentes), PCy₃ (0,075 equivalentes), y KOAc (3,0 equivalentes). Se calentó la solución a 90 °C durante 16 h hasta que todo el material de partida se hubiera consumido. Se filtró la reacción y se concentró el filtrado. Se secó el producto sin purificar al vacío, luego se disolvió en DME / Na₂CO₃ 2 M (3:1, 0,05 M), seguido por la adición de 2-bromo-3-fluoropiridina (2,0 eq.) y Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,10 equivalentes). Se calentó la reacción a 100 °C en un baño de aceite hasta el consumo del éster borónico. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadió H₂O y EtOAc, se lavó la fase orgánica con salmuera, luego se secó con Na₂SO₄, y se concentró. Se purificó el material sin purificar a través de cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con EtOAc y hexanos (1:1) y se concentró el producto sin purificar y se agitó en DCM/TFA (25%) hasta completar la desprotección. Se concentró la reacción hasta sequedad y se purificó a través de HPLC en fase reversa para producir 5-amino-N-(2'-amino-6'-metil-4,4'-bipiridin-3-il)-3'-fluoro-2,2'-bipiridina-6 -carboxamida. LCMS (m/z): 416,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,77 min.

20

25

30 Método 31

Síntesis de 3-amino-N-(4-(6 -amino-2-(trifluorometil)- pirimidin-4-il)piridin-3-il)-6 -(tiazol-4-yl)picolinamida



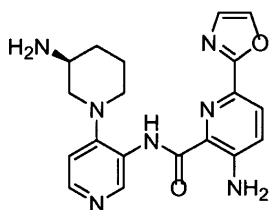
35

Se introdujo en un microondas una solución de tert-butil 6 -(3-(3-amino-6 -bromopicolinamido)piridina-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilcarbamato (1,0 eq.), 4-(tributilstannyl)tiazol (3,0 equivalentes), y Pd(PPh₃)₄ (0,10 equivalentes) en dioxano (0,10 M) a 120 °C durante 10 min. Se purificó luego la reacción directamente a través de HPLC en fase reversa y se liofilizó. Se agitó luego el producto en DCM/TFA (25%) hasta completarla desprotección, concentrada y se purificó a través de HPLC en fase reversa y liofilizó para producir 3-amino-N-(4-(6 -amino-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piridin-3-il)-6 -(tiazol-4-il)-picolinamida con un rendimiento del 14% como la sal del TFA. LCMS (m/z): 459,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,49 min.

40

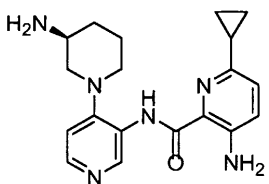
45

Síntesis de (S)-3-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6 -(oxazol-2-il)picolinamida



5 Se siguió el Método 31 utilizando (S)-tert-butil 1-(3-(3-amino-6 -bromopicolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (1,0 eq.), 2-(tributil-estanol)oxazol (3,0 equivalentes), y Pd(PPh₃)₄ (0,10 equivalentes) en dioxano produciendo (S)-3-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6 -(oxazol-2-il)picolinamida con un rendimiento del 55% como la sal del TFA. LCMS (m/z): 380,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,55 min.

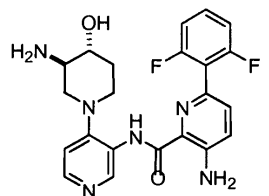
Síntesis de (S)-3-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6 -ciclopropilpicolinamida



10 Se siguió el Método 31 utilizando (S)-tert-butil 1-(3-(3-amino-6 -bromopicolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (1,0 eq.), 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,0 equivalentes), y Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,10 equivalentes) a 140 °C durante 10 min produciendo (S)-3-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6 -ciclopropilpicolinamida con un rendimiento del 8%. LCMS (m/z): 353,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,59 min.

Método 32

20 Síntesis de 3-amino-N-(4-((3R,4R)-3 -amino-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6 -(2,6 -difluorofenil)picolinamida



25 Se acoplaron el ácido 3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)picolínico y tert-butil (3R,4R)-1-(3-aminopiperidin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato siguiendo el Método 11 (Ejemplo 249), para producir tert-butil (3R,4R)-1-(3-(3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)picolinamido)piridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato después de purificación con HPLC. Alternativamente, se podría obtener tert-butil (3R,4R)-1-(3-(3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)picolinamido)piridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililoxi)-piperidin-3-ilcarbamato partiendo de tert-butil (3R,4R)-1-(3-(3-amino-6 -bromopicolinamido)piridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato y ácido 2,6 difluorofenilborónico siguiendo el procedimiento de Suzuki expuesto en el Método 14. La desprotección con TBDMS

30 de tert-butil (3R,4R)-1-(3-(3-amino-6 -(2,6 -difluorofenil)picolinamido)piridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato se llevó a cabo con HCl 6 N, THF, metanol (1:2:1) a temperatura ambiente durante 2 h. Después se removieron los materiales volátiles, se agitó el material sin purificar en TFA al 30% en diclorometano durante 2 horas. Después de remover los materiales volátiles al vacío, purificación y liofilización se obtuvo 3-amino-N-(4-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxi-piperidin-1-il)piridin-3-il)-6 -(2,6 -difluorofenil)picolinamida. HPLC. LCMS (m/z): 441,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,03 min.

Se elaboraron los siguientes compuestos utilizando el método 32:

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
651		3-Amino-6-(2-fluoro-5-isopropilcarbamoi lfenil)- piridine-2-carboxílico acid (3- hidroxi-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] biperidinil-3'-il)- amida	493,2	2,46
652		3-Amino-6 -(2,6 -difluoro-3- isopropoxi fenil)- piridine-2-carboxílico acid (3- hidroxi-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] biperidinil- 3'-il)- amida	484,3	2,94
653		3-Amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2- carboxílico acid (3-hidroxi-3,4,5,6 - tetrahidro- 2H- [1,4']biperidinil-3'-il)- amida	426,2	2,66
654		3-Amino-6 -(5-chloro-2-fluoro-4-metilfenil)- piridine-2-carboxílico acid (3- hidroxi- 3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] biperidinil- 3'- il)-amid	456,1	3,15
655		3-Amino-6 -(3-chloro-2- fluorofenil) - piridin-2-carboxílico acid (3-hidroxi- 3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] biperidinil-3'-il)- amida	442,1	2,96
656		3-Amino-6 -(2-fluoro-5- fenilcarbamoi lfenil)- piridine-2-carboxílico acid (3- hidroxi-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] biperidinil- 3'-il)- amida	527,2	2,88
657		3-Amino-6 -(5-dimetilcarbamoi l-2- fluorofenil)- piridine-2-carboxílico acid (3- hidroxi-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4'] biperidinil-3'-il)- amida	479,2	2,27

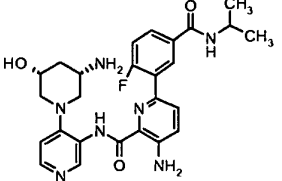
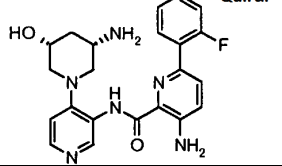
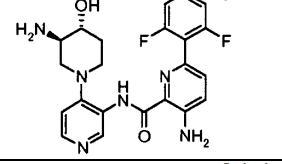
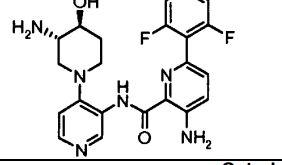
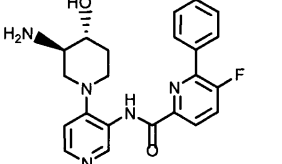
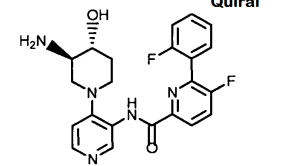
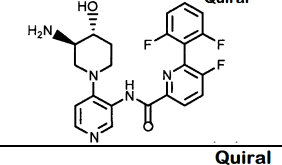
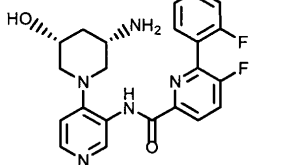
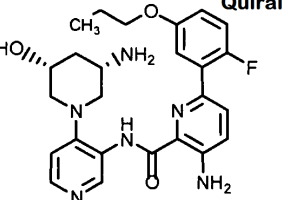
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
658		3-Amino-6-(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico acid (3-hidroxi-3,4,5,6 - tetrahidro- 2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	426,2	2,63
659		3-Amino-6 -(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico acid (3-hidroxi-3,4,5,6 - tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	408,2	2,66
660		3-Amino-6 -(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico acid (3-hidroxi-3,4,5,6 - tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	408,2	2,65
661		3-Amino-6 -(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico acid (3-hidroxi-3,4,5,6 - tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	408,2	2,64
664		3-Amino-6 -(2,6 -difluoro-3-isopropoxi fenil)- 5-fluoro- piridin-2-carboxílico acid (3-amino-4-hidroxi-3,4,5,6 -tetra-hidro- 2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	517,2	2,48
665		3-Amino-6 -(2,6 -difluoro-3-isopropoxi fenil)- piridine-2-carboxílico acid (3-amino-4-hidroxi-3,4,5,6 -tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	499,2	2,38
666		3-Amino-6 -(2,6 -difluoro-3-isopropoxi fenil)- 5-fluoro- piridin-2-carboxílico acid (4-amino-3-hidroxi-3,4,5,6 -tetra-hidro- 2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	517,2	2,47

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
667		3-Amino-6-(2,6-difluoro-3-isopropoxyfenil)-piridina-2-carboxílico acid (4-amino-3-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	499,2	2,36
668		3-Amino-6-(2-fluoro-5-isopropil carbamoil fenil)-piridina-2-carboxílico acid (4-amino-3-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	508,3	1,96
669		3-Amino-6-tiazol-2-il-piridina-2-carboxílico acid (3-amino-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	412,1	1,48
671		3-Amino-6-(2-fluoro-5-isopropilcarbamoil fenil)-piridina-2-carboxílico acid (3-amino-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	508,3	2,00
672		3-Amino-6-(2,6-difluorofenil)-piridina-2-carboxílico acid (3-amino-5-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	441,2	1,89
674		3-Amino-6-(2-fluoro-fenil)-piridina-2-carboxílico acid (3-amino-3-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	421,2	2,13
675		3-Amino-6-(2-fluoro-5-isopropilcarbamoil fenil)-piridina-2-carboxílico acid (3-amino-3-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	506,2	2,08

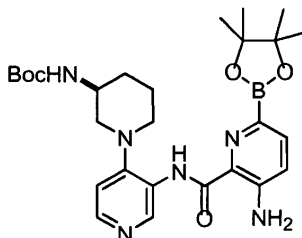
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
677		3-Amino-6 -(2-fluoro-5-isopropilcarbamoil fenil)- piridine-2-carboxílico acid (3-amino-5-hidroxi-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] biperidiniil-3'-il)- amida	508,1	1,89
678		3-Amino-6 -(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico acid (5-amino-3-hidroxi-3,4,5,6 - tetra-hidro-2H- [1,4']biperidiniil-3'-il)- amida	423,2	1,87
679		3-Amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico acid (3-amino-4-hidroxi-3,4,5,6 - tetra-hidro-2H- [1,4']bi- piridiniil-3'-il)- amida	441,2	2,04
680		3-Amino-6 -(2,6 -difluorofenil)- piridin-2-carboxílico acid (3-amino-4-hidroxi-3,4,5,6 - tetra-hidro-2H- [1,4']bi- piridiniil-3'-il)- amida	441,2	2,04
681		5-Fluoro-6 -fenil- piridin-2-carboxílico acid (3-amino-4-hidroxi-3,4,5,6 -tetra-hidro -2H- [1,4']biperidiniil-3'-il)- amida	408,1	1,99
682		5-Fluoro-6-(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico acid (3-amino-4-hidroxi-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']biperidiniil-3'-il)- amida	426,1	2,01
683		6-(2,6 -Difluoro-fenil)-5-fluoro- piridin-2-carboxílico acid (3-amino-4-hidroxi-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bi- piridiniil-3'-il)- amida	444,1	1,99
684		5-Fluoro-6-(2-fluoro-fenil)- piridin-2-carboxílico acid (5-amino-3-hidroxi-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']biperidiniil-3'-il)- amida	426,1	1,89
685		3-Amino-6-(2-fluoro-5-propoxifenil)- piridine-2-carboxílico acid (5-amino-3-hidroxi-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] biperidiniil- 3'-il)- amida	481,1	2,39

Método 33

Síntesis de (S)-tert-butil 1-(3-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato

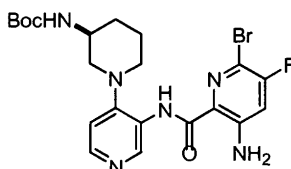
5



Se desgasificó una solución de (S)-tert-butil 1-(3-(3-amino-6-bromo-picolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (1,0 eq.), bis(pinacolato)diboro (2,0 eq.), KOAc (3 equivalentes), trisciclohexilfosfina (0,075 eq.) en dioxano (0,16 M) por medio del burbujeo de argón a través de la misma durante 10 min después de los cuales se le añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,05 eq.). Se selló el recipiente de vidrio y se calentó a 90 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con EtOAc y se concentró para producir un producto espeso sin purificar de color marrón oscuro que se utilizó tal cual. LCMS (m/z): 457,2 (MH^+ para el correspondiente ácido borónico).

10

15 Síntesis de (S)-tert-butil 1-(3-(3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato

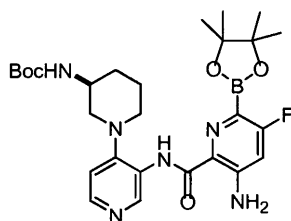


20 Siguiendo el Método 11 del Ejemplo 305, se hicieron reaccionar (+/-)-tert-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)-4-fluoropiperidin-3-ilcarbamato y el ácido 3-amino-6-bromo-5-fluoro-picolínico produciendo (S)-tert-butil 1-(3-(3-amino-6-bromo-5-fluoro-picolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (40%). LCMS (m/z): 509,0 (MH^+), tiempo de retención por LC = 3,04 min.

20

25 Síntesis de (S)-tert-butil 1-(3-(3-amino-5-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato

25

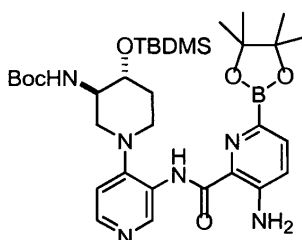


30 Partiendo con (S)-tert-butil 1-(3-(3-amino-6-bromo-5-fluoro-picolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato, se siguió el Método 33 produciendo (S)-tert-butil 1-(3-(3-amino-5-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato. LCMS (m/z): 475,2 (MH^+ para el correspondiente ácido borónico); tiempo de retención por LC = 2,16 min.

30

35 Síntesis de tert-butil (3R,4R)-1-(3-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)piridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsiloxi)piperidin-3-ilcarbamato

35

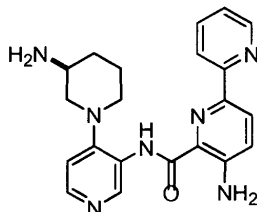


Partiendo con tert-butil (3R,4R)-1-(3-(3-amino-6 -bromo-picolinamido)- piridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsiloxi)piperidin-3-ilcarbamato, se siguió el Método 33 produciendo tert-butil (3R,4R)-1-(3-(3-amino-6 -(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)piridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsiloxi)piperidin-3-ilcarbamato. LCMS (m/z): 587,3 (MH⁺ para el correspondiente ácido borónico).

5

Método 34

Síntesis de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)- piridin-3-il)-2,2'-bipiridina-6 -carboxamida



10

Se calentó una solución de (S)-tert-butil 1-(3-(3-amino-6 -(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (1,0 eq.), 2-bromopiridina (1,0 eq.) y Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,10 equivalentes) en proporción 3:1 de dimetoxietano / Na₂CO₃ 2 M en el microondas a 110°C durante 15 minutos. Se separó la capa orgánica, se removieron los volátiles al vacío y se purificó el material sin purificar por medio de HPLC en fase reversa para producir el producto N-Boc después de liofilización. Se removió el grupo Boc por medio de tratamiento con 25% de TFA/CH₂Cl₂ durante 2 horas. Después de la remoción de los volátiles al vacío, purificación por medio de HPLC en fase reversa y liofilización se obtuvo (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)- piridin-3-il)-2,2'-bipiridina-6 -carboxamida (12%). La base libre y el clorhidrato se pueden obtener como se describe en el Método 9 (Ejemplo 115). HPLC. LCMS (m/z): 390,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,11 min. Sal clorhidrato, RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10.46 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.61 - 8.65 (m, 1H), 8.44 - 8.47 (m, 1H), 8.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.90 - 8.05 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 - 7.33 (m, 3H), 2.75 - 3.60 (m, 5H), 1.20 - 1.95 (m, 4H).

15

20

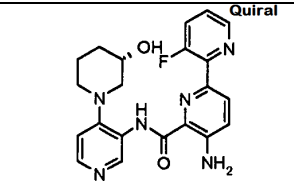
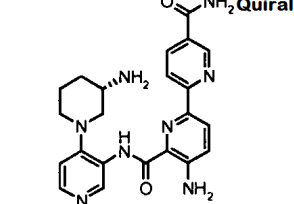
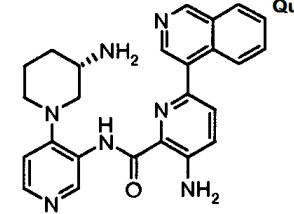
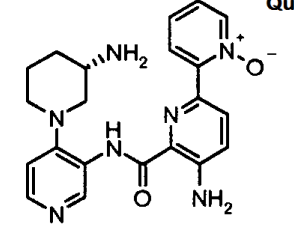
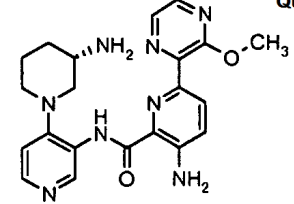
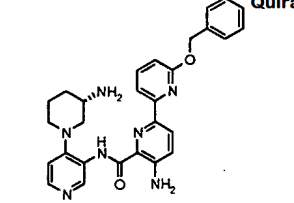
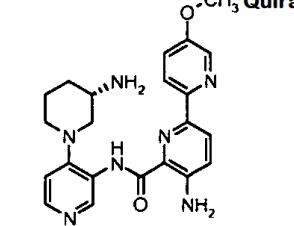
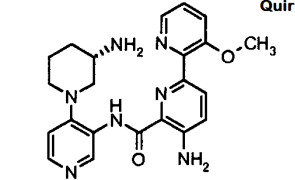
25

Para los compuestos preparados utilizando el Método 34 que contenían funciones hidroxilo, se removieron los grupos de protección sililo antes de la remoción de Boc como se describe en el Método 32.

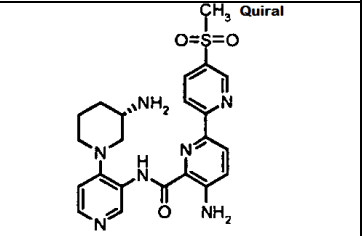
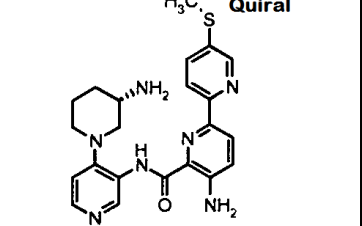
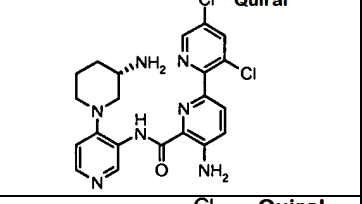
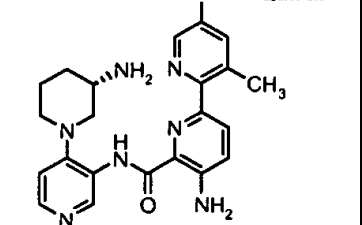
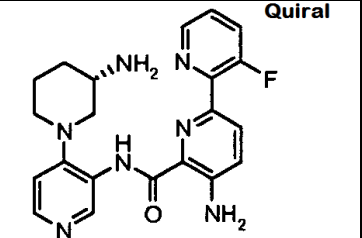
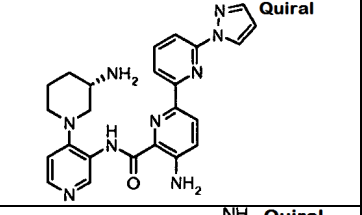
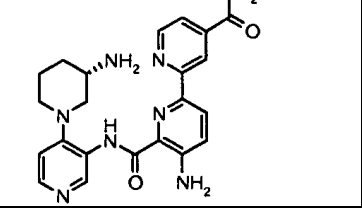
Se prepararon los siguientes compuestos utilizando el Método 34:

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
686		3-Amino-6 -(4-ciano-2-fluorofenil) - piridin-2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida	432,2	2,15
687		3-Amino-6 -[2-fluoro-5-(3-metil-but-1-enil)-fenil] - piridin-2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	475,2	2,83
688		3-Amino-6 -tiazol-5-il- piridin-2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	396,1	1,52
689		3-Amino-6 -[2,6 -difluoro-3-(isopropil-metilcarbamoi)-fenil] - piridina- 2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6 -tetra- hidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	524,3	2,28

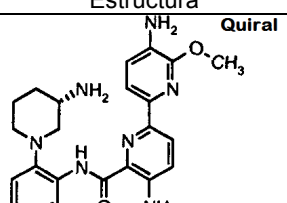
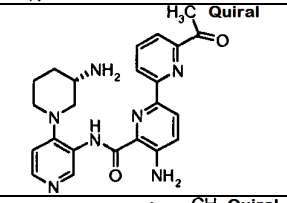
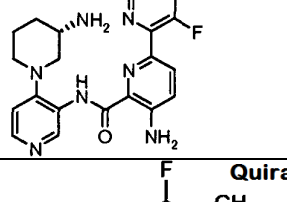
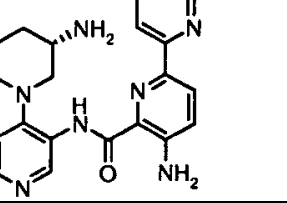
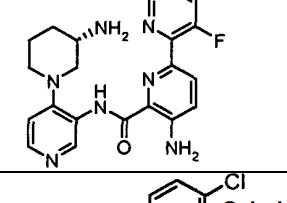
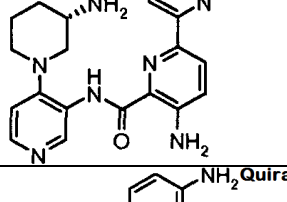
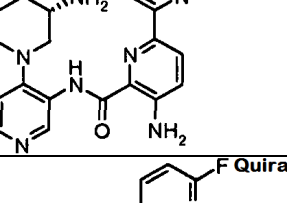
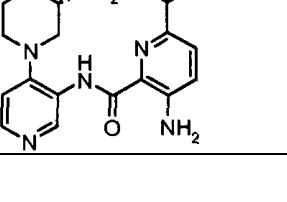
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
690		5-Amino-3'-fluoro-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	409,2	1,72
691		5'-Amino-[2,2']bipiridinil-5,6'-dicarboxílico acid 5- amide 6'-[(3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida]	433,2	1,30
692		3-Amino-6-isoquinolin-4-il-piridin-2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	440,2	1,53
693		5-Amino-1'-oxi-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	406,2	1,37
694		3-Amino-6-(3-metoxi-pirazin-2-il)-piridin-2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	421,2	1,77
695		5-Amino-6'-benziloxi-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	496,3	2,77
696		5-Amino-5'-metoxi-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	420,2	1,38
697		5-Amino-3'-metoxi-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	420,2	1,29

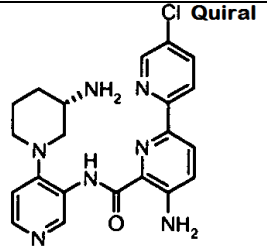
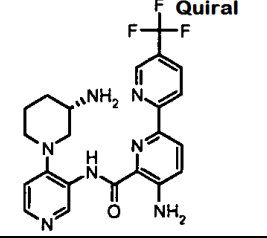
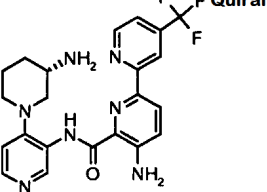
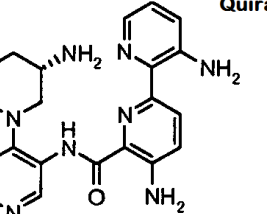
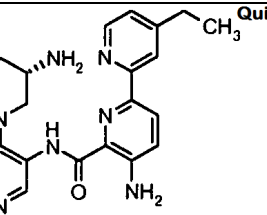
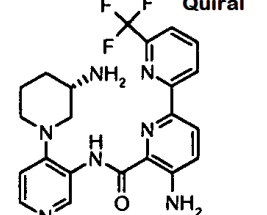
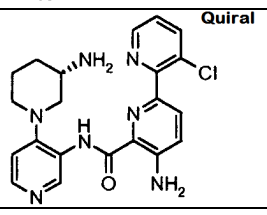
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
698		5-Amino-5'-metanesulfonyl-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	468,2	1,70
699		5-Amino-5'-metilsulfanyl-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	436,2	1,54
700		5-Amino-3',5'-dichloro-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	458,1	2,17
701		5-Amino-5'-chloro-3'-metil-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	438,2	1,92
702		5-Amino-3'-fluoro-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	408,2	1,65
703		5-Amino-6'-pirazol-1-il-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	456,2	2,21
704		5'-Amino-[2,2']bipiridinil-4,6'-dicarboxílico acid 4-amide 6'-[(3-amino-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida]	433,2	1,28

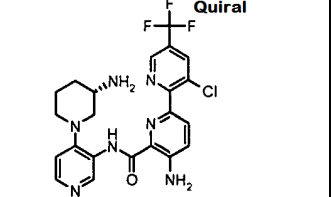
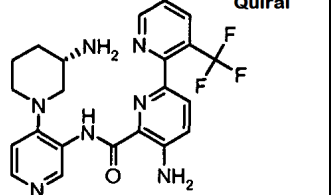
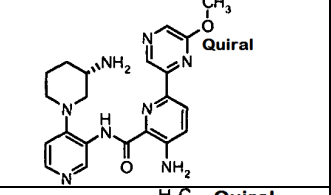
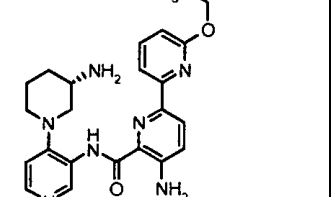
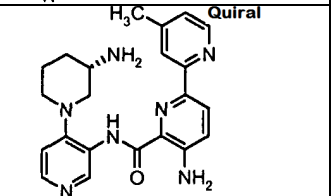
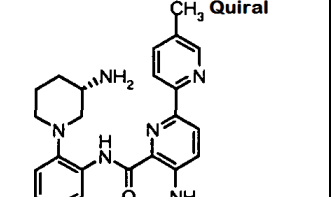
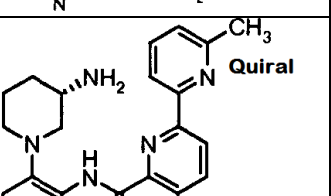
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
705		5,5'-Diamino-6'-metoxi-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	435,2	1,70
706		6'-Acetil-5-amino-[2,2']bi-piridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,4'] bipiridinil-3'-il)- amida	432,2	2,06
707		5-Amino-3'-fluoro-4'-metil-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	422,2	1,48
708		5-Amino-5'-fluoro-6'-metil-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	422,2	1,75
709		5-Amino-3'-fluoro-6'-metil-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	422,2	1,49
710		5-Amino-6'-chloro-[2,2']bi-piridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amide	424,2	2,06
711		5,6'-Diamino-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,4']bi-piridinil-3'-il)- amida	405,2	1,29
712		5-Amino-6'-fluoro-[2,2']bi-piridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	408,2	1,89

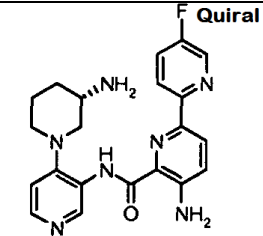
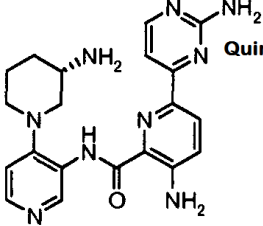
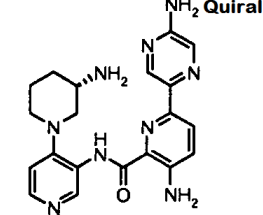
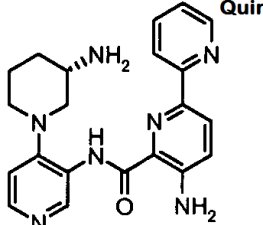
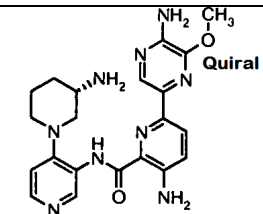
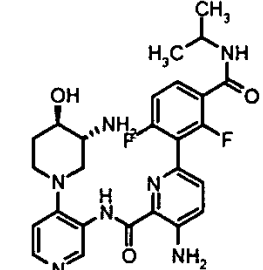
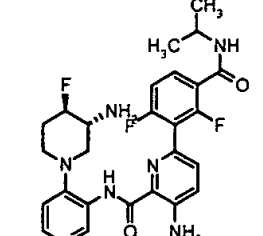
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
713		5-Amino-5'-chloro-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	424,2	1,85
714		5-Amino-5'-trifluorometil-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	458,2	2,15
715		5-Amino-4'-trifluorometil-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	458,2	2,08
716		5,3'-Diamino-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	405,2	1,07
717		5-Amino-4'-etil-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	418,2	1,44
718		5-Amino-6'-trifluorometil-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	458,2	2,40
719		5-Amino-3'-chloro-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	424,1	1,81

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
720		5-Amino-3'-chloro-5'-trifluorometil-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bi-piridinil-3'-il)-amida	492,2	2,29
721		5-Amino-3'-trifluorometil-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	458,2	1,94
722		3-Amino-6-(6-metoxi-pirazin-2-il)-piridin-2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	421,2	1,93
723		5-Amino-6'-etoxy-[2,2']bi-piridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	434,2	2,05
724		5-Amino-4'-metil-[2,2']bi-piridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	404,2	1,26
725		5-Amino-5'-metil-[2,2']bi-piridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	404,2	1,25
726		5-Amino-6'-metil-[2,2']bi-piridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	404,2	1,14

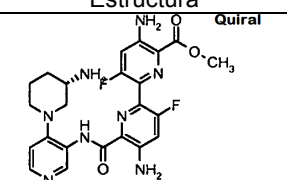
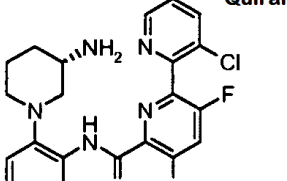
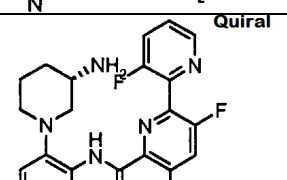
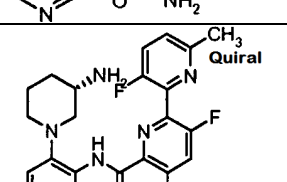
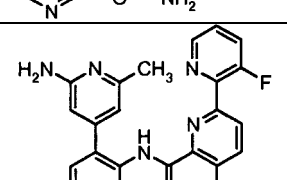
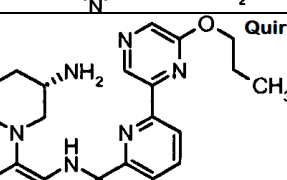
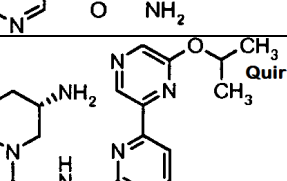
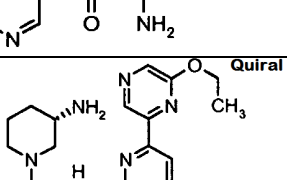
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
727		5-Amino-5'-fluoro-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	408,2	1,64
728		3-Amino-6-(2-amino-pirimidin-4-il)-piridin-2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	406,1	1,17
729		3-Amino-6-(5-amino-pirazin-2-il)-piridin-2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	406,1	1,37
730		5-Amino-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	390,2	1,11
731		3-Amino-6-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-piridin-2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	436,2	1,50
732		3-Amino-6-(2,6-difluoro-3-isopropilcarbamoilfenil)-piridine-2-carboxílico acid (3-amino-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	526,3	1,91
733		3-Amino-6-(2,6-difluoro-3-isopropilcarbamoilfenil)-piridine-2-carboxílico acid (3-amino-4-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	528,3	2,02

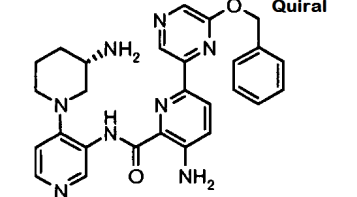
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
734		5-Amino-3'-fluoro-[2,2']bi- piridinil-6- -carboxílico acid (4-amino-3-hidroxi- 3,4,5,6 -tetra-hidro- 2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	424,2	1,25
735		5-Amino-3'-fluoro-[2,2']bi- piridinil-6- -carboxílico acid (3-amino-4-hidroxi- 3,4,5,6 -tetra-hidro- 2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	424,2	1,37
736		3-Amino-6 -(2,6 -difluoro-3- isopropilcarbamoilfenil)- 5-fluoro- piridin-2-carboxílico acid (3- amino-3,4,5,6 -tetra-hidro-2H- [1,4']bipiridinil-3'- il)- amida	528,2	2,13
737		5-Amino-3,3'-difluoro-4'-metil- [2,2']bipiridinil-6- carboxílico acid (3- amino-3,4,5,6 -tetra-hidro- 2H- [1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida	440,2	1,88
738		3-Amino-5-fluoro-6 -(6 -propoxi- pirazin-2- il)- piridin-2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6 - tetra-hidro- 2H- [1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida	467,2	2,34
739		3-Amino-5-fluoro-6 -(6 -isopropoxi- pirazin-2- il)- piridin-2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6 - tetra-hidro- 2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	467,2	2,31
740		3-Amino-6 -(6 -etoxi- pirazin-2-il)-5- fluoropiridine-2-carboxílico acid (3- amino-3,4,5,6 - tetra-hidro-2H- [1,4']bi- piridinil-3'-il)- amida	453,2	2,11
741		3-Amino-5-fluoro-6 -(6 -isobutoxi- pirazin-2- il)- piridin-2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6 -tetra-hidro- 2H- [1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	481,2	2,53

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
742		5,5'-Diamino-6'-(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-ilcarbamoil)-3,3'-difluoro-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid metil ester	499,2	1,86
743		5-Amino-3'-chloro-3-fluoro-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	442,2	1,96
744		5-Amino-3,3'-difluoro-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	426,2	1,75
745		5-Amino-3,3'-difluoro-6'-metil-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	440,2	1,82
746		5-Amino-3'-fluoro-[2,2']bipiridinil-6-carboxílico acid (2'-amino-6'-metil-[4,4']bipiridinil-3-il)- amida	416,2	1,77
747		3-Amino-6-(6-propoxi-pirazin-2-il)-piridin-2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	449,2	2,34
748		3-Amino-6-(6-isopropoxi-pirazin-2-il)-piridina-2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	449,2	2,29
749		3-Amino-6-(6-etoxi-pirazin-2-il)-piridin-2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)- amida	435,2	2,12

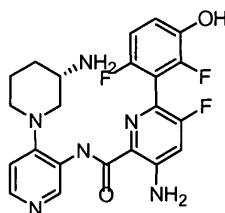
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+	LC
750		3-Amino-6-(6-benziloxi-pirazin-2-il)-piridin-2-carboxílico acid (3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bi-piridinil-3'-il)-amida	497,1	2,62

Ejemplo 751

5

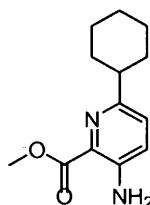
3-Amino-N-(4-((S)-3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-3-hidroxifenil)-5-fluoropicolinamida



- 10 El método 2 del Ejemplo 49 fue seguido utilizando 3-amino-N-(4-((S)-3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida con Pd/C al 20% en peso en metanol (solución 0,1 M). Se purificó el producto protegido con Boc mediante HPLC preparativa. Después se removieron los materiales volátiles, se agitó el material sin purificar en TFA al 30% en diclorometano. Después se removieron los materiales volátiles al vacío, se obtuvo 3-amino-N-(4-((S)-3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-3-hidroxifenil)-5-fluoropicolinamida por medio de HPLC preparativa. LCMS (m/z): 459,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,10 min.

15

Síntesis de metil 3-amino-6-ciclohexilpicolinato

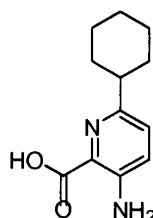


20

Se agitó una solución de metil 3-amino-6-bromopicolinato (1,0 eq.), una solución 0,5 M de bromuro de ciclohexil zinc en THF (1,5 equivalentes), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 equivalentes) a 50°C durante 15 minutos. Se filtró y lavó la reacción con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con H₂O (100 mL), NaCl (sat.) (50 mL), se secó sobre MgSO₄ y se removieron los volátiles al vacío. Se purificó el producto sobre sílice utilizando el gradiente de 0 - 65% de Isco de hexano/EtOAc para producir metil 3-amino-6-ciclohexilpicolinato (98%). LCMS (m/z): 235,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 1,89 min.

25

Síntesis del ácido 3-amino-6-ciclohexilpicolínico



30

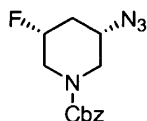
A una solución de metil 3-amino-6-ciclohexilpicolinato (1,0 eq.) en THF, en una concentración de 0,5 M, se le añadió LiOH 1 M (4,0 eq.). Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, se le añadió HCl 1 N (4,0 equivalentes) y se removió el THF al vacío. Se filtró el sólido resultante, se enjuagó con H₂O fría (3 x 20 mL) produciendo el ácido 3-amino-6-ciclohexilpicolínico (18%). LCMS (m/z): 221,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,1 min.

35

5 A una solución de (3R,5R)-3-(tert-butildimetilsililo)-5-fluoropiperidina (1 eq.) en 30 mL de metanol se le añadió HCl 3,8 M en isopropanol (4 eq.). Se permitió que la mezcla de reacción permaneciera a temperatura ambiente durante 3 horas en cuyo momento se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo resultante con 120 mL de EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, luego se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y concentró al vacío. Se purificó el residuo sin purificar mediante cromatografía instantánea (EtOAc : hexanos = 2 : 1) para producir (3R,5R)-bencil 3-fluoro-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato, (94%). LC/MS (m/z): 254,2 (MH⁺).

Síntesis de (3S,5R)-bencil 3-azido-5-fluoropiperidina-1-carboxilato

10

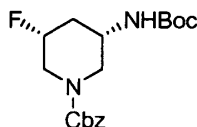


15 A una solución de (3R,5R)-bencil 3-fluoro-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato (1 eq.) en 14 mL de diclorometano se le añadió trietilamina (3 eq.) y cloruro de metanesulfonilo (1,5 eq.) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se diluyó la mezcla sin purificar con 120 mL de éter dietílico, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, luego se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y concentró al vacío. Se disolvió el residuo sin purificar en 16 mL de NMP. Se le añadió azida de sodio (3,0 eq.) y se agitó la suspensión resultante a 80°C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con 200 mL de EtOAc y 100 mL de hexanos, se lavó con agua, salmuera, luego se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y concentró al vacío. Se purificó el residuo sin purificar mediante cromatografía instantánea (EtOAc : hexanos = 1 : 3) para producir el compuesto del título (90%). LC/MS (m/z): 251,1 (MH⁺ -28).

20

Síntesis de (3S,5R)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-5-fluoropiperidina-1-carboxilato

25



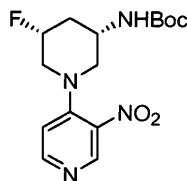
30

35

A una solución de (3S,5R)-bencil 3-azido-5-fluoropiperidina-1-carboxilato (1 eq.) en una mezcla de 11 mL de piridina y 1,5 mL de hidróxido de amonio se le añadió trimetilfosfina 1 M (3 eq.) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas en cuyo momento se removieron los solventes a presión reducida para producir un aceite de color amarillo. Se disolvió nuevamente al aceite en 100 mL de etanol y se concentró para remover completamente el hidróxido de amonio. Se disolvió el residuo en 12 mL de 1,4-dioxano y se añadieron 12 mL de NaHCO₃ acuoso saturado. Se añadió di-tert-butil dicarbonato (4 eq.) en 6 mL de THF gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla sin purificar con 150 mL de EtOAc, se lavó con salmuera, luego se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y concentró al vacío. Se purificó el residuo sin purificar mediante cromatografía instantánea (EtOAc : hexanos = 1 : 1) para producir el compuesto del título (95%). LC/MS (m/z): 253,1 (MH⁺ -100).

Síntesis de tert-butil(3S,5R)-5-fluoro-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato

40

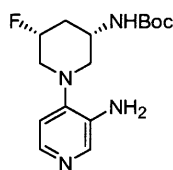


45

50

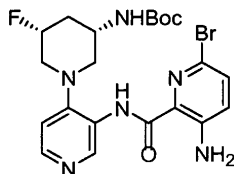
A una solución de (3S,5R)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-5-fluoropiperidina-1-carboxilato (1 eq.) en 28 mL de metanol se le añadió Pd/C al 10% (0,1 eq.). Se agitó la suspensión resultante en una atmósfera de H₂ durante 1 hora. Se filtraron los sólidos sin purificar a través de una almohadilla de Celite sobre un embudo Buchner con papel acanalado, se lavó con MeOH, luego se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en 33 mL de isopropanol y se añadieron DIPEA (2,5 eq.) y 4-cloro-3-nitropiridina (1,5 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 2 horas, después de las cuales se permitió que se enfriara la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con 150 mL de EtOAc, se lavó con salmuera, luego se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y concentró al vacío. Se purificó el residuo sin purificar mediante cromatografía instantánea (5% de metanol en EtOAc : hexanos = 1 : 1) para producir el compuesto del título (90%). LC/MS (m/z): 341,1 (MH⁺). HPLC: tiempo de retención: 2,115 min.

Síntesis de tert-Butil (3S,5R)-1-(3-aminopiridin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-ilcarbamato



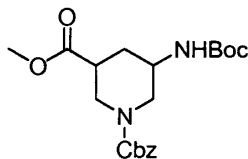
5 Siguiendo el Método2 del Ejemplo 49, se redujo tert-butil (3S,5R)-5-fluoro-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato produciendo tert-Butil (3S,5R)-1-(3-aminopiridin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-ilcarbamato. LC/MS (m/z): 311,1 (MH⁺).

Síntesis de tert-butil (3S,5R)-1-(3-(3-amino-6 -bromopicolinamido)piridin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-ilcarbamato



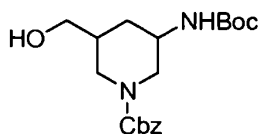
10 Siguiendo el Método 11 del Ejemplo 305, se acoplaron tert-Butil (3S,5R)-1-(3-aminopiridin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-ilcarbamato y el ácido 3-amino-6 -bromopicolínico produciendo después de cromatografía en columna tert-butil (3S,5R)-1-(3-(3-amino-6 -bromopicolinamido)piridin-4-il)-5-fluoropiperidin-3-ilcarbamato. LC/MS (m/z): 509,1/511,1 (MH⁺).

15 Síntesis de cis (+/-)-1-bencil 3-metil 5-(tert-butoxicarbonilamino)piperidina-1,3-dicarboxilato



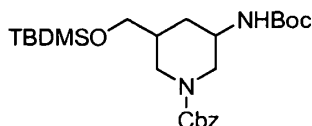
20 A una solución del ácido cis (+/-)-1-(benciloxycarbonil)-5-(tert-butoxicarbonilamino)piperidina-3-carboxílico (1,0 eq.), metanol (20 eq.) y EDC (1,3 eq.) en diclorometano en una concentración de 0,25 M a 0° C se le añadió dimetilaminopiridina (0,1 eq.). Después de agitar durante 48 horas a medida que se calentaba la reacción hasta rt se removieron los volátiles al vacío. Después de la adición de acetato de etilo y lavado con H₂O (3x), HCl 1 N, NaHCO₃ (sat.) y salmuera, se secó la solución sobre MgSO₄, se filtró, concentró y purificó mediante cromatografía en columna (25% de acetato de etilo / hexanos) para producir cis (+/-)-1-bencil 3-metil 5-(tert-butoxicarbonilamino)piperidina-1,3-dicarboxilato. LCMS (m/z): 293,1 (MH- Boc⁺); tiempo de retención por LC = 4,09 min.

Síntesis de cis (+/-)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-5-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato



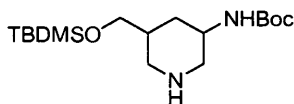
30 Una solución de cis (+/-)-1-bencil 3-metil 5-(tert-butoxicarbonilamino)piperidina-1,3-dicarboxilato (1,0 eq.) en THF en una concentración de 0,08 M se enfrió a 0° C y luego se añadieron LiCl (2,3 eq.) y borohidruro de sodio (2,3 eq.). Después de agitar durante 20 horas a medida que se calentaba la reacción hasta rt, se ajustó el pH con ácido cítrico 1 M hasta pH 4 - 5. Después de remover los volátiles al vacío, se extrajo el producto en diclorometano, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄. Después de filtración y remoción de los volátiles al vacío, se obtuvo cis (+/-)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-5-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato como un sólido espumoso de color blanco. LCMS (m/z): 265,0 (MH- Boc⁺); tiempo de retención por LC = 3,37 min.

40 Síntesis de cis (+/-)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)piperidina-1-carboxilato



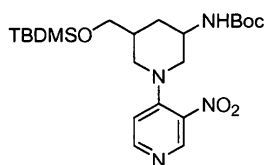
Una solución de cis (+/-)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-5-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato (1,0 eq.), imidazol (1,1 eq.), cloruro de tert-butildimetilsililo (1,1 eq.) y dimetilaminopiridina (0,1 eq.) en diclorometano en una concentración de 0,1 M se agitó durante 18 horas después de las cuales se removieron los volátiles al vacío. La purificación directa del material sin purificar mediante cromatografía en columna (20% de acetato de etilo/hexanos) produjo cis (+/-)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)piperidina-1-carboxilato. LCMS (m/z): 379,0 (MH- Boc⁺); tiempo de retención por LC = 5,95 min.

Síntesis de cis (+/-)-tert-butil 5-((tert-butildimetilsililoxi)-metil)piperidin-3-ilcarbamato



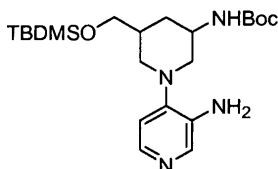
Se siguió el Método 17 para desproteger cis (+/-)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)piperidina-1-carboxilato produciendo cis (+/-)-tert-butil 5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)piperidin-3-ilcarbamato. LCMS (m/z): 344,1 (MH⁺).

Síntesis de cis (+/-)-tert-butil 5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



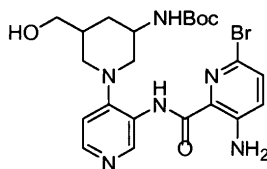
El Método 1 del Ejemplo 1 fue seguido utilizando cis (+/-)-tert-butil 5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)piperidin-3-ilcarbamato y 4-cloro-3-nitropiridina produciendo cis (+/-)-tert-butil 5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato. LCMS (m/z): 467,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,02 min.

Síntesis de cis (+/-)-tert-butil 1-(3-amino-6-bromopiridin-4-il)-5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)piperidin-3-ilcarbamato



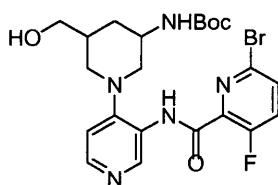
Siguiendo el Método 2 del Ejemplo 49, se redujo cis (+/-)-tert-butil 5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato produciendo cis (+/-)-tert-butil 1-(3-amino-6-bromopiridin-4-il)-5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)piperidin-3-ilcarbamato. LCMS (m/z): 437,2 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 3,86 min.

Síntesis de cis (+/-)-tert-butil 1-(3-(3-amino-6-bromopicolinamido)piridin-4-il)-5-(hidroximetil)piperidin-3-ilcarbamato



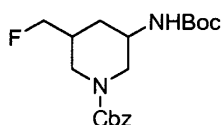
Siguiendo el Método 11 del Ejemplo 305, se acoplaron cis (+/-)-tert-butil 1-(3-amino-6-bromopiridin-4-il)-5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)piperidin-3-ilcarbamato y el ácido 6-bromo-3-aminopicolínico. Después de la purificación por medio de HPLC en fase reversa, se permitió que las fracciones de producto permanecieran a temperatura ambiente durante la noche en la solución de TFA al 0,1% acetonitrilo/agua la cual removió el grupo sililo. Después de una liofilización posterior, se obtuvo cis (+/-)-tert-butil 1-(3-(3-amino-6-bromopicolinamido)piridin-4-il)-5-(hidroximetil)piperidin-3-ilcarbamato y se lo usó directamente en reacciones de Suzuki. LCMS (m/z): 521,0/523,1 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,58 min.

Síntesis de cis (+/-)-tert-butil 1-(3-(6-bromo-3-fluoropicolinamido)piridin-4-il)-5-(hidroximetil)piperidin-3-ilcarbamato



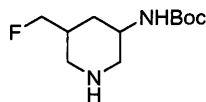
5 Siguiendo el Método 11 del Ejemplo 305, se acoplaron *cis* (+/-)-*tert*-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)-5-((*tert*-butildimetilsililoxi)methyl)piperidin-3-ilcarbamato y el ácido 6-bromo-3-fluoropicolínico. Después de la purificación por medio de HPLC en fase reversa, se permitió que las fracciones de producto permanecieran a temperatura ambiente durante la noche en la solución de TFA al 0,1% acetonitrilo/agua la cual removió el grupo sililo. Después de una liofilización posterior, se obtuvo *cis* (+/-)-*tert*-butil 1-(3-(6-bromo-3-fluoropicolinamido)piridin-4-il)-5-(hidroximetil)piperidin-3-ilcarbamato y se lo usó directamente en reacciones de Suzuki. LCMS (*m/z*): 524,0/526,0 (MH^+); tiempo de retención por LC = 2,90 min.

10 Síntesis de *cis* (+/-)-*bencil* 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-(fluorometil)piperidina-1-carboxilato



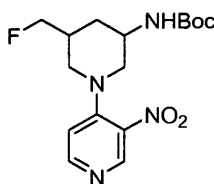
15 Una solución de *cis* (+/-)-*bencil* 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato (1 eq.), fluoruro de perfluorobutanosulfonilo (2 eq.), trietilamina-HF (4 eq.) y trietilamina (6 eq.) en tetrahidrofuran en una concentración de 0,16 M se agitó durante 36 horas. Después de dilución con acetato de etilo (50x) se lavó la solución con HCl 1 N, NaHCO₃ (sat.) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y purificó mediante cromatografía en columna (25 - 40% de acetato de etilo / hexanos) para producir *cis* (+/-)-*bencil* 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-(fluorometil)piperidina-1-carboxilato (rendimiento del 45%). LCMS (*m/z*): 267,1 (MH^+); tiempo de retención por LC = 4,23 min.

20 Síntesis de *cis* (+/-)-*tert*-butil 5-(fluorometil)piperidin-3-ilcarbamato



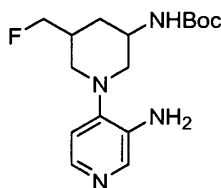
25 Se siguió el Método 17 para desproteger *cis* (+/-)-*bencil* 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-(fluorometil)piperidina-1-carboxilato produciendo *cis* (+/-)-*tert*-butil 5-(fluorometil)piperidin-3-ilcarbamato. LCMS (*m/z*): 233,1 (MH^+).

30 Síntesis de *cis* (+/-)-*tert*-butil 5-(fluorometil)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato



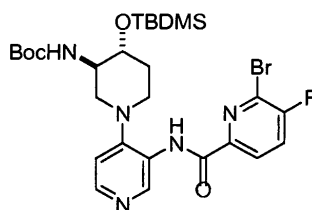
35 Se siguió el Método 1 del Ejemplo 1 utilizando *cis* (+/-)-*tert*-butil 5-(fluorometil)piperidin-3-ilcarbamato y 4-cloro-3-nitropiridina produciendo *cis* (+/-)-*tert*-butil 5-(fluorometil)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato. LCMS (*m/z*): 355,1 (MH^+); tiempo de retención por LC = 2,41 min.

Síntesis de *cis* (+/-)-*tert*-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)-5-(fluorometil)piperidin-3-ilcarbamato



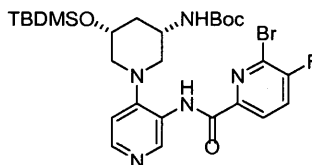
40 Siguiendo el Método 2 del Ejemplo 49, se redujo *cis* (+/-)-*tert*-butil 5-(fluorometil)-1-(3-nitropiridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato produciendo *cis* (+/-)-*tert*-butil 1-(3-aminopiridin-4-il)-5-(fluorometil)piperidin-3-ilcarbamato. LCMS (*m/z*): 325,1 (MH^+); tiempo de retención por LC = 2,27 min.

Síntesis de tert-butil (3R,4R)-1-(3-(6-bromo-5-fluoropicolinamido)piridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato



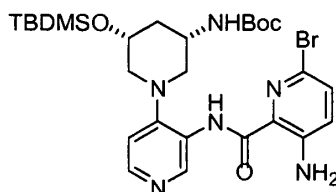
5 Siguiendo el Método 11 del Ejemplo 305, se acoplaron tert-butil (3R,4R)-1-(3-aminopiridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato y el ácido 6-bromo-5-fluoropicolínico para producir tert-butil (3R,4R)-1-(3-(6-bromo-5-fluoropicolinamido)piridin-4-il)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato. LCMS (m/z): 510,0/512,0 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 4,51 min.

10 Síntesis de tert-butil (3S,5R)-1-(3-(6-bromo-5-fluoropicolinamido)piridin-4-il)-5-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato



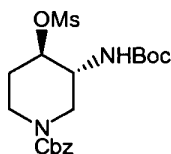
15 Siguiendo el Método 11 del Ejemplo 305, se acoplaron tert-butil (3S,5R)-1-(3-aminopiridin-4-il)-5-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato y el ácido 6-bromo-5-fluoropicolínico para producir tert-butil (3S,5R)-1-(3-(6-bromo-5-fluoropicolinamido)piridin-4-il)-5-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato. LCMS (m/z): 624,1/626,1 (MH⁺).

20 Síntesis de tert-butil (3S,5R)-1-(3-(3-amino-6-bromopicolinamido)piridin-4-il)-5-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato.



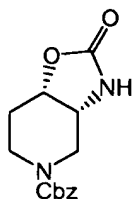
25 Siguiendo el Método 11 del Ejemplo 305, se acoplaron tert-butil (3S,5R)-1-(3-aminopiridin-4-il)-5-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato y el ácido 6-bromo-3-aminopicolínico para producir tert-butil (3S,5R)-1-(3-(3-amino-6-bromopicolinamido)piridin-4-il)-5-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-3-ilcarbamato. LCMS (m/z): 621,1/623,2 (MH⁺).

30 Síntesis de (3R,4R)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato



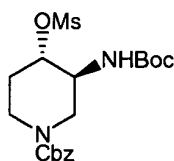
35 A una solución de (3R,4R)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato en diclorometano (0,13 M) se le añadió trietilamina (1,5 equivalentes) seguido por cloruro de metanosulfonilo (1,3 equivalentes). Se permitió que la reacción permaneciera a temperatura ambiente durante 15 h. Luego se detuvo la solución con NaHCO₃ saturado, se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato de sodio, y se concentró para producir el producto sin purificar con un rendimiento > 95%. LCMS (m/z): 428,9/328,9 (MH⁺), Tiempo de retención por LC = 3,81 min.

Síntesis de (3aR,7aS)-bencil 2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-5(6H)-carboxilato



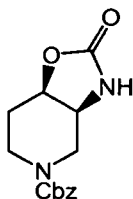
5 Se calentó una solución de (3R,4R)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato en piridina (0,16 M) a 120 °C en el microondas durante 10 minutos. Se concentró luego la solución hasta casi sequedad y se filtró el sólido formado para producir el producto deseado. Se purificó adicionalmente el filtrado a través de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo (100%) para producir el producto con un rendimiento combinado del 75%. LCMS (m/z): 277,1 (MH⁺), Tiempo de retención por LC = 2,33 min.

10 Síntesis de (3S,4S)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato



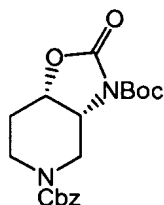
15 A una solución de (3S,4S)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato en diclorometano (0,13 M) se le añadió trietilamina (1,5 equivalentes) seguido por cloruro de metanosulfonilo (1,3 equivalentes). Se permitió que la reacción permaneciera a temperatura ambiente durante 15 h. Luego se detuvo la solución con NaHCO₃ saturado, se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato de sodio, y se concentró para producir el producto sin purificar con un rendimiento > 95%. LCMS (m/z): 428,9/328,9 (MH⁺), tiempo de retención por LC = 3,81 min.

20 Síntesis de (3aS,7aR)-bencil 2-oxohexahidrooxazolo[4.5-c]piridina-5(6H)-carboxilato



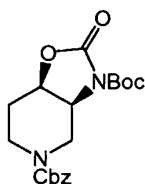
25 El método previamente descrito para el compuesto enantiomérico fue seguido utilizando (3S,4S)-bencil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(metilsulfoniloxi)-piperidina-1-carboxilato (1,0 eq.) para producir (3aS,7aR)-bencil 2-oxohexahidro-oxazolo[4,5-c]piridina-5(6H)-carboxilato con un rendimiento del 62%. LCMS (m/z): 277,1 (MH⁺), tiempo de retención por LC = 2,33 min.

30 Síntesis de (3aR,7aS)-5-bencil 3-tert-butil 2-oxotetrahidrooxazolo[4,5-c]piridina-3,5(2H,6H)-dicarboxilato



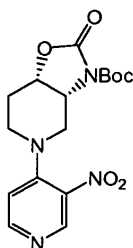
35 A una solución de (3aR,7aS)-bencil 2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-5(6H)-carboxilato (1,0 eq.) en diclorometano (0,09 M) se le añadió BOC₂O (1,1 equivalentes), trietilamina (1,1 equivalentes), y una cantidad catalítica de DMAP. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una hora después de la cual se concentró al vacío y se filtró a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. Se secó el producto al vacío para producir un sólido de color blanco con un rendimiento del 75%. LCMS (m/z): 277,2 (MH⁺), tiempo de retención por LC = 3,43 min.

40 Síntesis de (3aS,7aR)-5-bencil 3-tert-butil 2-oxotetrahidrooxazolo[4,5-c]piridina-3,5(2H,6H)-dicarboxilato



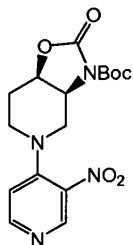
5 El método previamente descrito para el compuesto enantiomérico fue seguido utilizando (3aS,7aR)-bencil 2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-5(6H)-carboxilato (1,0 eq.) para producir (3aS,7aR)-5-bencil 3-tert-butil 2-oxotetrahydrooxazolo[4,5-c]piridina-3,5(2H,6H)-dicarboxilato con un rendimiento del 90%. LCMS (m/z): 277,2 (MH⁺), tiempo de retención por LC = 3,43 min.

Síntesis de (3aR,7aS)-tert-butil 5-(3-nitropiridin-4-il)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato



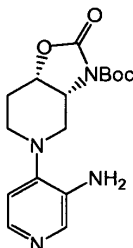
10 Siguiendo el Método 17, se removió el grupo Cbz de (3aR,7aS)-5-bencil 3-tert-butil 2-oxotetrahydrooxazolo[4,5-c]piridina-3,5(2H,6H)-dicarboxilato y la amina resultante reaccionó con 4-cloro-3-nitropiridina siguiendo el Método 1 para producir (3aR,7aS)-tert-butil 5-(3-nitropiridin-4-il)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato como una espuma de color amarillo con un rendimiento del 89 %. LCMS (m/z): 365,1 (MH⁺), tiempo de retención por LC = 1,79 min.

Síntesis de (3aS,7aR)-tert-butil 5-(3-nitropiridin-4-il)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato



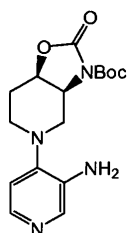
20 El método previamente descrito para el compuesto enantiomérico fue seguido utilizando (3aS,7aR)-5-bencil 3-tert-butil 2-oxotetrahydrooxazolo[4,5-c]piridina-3,5(2H,6H)-dicarboxilato (1,0 eq.) para producir (3aS,7aR)-tert-butil 5-(3-nitropiridin-4-il)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato con un rendimiento del 88%. LCMS (m/z): 365,1 (MH⁺), tiempo de retención por LC = 1,79 min.

Síntesis de (3aR,7aS)-tert-butil 5-(3-aminopiridin-4-il)-2-oxohexahidro-oxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato



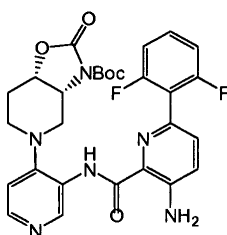
30 Siguiendo el Método 2 del Ejemplo 49, se redujo (3aR,7aS)-tert-butil 5-(3-nitropiridin-4-il)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato en EtOH y EtOAc (1:1, 0,15 M) produciendo (3aR,7aS)-tert-butil 5-(3-aminopiridin-4-il)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato con un rendimiento > 95%. LCMS (m/z): 335,0 (MH⁺), tiempo de retención por LC = 1,68 min.

35 Síntesis de (3aS,7aR)-tert-butil 5-(3-aminopiridin-4-il)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato



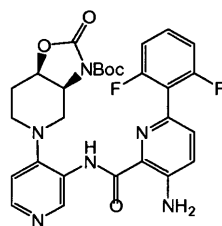
5 El método previamente descrito para el compuesto enantiomérico fue seguido produciendo (3aS,7aR)-tert-butil 5-(3-aminopiridin-4-il)-2-oxohexahidro-oxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato con un rendimiento del 97%. LCMS (m/z): 335,0 (MH⁺), tiempo de retención por LC = 1,68 min.

10 Síntesis de (3aR,7aS)-tert-butil 5-(3-(3-amino-6-(2,6-difluorofenil)picolinamido)piridin-4-il)-2-oxohexahidrooxazolo [4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato



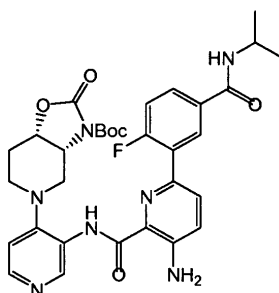
15 A una solución de (3aR,7aS)-tert-butil 5-(3-aminopiridin-4-il)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato (1,0 eq.) en DMF (0,3 M) se le añadió ácido 3-amino-6-(2,6-difluorofenil)picolínico (1,2 equivalentes), EDC (1,2 equivalentes) y HOAt (1,2 equivalentes). Se agitó la solución durante 15 h. A la mezcla se le añadió agua y se filtró el precipitado. Al filtrado se le añadió EtOAc, y se extrajo la solución orgánica (3 veces), se secó con Na₂SO₄, y se concentró para producir un jarabe de color anaranjado. Se trituró el compuesto sin purificar con EtOAc y una mezcla de hexanos y se filtró el precipitado para producir producto puro con un rendimiento del 46%. LCMS (m/z): 567,0 (MH⁺), tiempo de retención por LC = 3,03 min.

20 Síntesis de (3aS,7aR)-tert-butil 5-(3-(3-amino-6-(2,6-difluorofenil)picolinamido)piridin-4-il)-2-oxohexahidrooxazolo [4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato



25 El método previamente descrito para el compuesto enantiomérico fue seguido utilizando (3aS,7aR)-tert-butil 5-(3-aminopiridin-4-il)-2-oxohexahidro-oxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato para producir (3aS,7aR)-tert-butil 5-(3-(3-amino-6-(2,6-difluorofenil)picolinamido)piridin-4-il)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato. LCMS (m/z): 567,0 (MU⁺), tiempo de retención = 2,86 min.

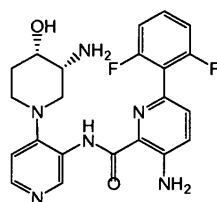
30 Síntesis de (3aR,7aS)-tert-butil 5-(3-(3-amino-6-(2-fluoro-5-(isopropilcarbamoil)fenil)picolinamido)piridin-4-il)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato



A una solución de (3aR,7aS)-tert-butil 5-(3-aminopiridin-4-il)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato (1,0 eq.) en DMF (0,3 M) se le añadió ácido 3-amino-6-(2-fluoro-5-(isopropilcarbamoil)fenil)picolinico (1,2 equivalentes), EDC (1,2 equivalentes) y HOAt (1,2 equivalentes). Se agitó la solución durante 15 h. A la mezcla se le añadió agua y se filtró el precipitado. Al filtrado se le añadió EtOAc, y se extrajo la solución orgánica (3 veces), se secó con Na₂SO₄, y se concentró para producir un jarabe de color anaranjado. Se trituró el compuesto sin purificar con EtOAc y una mezcla de hexanos y se filtró el precipitado para producir (3aR,7aS)-tert-butil 5-(3-(3-amino-6-(2-fluoro-5-(isopropilcarbamoil) fenil) picolinamido) piridin-4-il) -2-oxohexahidro-oxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato. LCMS (m/z): 634,3.

Método 35

Síntesis de 3-amino-N-(4-((3R,4S)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)picolinamida



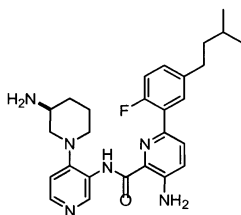
A una solución de (3aR,7aS)-tert-butil 5-(3-(3-amino-6-(2,6-difluorofenil)picolinamido)piridin-4-il)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato en MeOH (0,06 M) se le añadió CS₂CO₃ (0,5 equivalentes) y se agitó la reacción durante 3 h. Se concentró luego la mezcla hasta sequedad al vacío y se agitó el producto sin purificar en TFA y DCM (TFA al 25%) hasta terminar. Se concentró y purificó la reacción a través de HPLC en fase reversa. Después de liofilización, se obtuvo un polvo de color blanco como la sal de TFA. LCMS (m/z): 441,1 (MH⁺), tiempo de retención por LC = 1,95 min.

Se prepararon los siguientes compuestos utilizando el Método 35:

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH ⁺	LC
752		3-Amino-6-(2,6-difluoro-fenil)-piridina-2-carboxílico acid (3-amino-4-hidroxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	441,0	1,98
753		3-Amino-6-(2-fluoro-5-isopropilcarbamoil-fenil)-piridin-2-carboxílico acid (3-amino-4-hidroxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	508,0	1,98
754		3-Amino-6-(2,6-difluoro-fenil)-piridina-2-carboxílico acid (3-amino-4-hidroxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amida	441,1	1,95

Ejemplo 755

Síntesis de (S)-3-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-fluoro-5-isopentilfenil)picolinamide



5 El método 2 del Ejemplo 49 fue seguido utilizando (S,Z)-tert-butyl 1-(3-(3-amino-6-(2-fluoro-5-(3-metilbut-1-enil)fenil)picolinamido)piridin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato después de la desprotección de Boc con TFA al 25%/CH₂Cl₂ produciendo (S)-3-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-fluoro-5-isopentilfenil)picolinamida (35%). LCMS (m/z): 477,3 (MH⁺); tiempo de retención por LC = 2,91 min.

Ejemplo 756

10 Ensayo de agotamiento de ATP de Pim1

Se mide la actividad de PIM1 utilizando un reactivo de detección de ATP basado en luciferina - luciferasa, para cuantificar el agotamiento de ATP resultante de la transferencia de fosforilo catalizada por quinasa hasta un sustrato peptídico. Los compuestos que se van a ensayar se disuelven en DMSO al 100%, y se distribuyen directamente en placas blancas de 384 pozos a razón de 0,5 µl por pozo. Para iniciar la reacción, se agregan a cada pozo 10 µl de Pim1 quinasa 5 nM y péptido BAD 80 µM (RSRHSSYPAGT-OH) en amortiguador de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,05%). Después de 15 minutos, se agregan 10 µl de ATP 40 µM en amortiguador de ensayo. Las concentraciones finales del ensayo son: PIM1 2,5 nM, ATP 20 µM, péptido BAD 40 µM, y DMSO al 2,5%. La reacción se lleva a cabo hasta que se agota aproximadamente el 50% del ATP, entonces se detiene con la adición de 20 µl de solución KinaseGlo Plus (Promega Corporation). La reacción detenida se incuba durante 10 minutos, y el ATP restante se detecta por medio de luminiscencia en el Victor2 (Perkin Elmer). Los compuestos de los ejemplos anteriores se analizaron mediante el ensayo de agotamiento de ATP de Pim1, y se encontró que exhiben valores de IC₅₀ como las mostradas en el Ejemplo 763 más adelante. IC₅₀, la concentración inhibitoria media máxima, representa la concentración de un compuesto de ensayo que se requiere para la inhibición del 50% de su objetivo *in vitro*.

Ejemplo 757

30 Ensayo de agotamiento de ATP de Pim2

Se mide la actividad de PIM2 utilizando un reactivo de detección de ATP basado en luciferina - luciferasa, para cuantificar el agotamiento de ATP resultante de la transferencia de fosforilo catalizada por quinasa hasta un sustrato peptídico. Los compuestos que se van a ensayar se disuelven en DMSO al 100%, y se distribuyen directamente en placas blancas de 384 pozos a razón de 0,5 µl por pozo. Para iniciar la reacción, se agregan a cada pozo 10 µl de Pim2 quinasa 10 nM y péptido BAD 20 µM (RSRHSSYPAGT-OH) en amortiguador de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,05%). Después de 15 minutos, se agregan 10 µl de ATP 8 µM en amortiguador de ensayo. Las concentraciones finales del ensayo son: PIM2 5 nM, ATP 4 µM, péptido BAD 10 µM, y DMSO al 2,5%. La reacción se lleva a cabo hasta que se agota aproximadamente el 50% del ATP, entonces se detiene con la adición de 20 µl de solución KinaseGlo Plus (Promega Corporation). La reacción detenida se incuba durante 10 minutos, y el ATP restante se detecta por medio de luminiscencia en el Victor2 (Perkin Elmer). Los compuestos de los ejemplos anteriores se analizaron mediante el ensayo de agotamiento de ATP de Pim2, y se encontró que exhiben valores de IC₅₀ como las mostradas en el Ejemplo 763 más adelante.

Ejemplo 758

45 Ensayo de agotamiento de ATP de Pim3

Se mide la actividad de PIM3 utilizando un reactivo de detección de ATP basado en luciferina - luciferasa, para cuantificar el agotamiento de ATP resultante de la transferencia de fosforilo catalizada por quinasa hasta un sustrato peptídico. Los compuestos que se van a ensayar se disuelven en DMSO al 100%, y se distribuyen directamente en placas blancas de 384 pozos a razón de 0,5 µl por pozo. Para iniciar la reacción, se agregan a cada pozo 10 µl de Pim3 quinasa 10 nM y péptido BAD 200 µM (RSRHSSYPAGT-OH) en amortiguador de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,05%). Después de 15 minutos, se agregan 10 µl de ATP 80 µM en amortiguador de ensayo. Las concentraciones finales del ensayo son: PIM3 5 nM, ATP 40 µM, péptido BAD 100 µM, y DMSO al 2,5%. La reacción se lleva a cabo hasta que se agota aproximadamente el 50% del ATP, entonces se detiene con la adición de 20 µl de solución KinaseGlo Plus (Promega Corporation). La reacción detenida se incuba durante 10 minutos, y el ATP restante se detecta por medio de luminiscencia en el Victor2 (Perkin Elmer). Los compuestos de los ejemplos anteriores se analizaron mediante el ensayo de agotamiento de ATP de Pim3, y se encontró que exhiben valores de IC₅₀ como las mostradas en el Ejemplo 763 más adelante.

Ejemplo 759

Ensayo AlphaScreen de Flt3

- 5 Se mide la actividad de Flt3 utilizando un sistema basado en perlas homogéneas que cuantifica la cantidad del sustrato peptídico fosforilado resultante de la transferencia de fosforilo catalizada por quinasa hasta un sustrato peptídico. Los compuestos que se van a ensayar se disuelven en DMSO al 100%, y se distribuyen directamente en placas blancas de 384 pozos a razón de 0,5 µl por pozo. Para iniciar la reacción, se agregan a cada pozo 10 µl de Flt3 quinasa 300 pM y ATP 700 µM en amortiguador de ensayo (Hepes 50 mM, pH = 7.5, MgCl₂ 5 mM, BSA al 0.05%, DTT 1 mM), seguido por 10 µl de péptido SHC 500 nM (Biotina-GGLFDDPSYVNVQNL-NH₂) en amortiguador de ensayo. Las concentraciones finales del ensayo son Flt3 150 pM, ATP 350 µM, péptido SHC 250 nM, y DMSO al 2,5%. La reacción se lleva a cabo durante 2,5 horas, luego se detiene mediante la adición de 10 µl de EDTA 60 mM. A las reacciones detenidas se les agrega 25 µl de 1,2 µg/ml de anticuerpo PY20, 48.4 µg/ml de perlas AlphaScreen de Proteína A, y 48,4 µg/ml de perlas AlphaScreen recubiertas con estreptavidina en amortiguador de detección (Tris 50 mM, pH 7,5, Tween-20 al 0,01%). Las reacciones detenidas se incuban durante la noche en la oscuridad. El péptido fosforilado se detecta por medio de una cascada de quimioluminiscencia/ fluorescencia iniciada con anión de oxígeno, utilizando el lector de placas Envision (Perkin Elmer). Los compuestos de los ejemplos anteriores se analizaron mediante el ensayo Alpha de Flt3, y se encontró que exhiben un valor IC₅₀ como se muestra en el Ejemplo 762, más adelante.

Ejemplo 760

Ensayo AlphaScreen de KDR

- 25 Se mide la actividad de KDF utilizando un sistema basado en perlas homogéneas que cuantifica la cantidad del sustrato peptídico fosforilado resultante de la transferencia de fosforilo catalizada por quinasa hasta un sustrato peptídico. Los compuestos que se van a ensayar se disuelven en DMSO al 100%, y se distribuyen directamente en placas blancas de 384 pozos a razón de 0,5 µl por pozo. Para iniciar la reacción, se agregan a cada pozo 10 µl de del péptido VEGF5 2 µM (Biotina-GGLFDDPSYVNVQNL-NH₂) en amortiguador de ensayo (Hepes 50 mM, pH = 7,5, MgCl₂ 5 mM, BSA al 0,1%, Tween-20 al 0,01%, DTT 1 mM), seguido por la adición de 10 µl de KDR quinasa 250 pM y ATP 2 µM en amortiguador del ensayo. Las concentraciones finales del ensayo son KDR 125 pM, ATP 1 µM, péptido VEGF5 1 µM, y DMSO al 2,5%. La reacción se lleva a cabo durante 2 horas, luego se detiene mediante la adición de 25 µl de anticuerpo PY20 0,24 µg/ml, 96,8 µg/ml de perlas AlphaScreen de Proteína A, y 96,8 µg/ml de perlas AlphaScreen recubiertas con estreptavidina en amortiguador de detección/detención (Hepes 50 mM, pH 7,5, EDTA 10 mM, BSA al 0,1%, Tween-20 al 0,01%). Las reacciones detenidas se incuban durante la noche en la oscuridad. El péptido fosforilado se detecta por medio de una cascada de quimioluminiscencia/ fluorescencia iniciada con anión de oxígeno, utilizando el lector de placas Envision (Perkin Elmer). Los compuestos de los ejemplos anteriores se analizaron mediante el ensayo AlphaScreen de KDR, y se encontró que exhiben un valor IC₅₀ como se muestra en el Ejemplo 762, más adelante.

Ejemplo 761

Ensayo de proliferación celular

- 45 Las células HEL 92.1.7 (ATTC No. TIB-180, una línea de eritroleucemia derivada a partir de sangre periférica maligna), las células MV4-11 (ATCC No. CFIL-9591, una línea de leucemia monocítica aguda humana), y las células PC3 (ATCC No. CRL-1435, una línea de adenocarcinoma prostático humano), se cultivaron en RPMI1640 suplementado con FBS al 10%, piruvato de sodio, y antibióticos. Se sembraron las células en el mismo medio con una densidad de 1000 células por pozo en placas de cultivo de tejido de 96 pozos, con los pozos externos vacíos, el día del ensayo.

- 50 Se cultivaron células KMS11 (línea celular de mieloma humano), en IMDM suplementado con FBS al 10%, piruvato de sodio y antibióticos. Se sembraron las células en el mismo medio con una densidad de 2000 células por pozo en placas de cultivo de tejido de 96 pozos, con los pozos externos vacíos, el día del ensayo. Se cultivaron células MM1.s (línea celular de mieloma humano), en RPMI1640 suplementado con FBS al 10%, piruvato de sodio y antibióticos. Se sembraron las células en el mismo medio con una densidad de 5000 células por pozo en placas de cultivo de tejido de 96 pozos, con los pozos externos vacíos, el día del ensayo.

- 60 Los compuestos de prueba suministrados en DMSO se diluyeron en DMSO a razón de 500 veces las concentraciones finales deseadas antes de la dilución en el medio de cultivo, hasta 2 veces las concentraciones finales. Se agregaron volúmenes iguales de los compuestos 2 veces a las células en placas de 96 pozos, y se incubaron a 37° C durante 3 días.

- 65 Después de 3 días, se equilibraron las placas a temperatura ambiente, y se agregó un volumen igual de Reactivo CellTiter-Glow (Promega) a los pozos de cultivo. Las placas se agitaron brevemente, y se midió la señal

luminiscente con el luminómetro. Se calculó el porcentaje de inhibición de la señal observada en las células tratadas solo con DMSO contra las células tratadas con el compuesto de control, y se utilizó para determinar los valores EC₅₀ (es decir, la concentración de un compuesto de ensayo que se requiere para obtener el 50% del efecto máximo en las células) para los compuestos probados, como se muestra en el Ejemplo 763.

5

Ejemplo 762

Ensayo de PKCε *in vitro*

10

Se corrió un ensayo de PKCε *in vitro* utilizando una concentración final de 10 nM de enzima PKCε humana de longitud completa, adquirida en InVitrogen. Se utilizó el sustrato peptídico con la secuencia ERM₂PRKROG₂SVRR₂RV-OH con una concentración final de 40 μM, y ATP de 20 μM. El activador de lípido, 0,05 mg/ml de fosfatidilserina y 0,005 mg/ml de diacilglicerol, se adquirió en Millipore. El amortiguador de reacción consistió de Hepes 20 mM, pH de 7,4, MgCl₂ 5 mM, y Triton X-100 al 0,03%. Después de un tiempo de reacción de 2 a 3 horas, se desarrolló la lectura del ensayo con reactivo KinaseGlo Plus de Promega. Los compuestos representativos de los ejemplos anteriores se analizaron mediante el ensayo de PKCε, y se encontró que exhiben una IC₅₀ como se muestra más adelante, en donde (+) representa una IC₅₀ mayor o igual a 25 μM, (++) representa una IC₅₀ mayor o igual a 10 μM pero menor a 25 μM, (+++) representa una IC₅₀ mayor o igual a 1 μM pero menor a 10 μM, y (++++) representa una IC₅₀ menor a 1 μM.

15

20

Ejemplo	PKCε IC ₅₀ (μM)	Flt3 IC ₅₀ (μM)	KDR IC ₅₀ (μM)
118	++++		++++
119	++++		+++
121	+		++++
122	++++		
123	++++		+++
126	++++		+++
127	+++		+
163			++
164			++
175	+++		+
175	+++		+
176	++++		+++
177	++++		
178	++++		
179	++++		
180	++++		
182	+++		+++
183	++		+++
184	++++		++
185	+++		+++
186	+++		+++
187	++++		+
188	++++		+++
189	++++		
190	+		
191	++++		
192	+		
193	++++		
194	+		
199	+++		+++
264			++++
275			++
304	+++		++++
312	++		
320	++		+
322	+++		+
332	+++		+
333	++		+
336	++		+
340	+++		++
341	++++		+++
342	+++		+++

ES 2 431 163 T3

(continuación)

Ejemplo	PKCε IC ₅₀ (μM)	Flt3 IC ₅₀ (μM)	KDR IC ₅₀ (μM)
343	+++		+++
344	++		+
345	++++		++++
346	++++		
347	++++		
348	++++		
349	+++		
350	++++		
351	++++		
352	++++		
353	++++		
354	+++		
355	+++		
356	+++		
357	+++		
359	++++		++++
360	+++		++++
361	++++		++++
362	++++		++++
363	++++		++++
364	++++		++++
364	++++		+++
365	++++		++++
366	++++		++++
367	++++		++++
368	++++		++++
369	++++		++++
370	++++		++++
371	+++		
406	+++		+
410	+++		+
411	++		+
418	++		+
422	++		+
424	+++		+
425	+++		++
427	++		
431	+++		+
433	+++		++
434	++		+
447			++
454			++
455			++
482	+		++
483	++		+
484	++		+
485	+		++
487			++
505			++
519			++
520			+++
521			+++
522			+++
523			++
524			+++
534			+++
535			++
538			++

(continuación)

Ejemplo	PKCε IC ₅₀ (μM)	Flt3 IC ₅₀ (μM)	KDR IC ₅₀ (μM)
597	+++		+
598	+++		+++
612			+++
614			+++
629			++
644			++

Ejemplo 763

5

Actividad de IC₅₀ y EC₅₀ de los compuestos de la invención

10

Empleando los procedimientos de los Ejemplos 756 (ensayo de agotamiento de ATP de Pim1), 757 (ensayo de agotamiento de ATP de Pim2), y 758 (ensayo de agotamiento de ATP de Pim3), se determinó la concentración IC₅₀ de los compuestos de los ejemplos anteriores, como se muestra en la siguiente tabla, en donde (+) representa una IC₅₀ mayor o igual a 25 μM, (++) representa una IC₅₀ mayor o igual a 10 μM pero menor a 25 μM, (+++) representa una IC₅₀ mayor o igual a 1 μM pero menor a 10 μM, y (++++) representa una IC₅₀ menor a 1 μM.

15

Empleando los procedimientos del Ejemplo 761 (ensayo de proliferación celular), se determinó la concentración EC₅₀, de los compuestos de los ejemplos anteriores en células HEL 92.1.7, en células MV4-11, y en células PC3, como se muestra en la siguiente tabla, en donde (+) representa una EC₅₀ mayor a 10 μM, (++) representa una EC₅₀ mayor a 5 μM pero menor o igual a 10 μM, (+++) representa una EC₅₀ mayor a 1 μM pero menor o igual a 5 μM, y (++++) representa una EC₅₀ menor o igual a 1 μM.

Ej. No	IC ₅₀ (μM)			EC ₅₀ (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1.s
118	++++	+++	++++					
119	++++	++++	++++					
121	++++	++++	++++					
122	++++	+++	+++			++++		
123	++++	+++	++++	++++				
126	++++	+++	++++			++		
127	+++	+	+					
162	++++	++++	++++					
163	++++	++++	++++					
164	++++	++++	++++					
167	++++	+++	++++					
168	++++	++++	++++					
169	++++	++++	++++					
175	++++	++++	++++	+				
176	++++	++++	++++	+++		+++		
177	++++	++++	++++					
178	++++	++++	++++					
179	++++	++++	++++	+++				
180	++++	++++	++++	++++				
181	++++	++++	++++	++++				
182	++++	++++	++++	++++				
183	++++	++++	++++	++++				
184	++++	+++	++++	++++				
185	++++	++++	++++	++++				
186	++++	++++	++++					
187	++++	++++	++++	+++	++++	+++		
188	++++	+++	++++					
189	++++	+++	++++					
191	++++	+	+++					
192	+	+	+					
193	++++	+++	++++			++++		
194	+	+	+					
197	+	+	+					

ES 2 431 163 T3

(continuación)

Ej. No	IC ₅₀ (µM)			EC ₅₀ (µM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1.s
198	+	+	+					
199	+++	+	+					
199	+++	+	++					
199	+++	+	++					
248	++++	++++	++++					
251	++++	++++	++++					
252	++++	++++	++++					
253	++++	++++	++++					
254	++++	++++	++++					
255	++++	++++	++++					
257	++++	++++	++++					
258	++++	++++	++++					
259	++++	++++	++++					
260	++++	++++	++++					
264	++++	++++	++++					
266	++++	++++	++++					
267	++++	++++	++++					
271	++++	++++	++++					
273	++++	++++	++++					
274	++++	++++	++++					
275	++++	++++	++++					
276	++++	++++	++++				+++	++
277	++++	++++	++++					
278	++++	++++	++++					
279	++++	++++	++++					
280	++++	++++	++++					
281	++++	++++	++++					
282	++++	++++	++++					
283	++++	++++	++++					
284	++++	++++	++++					
285	++++	++++	++++					
286	++++	++++	++++					
287	++++	++++	++++					
288	++++	++++	++++					
289	++++	++++	++++					
290	++++	++++	++++				+++	+++
291	++++	++++	++++					
292	++++	++++	++++				++++	++++
293	++++	++++	++++					
294	++++	++++	++++					
295	++++	+++	++++					
296	++++	++++	++++					
297	++++	++++	++++					
298	++++	++++	++++				++++	++++
299	++++	++++	++++					
300	++++	++++	++++				++++	++++
301	++++	++++	++++					
302	++++	++++	++++					
303	++++	++++	++++					
304	++++	+	+++					
312	++++	+++	++++					
317	++++	++++	++++	+++		+	+++	++++
318	++++	++++	++++					
319	++++	++++	++++	+++				
320	++++	++++	++++	+				
321	++++	++++	++++	+++				
322	++++	++++	++++	++++		++		
323	++++	++++	++++	++++		+++		

ES 2 431 163 T3

(continuación)

Ej. No	IC ₅₀ (μM)			EC ₅₀ (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1.s
324	++++	++++	++++	++++				
325	++++	++++	++++	+++				
326	++++	++++	++++	+++				
327	++++	++++	++++	+++				
328	++++	++++	++++	+++			++++	++++
329	++++	++++	++++	++				
330	++++	++++	++++	+				
331	++++	++++	++++	+++				
332	++++	++++	++++	+++				
333	++++	++++	++++	+++				
334	++++	++++	++++	++				
335	++++	++++	++++	++				
336	++++	++++	++++					
337	++++	++++	++++	++				
338	++++	++++	++++					
339	++++	++++	++++	+++				
340	++++	++++	++++	+++				
341	++++	++++	++++	+++				
342	++++	++++	++++	++++				
343	++++	++++	++++	++++				
344	++++	++++	++++	+				
345	++++	++++	++++	++++		++++		
346	++++	++++	++++	++++				
347	++++	++++	++++	++++				
348	++++	++++	++++	++++		+++		
349	++++	++++	++++	++++				
350	++++	++++	++++	++++				
351	++++	++++	++++					
352	++++	++++	++++	++++				
353	++++	++++	++++	++++				
355	++++	++++	++++	+				
356	++++	++++	++++	+				
357	++++	++++	++++	+++				
358	++++	++++	++++	++++				
359	++++	++++	++++			++++		
360	+++	+	+++					
361	++++	++++	++++					
362	++++	++++	++++			++++		
363	++++	++++	++++			++++		
364	++++	++++	++++			++++		
365	++++	+++	++++			+		
366	++++	+++	++++					
367	++++	++++	++++			++++		
368	++++	++++	++++			++++		
369	++++	++++	++++					
370	++++	++++	++++			++		
371	++++	++++	++++					
406	++++	++++	++++					
407	++++	++++	++++					
408	++++	++++	++++					
409	++++	++++	++++					
410	++++	++++	++++	+++				
411	++++	++++	++++					
412	++++	++++	++++	++				
413	++++	++++	++++	++++				
414	++++	++++	++++	+++				

ES 2 431 163 T3

(continuación)

Ej. No	IC ₅₀ (μM)			EC ₅₀ (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1.s
415	++++	++++	++++	++++				
416	++++	++++	++++					
417	++++	++++	++++					
418	++++	++++	++++	+++				
419	++++	++++	++++	+++				
420	++++	++++	++++					
421	++++	++++	++++	+++		+		
422	++++	++++	++++	+++		+		
423	++++	++++	++++	+++				
424	++++	++++	++++	+++		++		
425	++++	++++	++++	++++		++	++++	++++
426	++++	++++	++++	++				
427	++++	++++	++++	+++				
428	++++	++++	++++	++				
429	++++	++++	++++	++				
430	++++	++++	++++	+++				
431	++++	++++	++++	+++				
432	++++	++++	++++	+++				
433	++++	++++	++++	+++	++++			
434	++++	++++	++++	+++	++++			
442	++++	++++	++++				+++	++
443	++++	++++	++++				+++	++
444	++++	++++	++++					
445	++++	++++	++++				+++	+++
446	++++	++++	++++					
447	++++	++++	++++					
448	++++	++++	++++					
449	++++	++++	++++					
450	++++	++++	++++					
451	++++	++++	++++					
452	++++	++++	++++					
453	++++	++++	++++					
454	++++	++++	++++				+++	++
455	++++	++++	++++					
456	++++	++++	++++					
457	++++	++++	++++					
458	++++	++++	++++					
459	++++	++++	++++					
460	++++	++++	++++					
461	++++	++++	++++					
462	++++	++++	++++				+++	+++
463	++++	++++	++++					
464	++++	++++	++++					
465	++++	++++	++++					
466	++++	++++	++++					
467	++++	++++	++++					
468	++++	++++	++++					
469	++++	++++	++++					
470	++++	++++	++++					
471	++++	++++	++++					
472	++++	++++	++++					
473	++++	++++	++++					
474	++++	++++	++++					
475	++++	++++	++++					
476	++++	++++	++++					
477	++++	++++	++++					
478	++++	++++	++++					

ES 2 431 163 T3

(continuación)

Ej. No	IC ₅₀ (μM)			EC ₅₀ (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1.s
479	++++	++++	++++					
480	++++	++++	++++					
481	++++	++++	++++					
482	++++	++++	++++					
483	++++	++++	++++					
484	++++	++++	++++					
485	++++	++++	++++					
486	++++	++++	++++					
487	++++	++++	++++					
488	++++	++++	++++					
489	++++	++++	++++					
490	++++	++++	++++					
491	++++	++++	++++				+++	+++
492	++++	++++	++++					
493	++++	++++	++++					
494	++++	++++	++++				++++	+++
495	++++	++++	++++					
496	++++	++++	++++				++++	++++
497	++++	++++	++++					
498	++++	++++	++++					
499	++++	++++	++++					
500	++++	++++	++++					
501	++++	++++	++++					
502	++++	++++	++++					
503	++++	++++	++++					
504	++++	++++	++++					
505	++++	++++	++++					
506	++++	++++	++++					
507	++++	++++	++++					
508	++++	++++	++++					
509	++++	++++	++++					
510	++++	++++	++++					
511	++++	++++	++++					
512	++++	++++	++++					
513	++++	++++	++++					
514	++++	++++	++++					
515	++++	++++	++++					
516	++++	++++	++++				++++	++++
517	++++	++++	++++				+++	+++
519	++++	++++	++++					
520	++++	++++	++++				++	++
521	++++	++++	++++					
522	++++	++++	++++					
523	++++	++++	++++					
524	++++	++++	++++					
525	++++	++++	++++					
526	++++	++++	++++					
527	++++	++++	++++					
528	++++	++++	++++					
529	++++	++++	++++					
530	++++	++++	++++					
531	++++	++++	++++					
532	++++	++++	++++					
533	++++	++++	++++					
534	++++	++++	++++					
535	++++	++++	++++					

ES 2 431 163 T3

(continuación)

Ej. No	IC ₅₀ (μM)			EC ₅₀ (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1.s
536	++++	++++	++++					
537	++++	++++	++++					
538	++++	++++	++++					
539	++++	++++	++++					
553	++++	++++	++++					
554	++++	++++	++++					
555	++++	++++	++++					
556	++++	++++	++++					
557	++++	++++	++++					
558	++++	++++	++++					
559	++++	++++	++++					
560	++++	++++	++++					
561	++++	++++	++++					
562	++++	++++	++++					
563	++++	++++	++++					
564	++++	++++	++++					
565	++++	++++	++++					
566	++++	++++	++++					
567	++++	++++	++++					
568	++++	++++	++++					
569	++++	++++	++++					
570	++++	++++	++++				+++	+++
571	++++	++++	++++					
572	++++	++++	++++					
573	++++	++++	++++					
574	++++	++++	++++					
575	++++	++++	+++					
576	++++	++++	++++					
577	++++	++++	++++				+++	+++
578	++++	++++	++++					
579	++++	++++	++++				++++	+++
580	++++	++++	++++				+++	+++
581	++++	++++	++++					
582	++++	+++	++++					
584	++++	+++	++++					
585	++++	++++	++++					
586	++++	+++	++++					
587	++++	++++	++++	++++				
588	++++	++++	++++					
589	++++	++++	++++					
597	++++	+++	++++					
598	++++	+++	++++					
599	++++	+++	+++					
600	++++	+++	++++					
601	++++	++++	++++					
602	++++	+++	++++					
603	++++	+++	++++					
604	++++	+++	++++					
605	++++	+++	++++					
606	++++	++++	++++					
607	++++	++++	++++					
608	++++	++++	++++					
609	++++	++++	++++					
610	++++	++++	++++					
611	++++	++++	++++					
612	++++	+++	++++					
613	++++	++++	++++					

ES 2 431 163 T3

(continuación)

Ej. No	IC ₅₀ (µM)			EC ₅₀ (µM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1.s
614	++++	++++	++++					
615	++++	++++	++++					
616	++++	++++	++++					
617	++++	++++	++++					
618	++++	++++	++++					
619	++++	++++	++++					
620	++++	++++	++++					
621	++++	++++	++++					
622	++++	++++	++++					
623	++++	++++	++++					
624	++++	++++	++++					
625	++++	++++	++++					
626	++++	++++	++++					
627	++++	++++	++++					
628	++++	++++	++++					
629	++++	++++	++++					
630	++++	++++	++++					
631	++++	++++	++++					
632	++++	++++	++++					
633	++++	++++	++++					
634	++++	++++	++++					
635	++++	++++	++++					
636	++++	++++	++++					
637	++++	++++	++++					
638	++++	++++	++++					
639	++++	++++	++++					
640	++++	++++	++++					
641	++++	++++	++++					
642	++++	++++	++++					
643	++++	++++	++++					
644	++++	++++	++++					
645	++++	++++	++++					
646	++++	++++	++++					
647	++++	++++	++++					
651	++++	++++	++++					
652	++++	++++	++++					
653	++++	++++	++++					
654	++++	++++	++++					
655	++++	++++	++++					
656	++++	++++	++++					
657	++++	++++	++++					
658	++++	++++	++++					
659	++++	++++	++++					
660	++++	++++	++++					
661	++++	++++	++++					
664	++++	++++	++++					
665	++++	++++	++++					
666	++++	++++	++++					
667	++++	++++	++++					
668	++++	++++	++++					
669	++++	++++	++++					
671	++++	++++	++++					
672	++++	++++	++++					
674	++++	++++	++++					
675	++++	++++	++++					
677	++++	++++	++++					
678	++++	++++	++++					

ES 2 431 163 T3

(continuación)

Ej. No	IC ₅₀ (μM)			EC ₅₀ (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1.s
679	++++	++++	++++				+++	++++
680	++++	++++	++++					
681	++++	++++	++++					
682	++++	++++	++++					
683	++++	++++	++++				++++	+++
684	++++	++++	++++					
685	++++	++++	++++					
686	++++	++++	++++					
687	++++	++++	++++					
688	++++	++++	++++					
689	++++	++++	++++					
690	++++	++++	++++					
691	++++	++++	++++					
692	++++	++++	++++					
693	++++	++++	++++					
694	++++	++++	++++					
695	++++	++++	++++					
696	++++	++++	++++					
697	++++	+++	++++					
698	++++	++++	++++					
699	++++	++++	++++					
700	++++	++++	++++					
701	++++	++++	++++					
702	++++	++++	++++				+++	+++
703	++++	++++	++++					
704	++++	++++	++++					
705	++++	++++	++++					
706	++++	++++	++++					
707	++++	++++	++++					
708	++++	++++	++++					
709	++++	++++	++++					
710	++++	++++	++++					
711	++++	++++	++++					
712	++++	++++	++++					
713	++++	++++	++++					
714	++++	++++	++++					
715	++++	++++	++++					
716	++++	++++	++++					
717	++++	++++	++++					
718	++++	++++	++++					
719	++++	++++	++++					
720	++++	++++	++++					
721	++++	++++	++++					
722	++++	++++	++++					
723	++++	++++	++++					
724	++++	++++	++++					
725	++++	++++	++++					
726	++++	++++	++++					
727	++++	++++	++++					
728	++++	++++	++++					
729	++++	++++	++++					
730	++++	++++	++++					
731	++++	++++	++++					
732	++++	++++	++++					
733	++++	++++	++++					
734	++++	++++	++++					
735	++++	++++	++++					

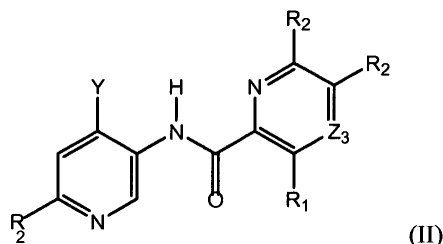
ES 2 431 163 T3

(continuación)

Ej. No	IC ₅₀ (μM)			EC ₅₀ (μM)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92.1.7	MV-4-11	PC3	KMS11	MM1.s
736	++++	++++	++++				++++	+++
737	++++	++++	++++					
738	++++	++++	++++					
739	++++	++++	++++					
740	++++	++++	++++					
741	++++	++++	++++					
742	++++	++++	++++					
743	++++	++++	++++					
744	++++	++++	++++				+++	+++
745	++++	++++	++++					
746	++++	++++	++++					
747	++++	++++	++++					
748	++++	++++	++++					
749	++++	++++	++++					
750	++++	++++	++++					
751	++++	++++	++++					
752	++++	++++	++++					
753	++++	++++	++++				+++	++++
754	++++	++++	++++				++++	+++
755	++++	++++	++++					

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II, o un estereoisómero, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



5

en donde,

Y es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos;

Z₃ se seleccionan a partir de CR₂ y N;

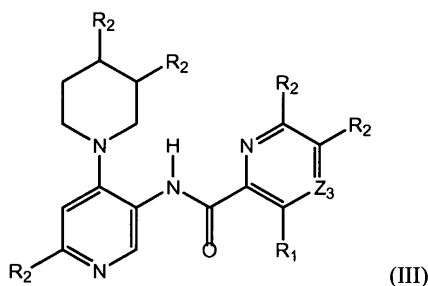
10 R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, -CN, -NO₂, y -NHR₃;

15 cada R₂ se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, SO₃H y alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, sulfonilo, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, hetero cicloalquilo, cicloalquilo parcialmente saturado, ariloxi, heteroariloxi, heterocicliloxi, cicloalquiloxi, acilo, acilamino, y aciloxi sustituidos o no sustituidos;

R₃ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, -CO-R₄ y alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo sustituidos o no sustituidos; y

20 R₄ se selecciona a partir del grupo que consiste de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y alquilamino.

2. Un compuesto de la Reivindicación 1 que tiene la siguiente Fórmula III, o un estereoisómero, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



en donde,

25 Z₃ se selecciona a partir de CR₂ y N;

R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, -CN, -NO₂, y -NHR₃;

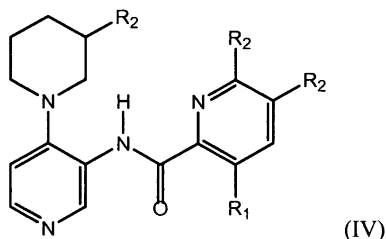
30 cada R₂ se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, SO₃H y alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, sulfonilo, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, hetero cicloalquilo, cicloalquilo parcialmente saturado, ariloxi, heteroariloxi, heterocicliloxi, cicloalquiloxi, acilo, acilamino, y aciloxi sustituidos o no sustituidos;

R₃ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, -CO-R₄ y alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y

heteroarilo sustituidos o no sustituidos; y

R₄ se selecciona a partir del grupo que consiste de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y alquilamino.

- 5 3. Un compuesto de la Reivindicación 2 que tiene la siguiente Fórmula IV, o un estereoisómero, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



en donde:

R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, -CN, -NO₂, y -NHR₃;

- 10 cada R₂ se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, SO₃H y alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, aminosulfonilo, aminosulfonilo, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, sulfonilo, sulfonilo, tioacilo, tior, alquiltio, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, hetero cicloalquilo, cicloalquilo parcialmente saturado, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, cicloalquilo, acilo, acilamino, y aciloxi sustituidos o no sustituidos;

- 15 R₃ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, -CO-R₄ y alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo sustituidos o no sustituidos; y

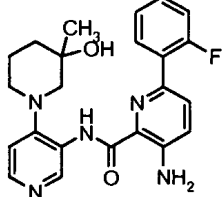
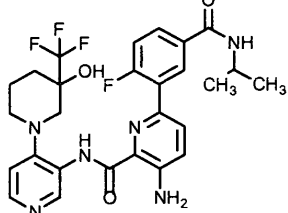
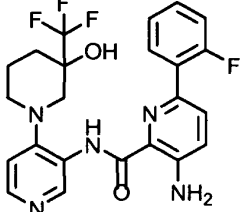
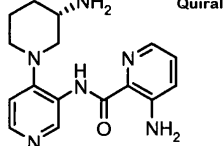
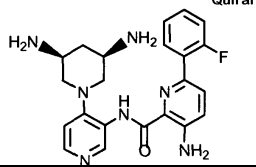
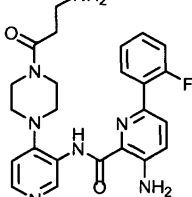
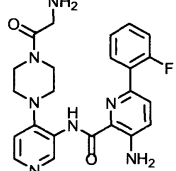
R₄ se selecciona a partir del grupo que consiste de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y alquilamino.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y piperidinilo o piperazinilo sustituido o no sustituido.

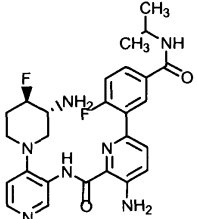
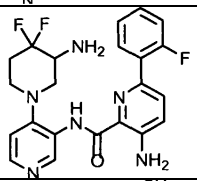
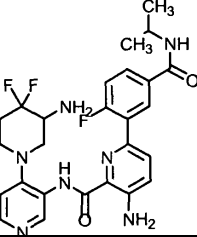

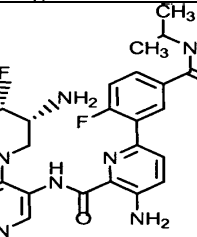
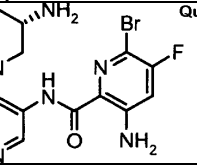
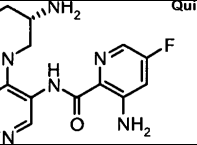
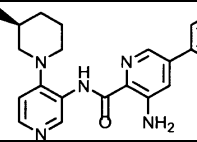
- 20 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde R₁ es H.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde cada R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, SO₃H y alquilo, aminoalquilo y fenilo sustituidos o no sustituidos.

7. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de:

162	
163	
164	
175	
248	
251	
252	

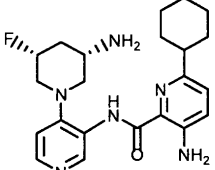
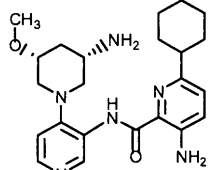
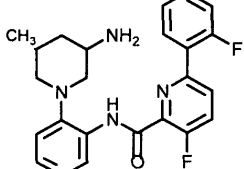
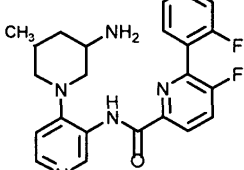
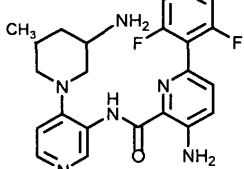
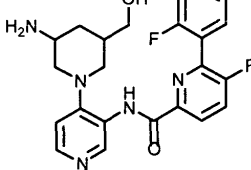
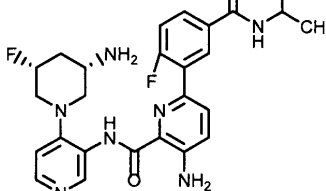
(continuación)

253	
254	
255	
257	
258	
259	
260	
264	

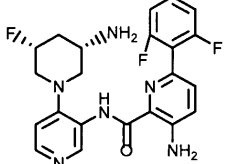
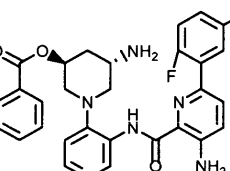
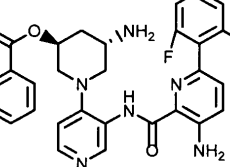
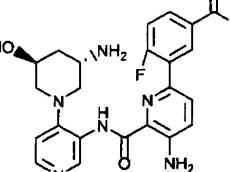
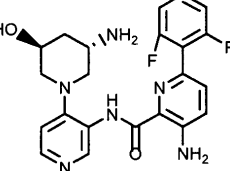
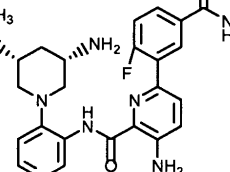
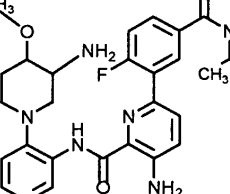
(continuación)

276	<p>Quiral</p> <chem>Nc1ccc(NC(=O)Nc2cc(F)c(F)cc2)cc1N3CC(F)CC3</chem>
277	<p>Quiral</p> <chem>Nc1ccc(NC(=O)Nc2cc(F)c(F)cc2)cc1N3CC(F)CC3</chem>
278	<chem>Nc1ccc(NC(=O)Nc2cc(F)c(F)cc2)cc1N3CC(F)CC3</chem>
279	<chem>Nc1ccc(NC(=O)Nc2cc(F)c(F)cc2)cc1N3CC(F)(F)CC3</chem>
280	<chem>Nc1ccc(NC(=O)Nc2cc(F)c(F)cc2)cc1N3CC(F)(F)CC3</chem>
281	<chem>Nc1ccc(NC(=O)Nc2cc(F)c(F)cc2)cc1N3CC(F)(F)CC3</chem>
282	<chem>Nc1ccc(NC(=O)Nc2cc(F)c(F)cc2)cc1N3CC(F)(F)CC3</chem>
283	<chem>Nc1ccc(NC(=O)Nc2cc(F)c(F)cc2)cc1N3CC(F)CC3</chem>

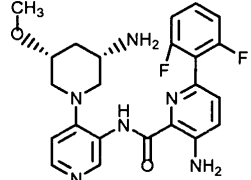
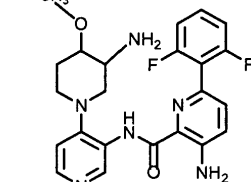
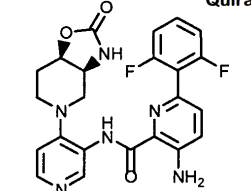
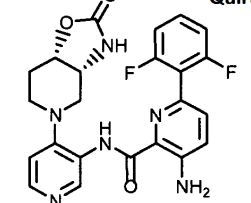
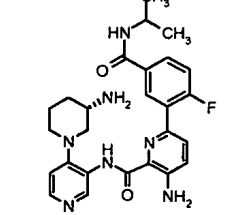
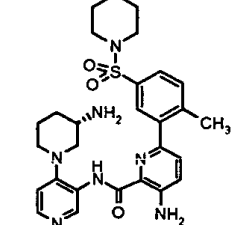
(continuación)

284	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
285	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
286	
287	
288	
289	
292	

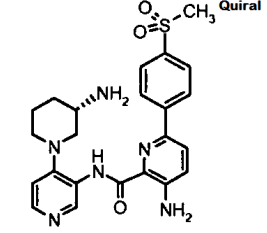
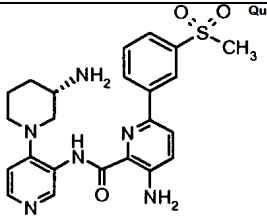
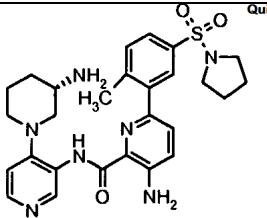
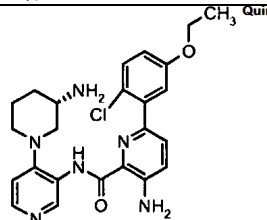
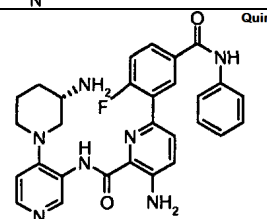
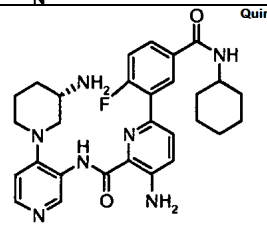
(continuación)

293	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
294	
295	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
296	
297	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
298	
299	

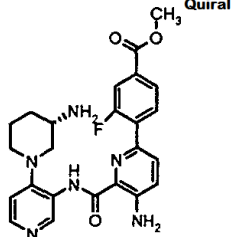
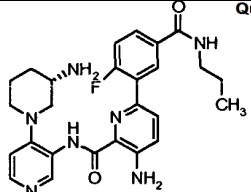
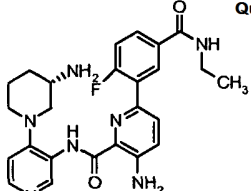
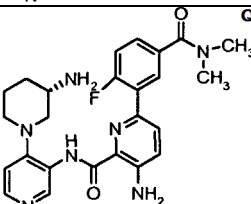
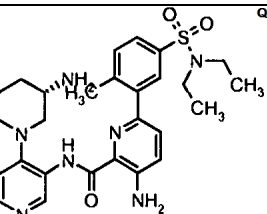
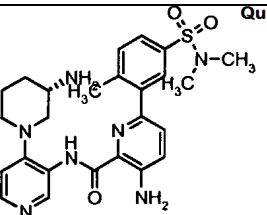
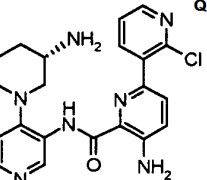
(continuación)

300	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
301	
302	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
303	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
317	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
318	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 

(continuación)

319	
320	
321	
322	
323	
324	

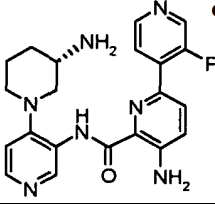
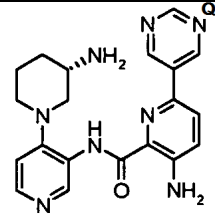
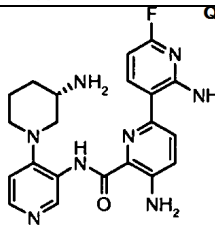
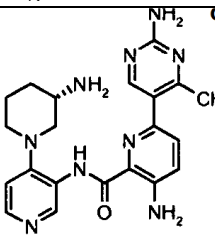
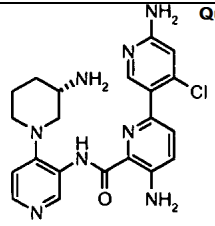
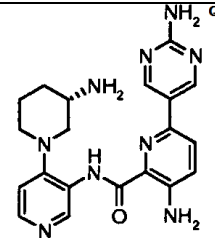
(continuación)

325	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
326	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
327	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
328	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
329	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
330	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
331	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 

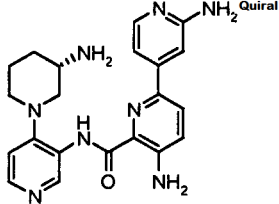
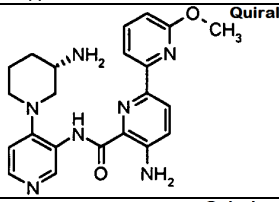
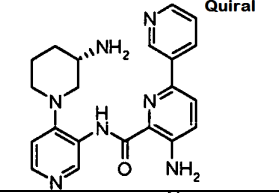
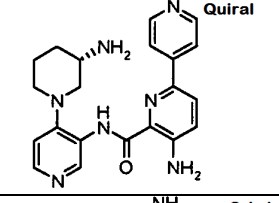
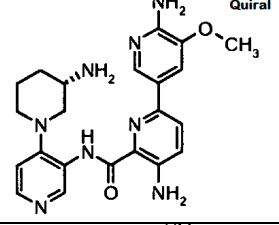
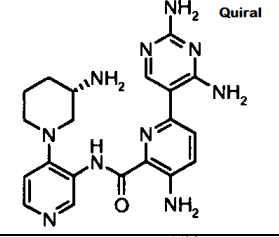
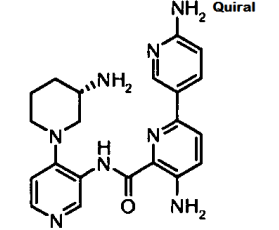
(continuación)

332	<p>Quiral</p>
333	<p>Quiral</p>
334	<p>Quiral</p>
335	<p>Quiral</p>
336	<p>Quiral</p>
337	<p>Quiral</p>
338	<p>Quiral</p>

(continuación)

339	 <p>Quiral</p>
407	 <p>Quiral</p>
408	 <p>Quiral</p>
409	 <p>Quiral</p>
410	 <p>Quiral</p>
411	 <p>Quiral</p>

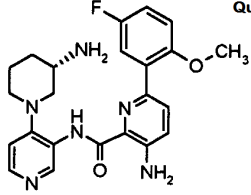
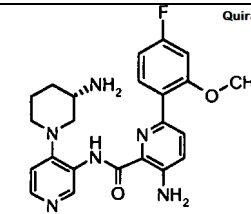
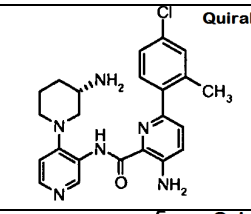
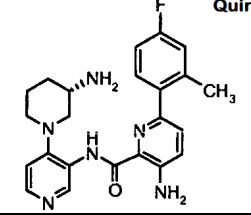
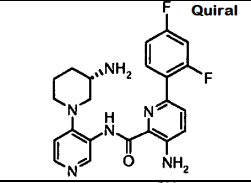
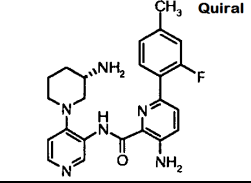
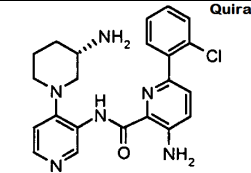
(continuación)

412	
413	
414	
415	
416	
417	
418	

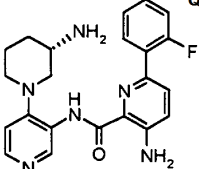
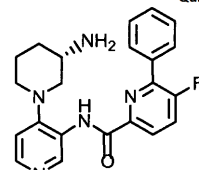
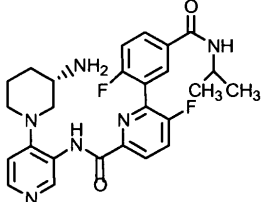
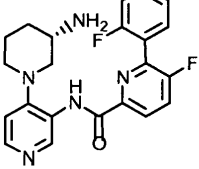
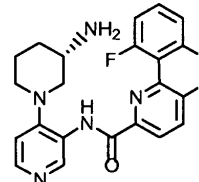
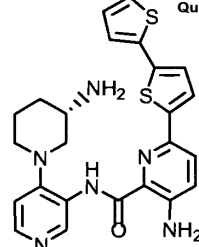
(continuación)

419	<p>Quiral</p>
420	<p>Quiral</p>
421	<p>Quiral</p>
422	<p>Quiral</p>
423	<p>Quiral</p>
424	<p>Quiral</p>
425	<p>Quiral</p>
426	<p>Quiral</p>

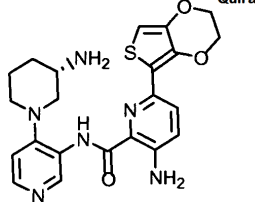
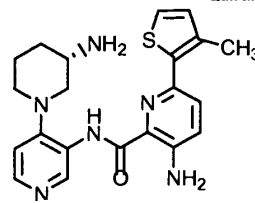
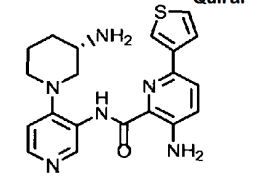
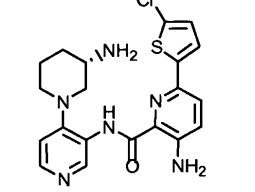
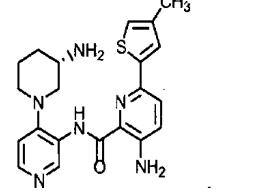
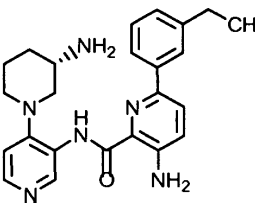
(continuación)

427	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
428	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
429	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
430	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
431	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
432	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
433	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 

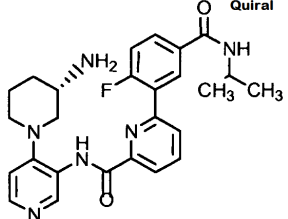
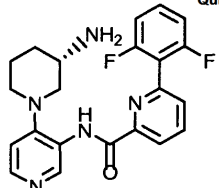
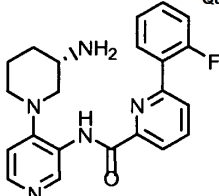
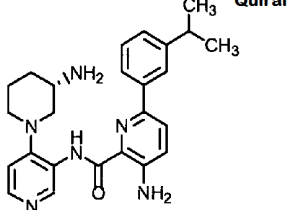
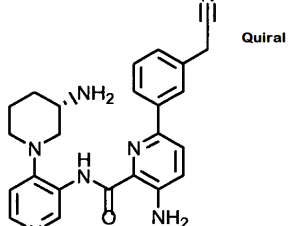
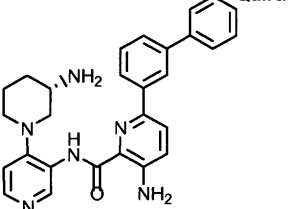
(continuación)

434	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
442	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
443	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
444	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
445	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
446	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 

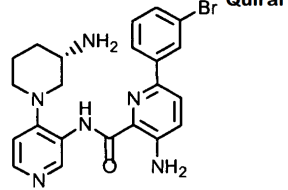
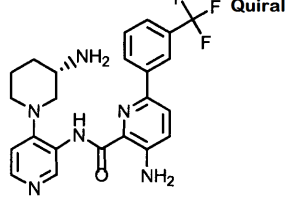
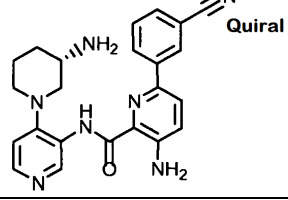
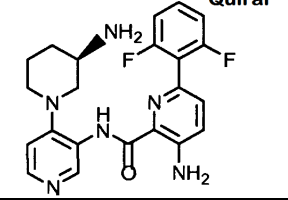
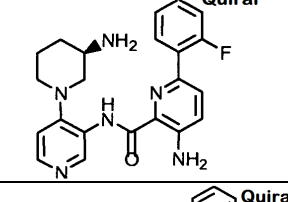
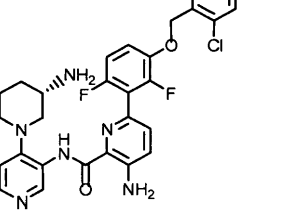
(continuación)

447	 <p>Quiral</p>
448	 <p>Quiral</p>
449	 <p>Quiral</p>
450	 <p>Cl Quiral</p>
451	 <p>CH₃ Quiral</p>
452	 <p>CH₃ Quiral</p>

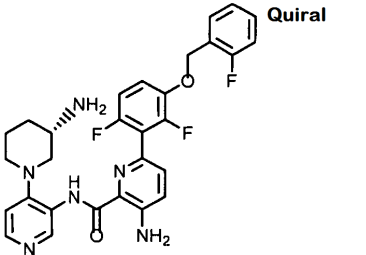
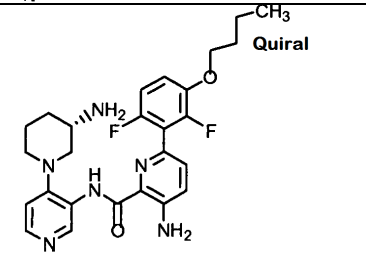
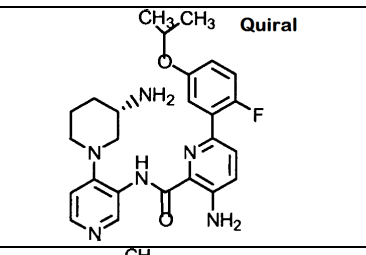
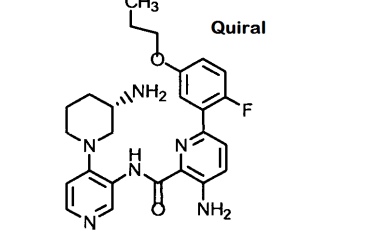
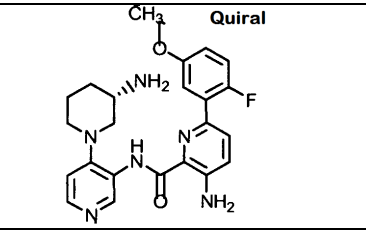
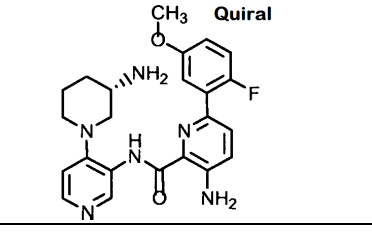
(continuación)

453	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
454	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
455	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
456	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
457	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
458	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 

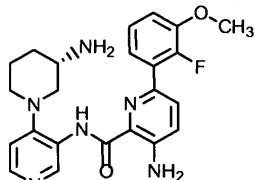
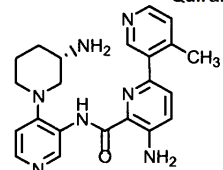
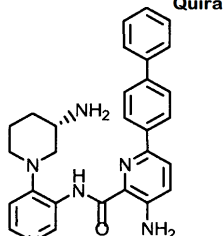
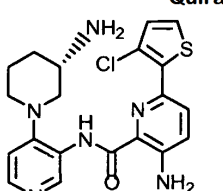
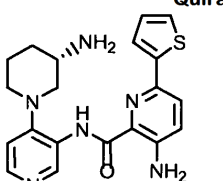
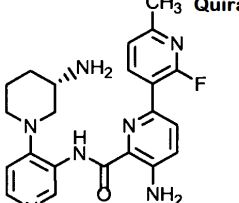
(continuación)

459	 Quiral
460	 Quiral
461	 Quiral
462	 Quiral
463	 Quiral
464	 Quiral

(continuación)

465	 Quiral
466	 Quiral
467	 Quiral
468	 Quiral
469	 Quiral
470	 Quiral

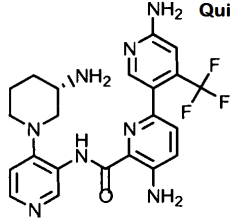
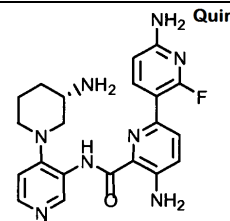
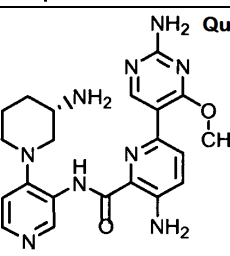
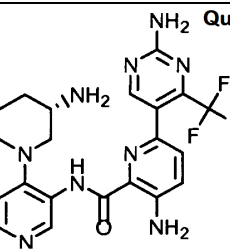
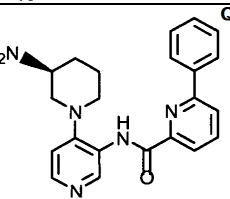
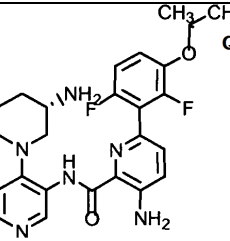
(continuación)

471	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
472	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
473	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
474	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
475	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
476	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 

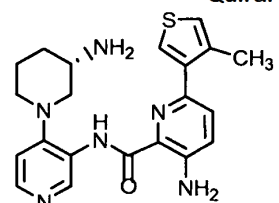
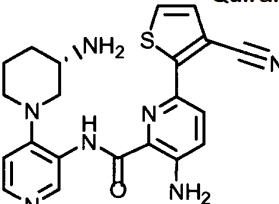
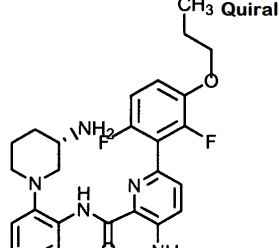
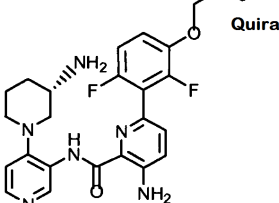
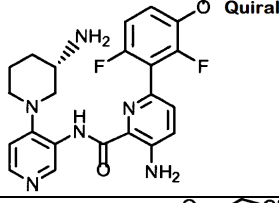
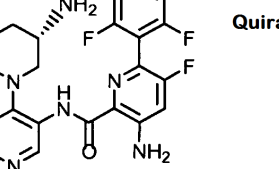
(continuación)

477	<p>Quiral</p>
478	<p>Quiral</p>
479	<p>Quiral</p>
480	<p>Quiral</p>
481	<p>Quiral</p>
482	<p>Quiral</p>

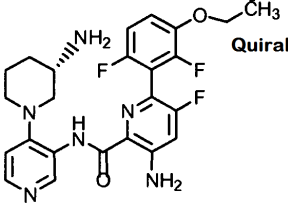
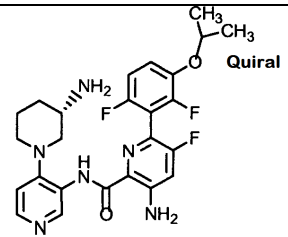
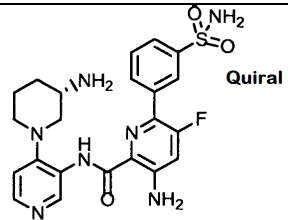
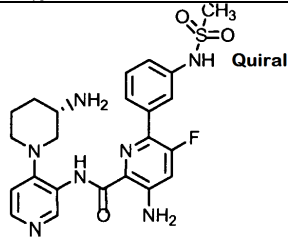
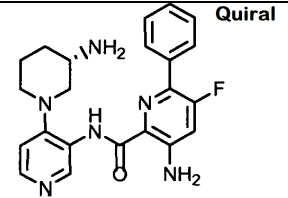
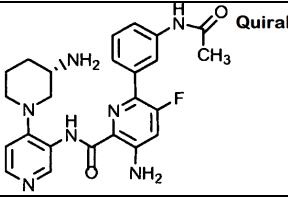
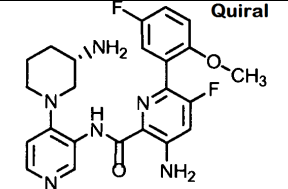
(continuación)

483	 <p>NH₂ Quiral</p>
484	 <p>NH₂ Quiral</p>
485	 <p>NH₂ Quiral</p>
486	 <p>NH₂ Quiral</p>
487	 <p>Quiral</p>
488	 <p>CH₃ CH₃ Quiral</p>

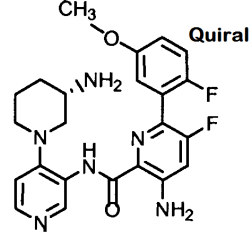
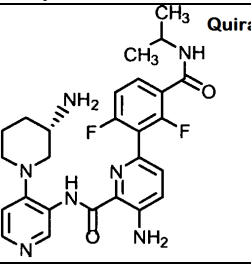
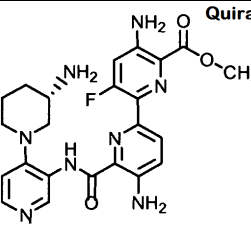
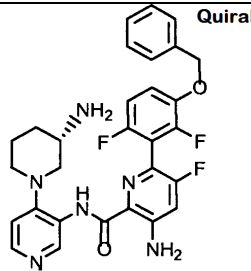
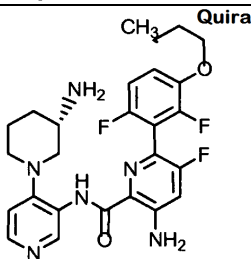
(continuación)

489	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
490	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
491	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
492	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
493	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
494	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 

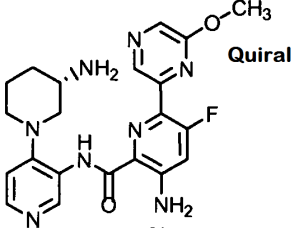
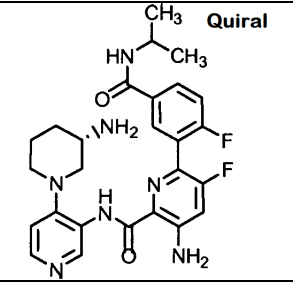
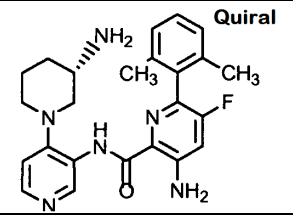
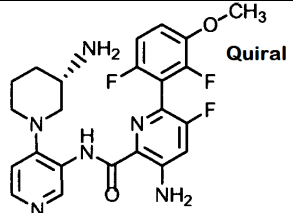
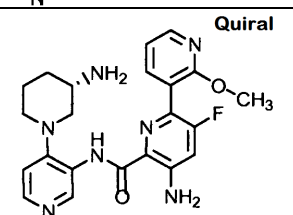
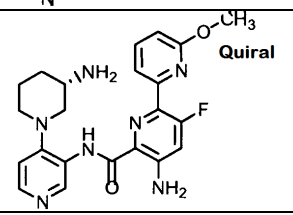
(continuación)

495	 <p>Quiral</p>
496	 <p>Quiral</p>
497	 <p>Quiral</p>
498	 <p>Quiral</p>
499	 <p>Quiral</p>
500	 <p>Quiral</p>
501	 <p>Quiral</p>

(continuación)

502	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
503	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
504	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
505	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
506	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>

(continuación)

507	 <p>Quiral</p>
508	 <p>Quiral</p>
509	 <p>Quiral</p>
510	 <p>Quiral</p>
511	 <p>Quiral</p>
512	 <p>Quiral</p>

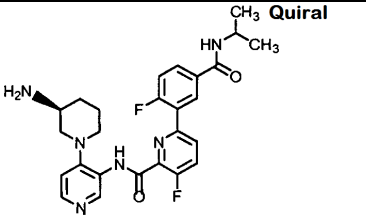
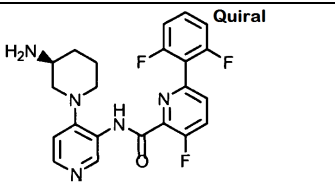
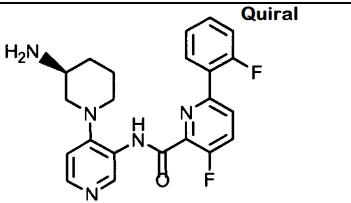
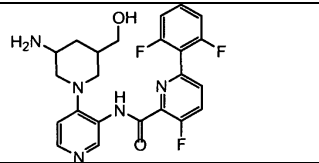

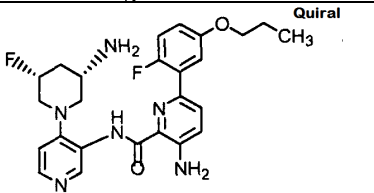
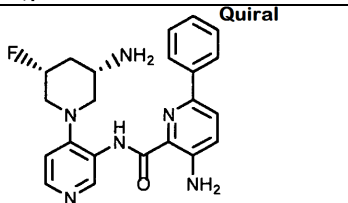
(continuación)

513	<p>Quiral</p>
514	<p>Quiral</p>
515	<p>Quiral</p>
516	<p>Quiral</p>
517	<p>Quiral</p>
519	<p>Quiral</p>
520	<p>Quiral</p>

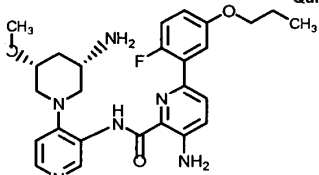
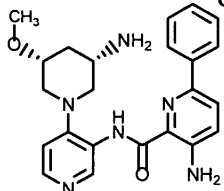
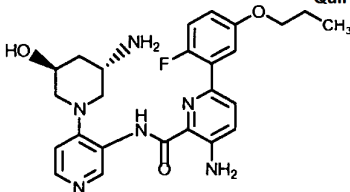
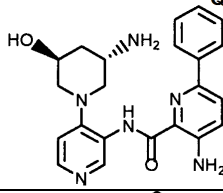
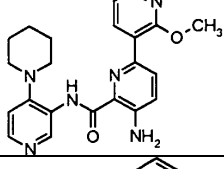
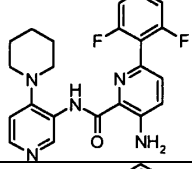
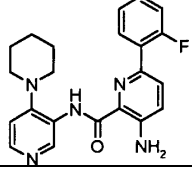
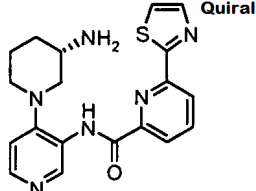
(continuación)

521	
522	
523	
524	
566	
567	
568	

(continuación)

569	
570	
571	
575	
576	
577	
578	

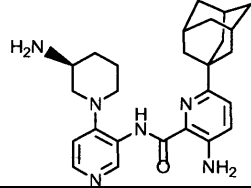
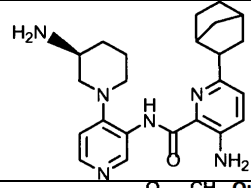
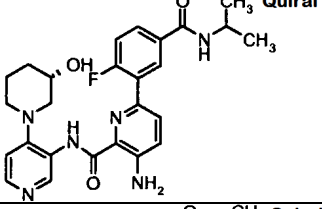
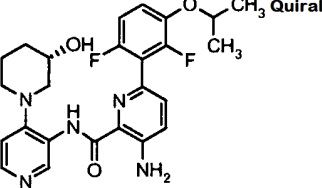
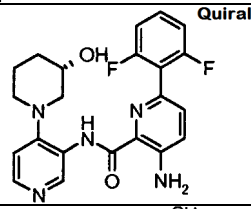
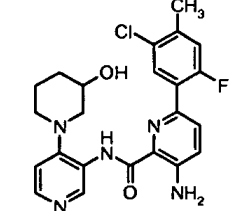
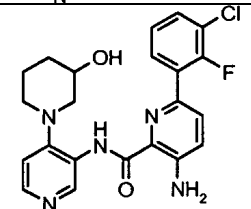
(continuación)

579	
580	
581	
582	
587	
588	
589	
631	

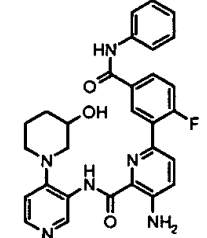
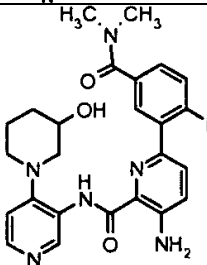
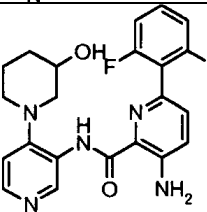
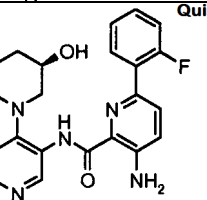
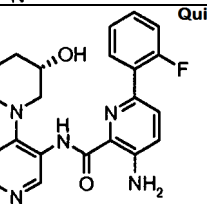
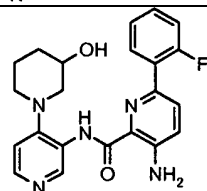
(continuación)

632	
634	
635	
636	
637	
638	
639	
644	

(continuación)

645	
646	
651	
652	
653	
654	
655	

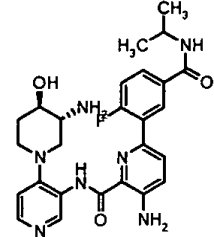
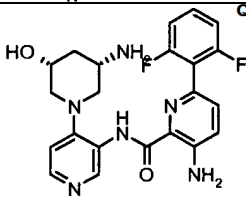
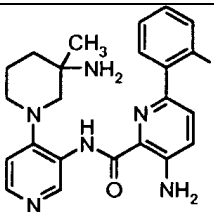
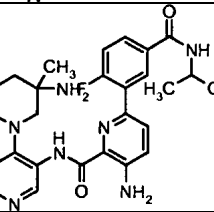
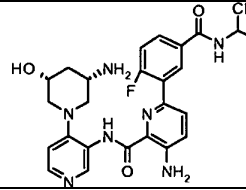
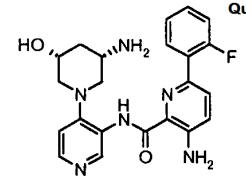
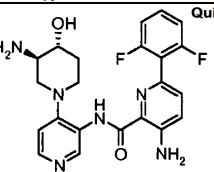
(continuación)

656	
657	
658	
659	
660	
661	

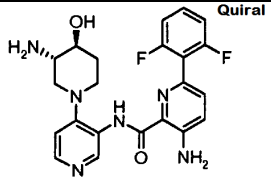
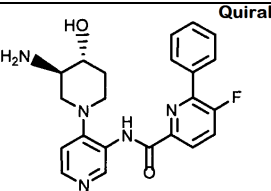
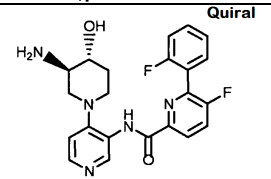
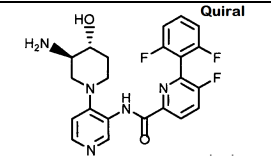
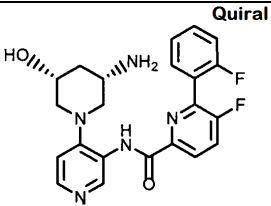
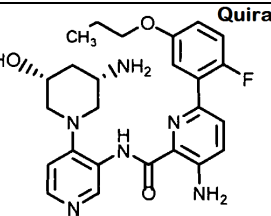
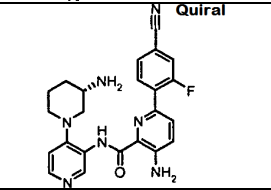
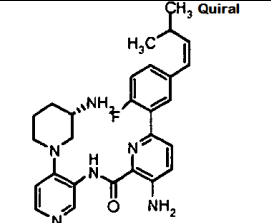
(continuación)

664	
665	
666	
667	
668	
669	

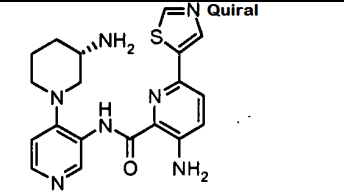
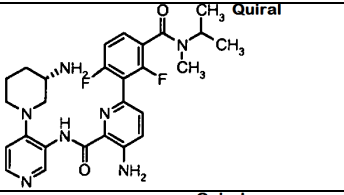
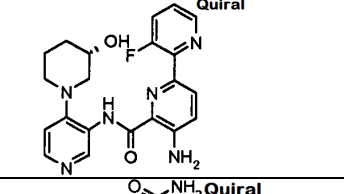
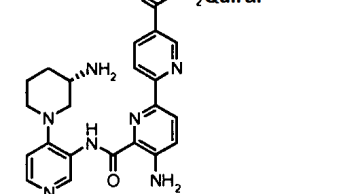
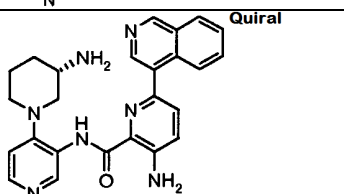
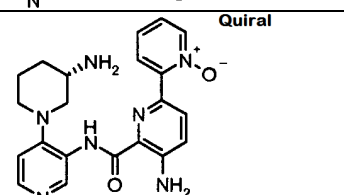
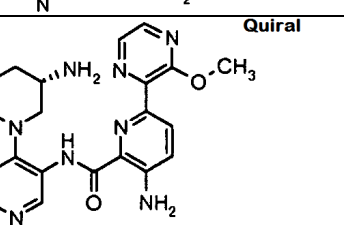
(continuación)

671	
672	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
674	
675	
677	
678	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
679	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>

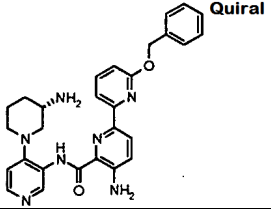
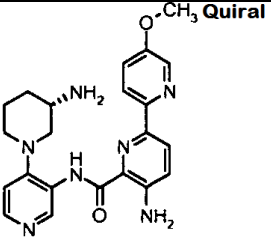
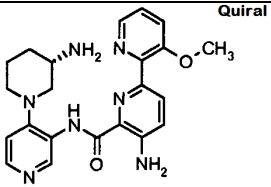
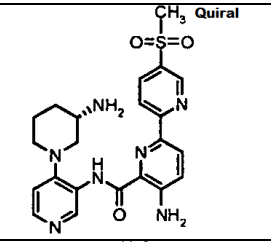
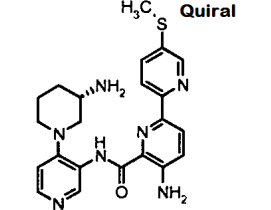
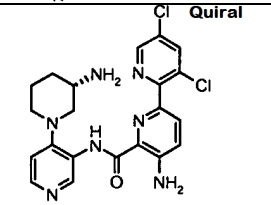
(continuación)

680	
681	
682	
683	
684	
685	
686	
687	

(continuación)

688	
689	
690	
691	
692	
693	
694	

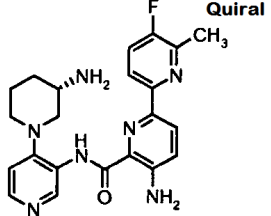
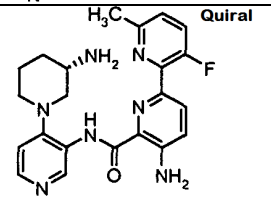
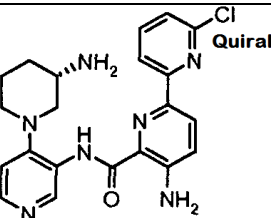
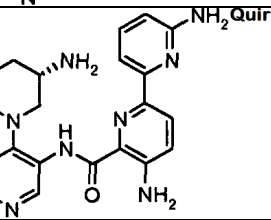
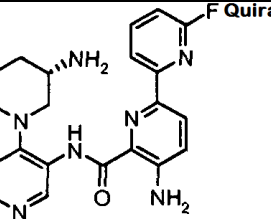
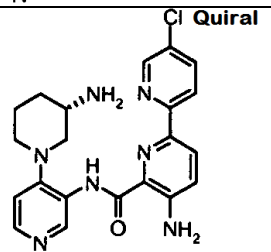
(continuación)

695	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
696	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
697	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
698	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
699	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
700	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>

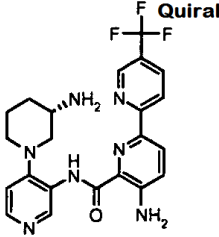
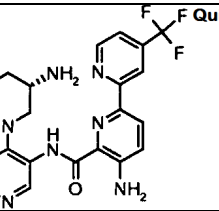
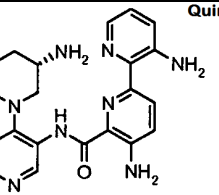
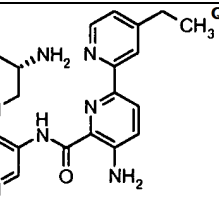
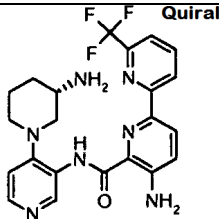
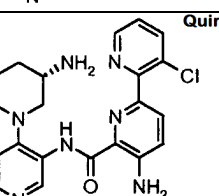
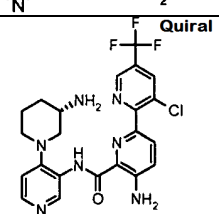
(continuación)

701	<p>Quiral</p>
702	<p>Quiral</p>
703	<p>Quiral</p>
704	<p>Quiral</p>
705	<p>Quiral</p>
706	<p>Quiral</p>
707	<p>Quiral</p>

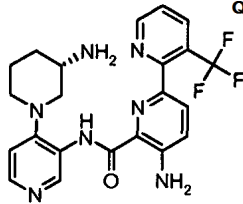
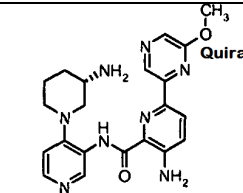
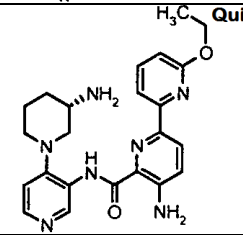
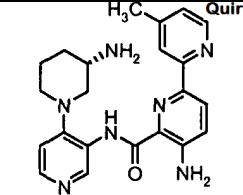
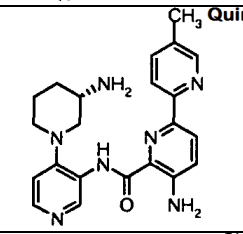
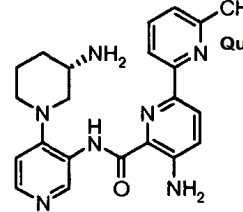
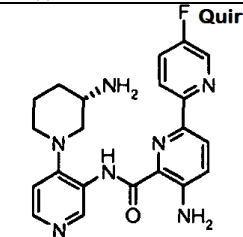
(continuación)

708	 <p>Quiral</p>
709	 <p>Quiral</p>
710	 <p>Quiral</p>
711	 <p>Quiral</p>
712	 <p>Quiral</p>
713	 <p>Quiral</p>

(continuación)

714	 <p>F Quiral</p>
715	 <p>F Quiral</p>
716	 <p>Quiral</p>
717	 <p>Quiral</p>
718	 <p>F Quiral</p>
719	 <p>Quiral</p>
720	 <p>F Quiral</p>

(continuación)

721	
722	
723	
724	
725	
726	
727	

(continuación)

728	
729	
730	
731	
732	
733	

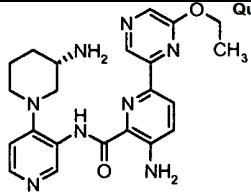
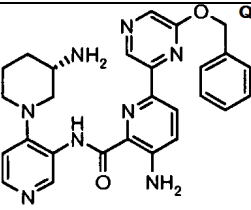
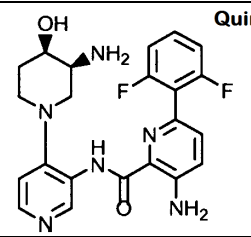
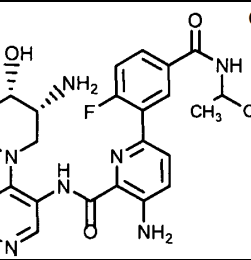
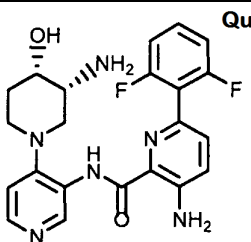
(continuación)

734	
735	
736	
737	
738	
739	
740	

(continuación)

741	<p>Chemical structure 741: A piperidine ring with an NH₂ group is attached to a pyridine ring. This pyridine ring is linked via an amide bond to another pyridine ring. The second pyridine ring has an NH₂ group at the 2-position, a fluorine atom at the 3-position, and a 2-(1-methylpropoxy) group at the 4-position. The word "Quiral" is written next to the propoxy group.</p>
742	<p>Chemical structure 742: Similar to 741, but the second pyridine ring has a methyl ester group (-COOCH₃) at the 6-position instead of a fluorine atom. The word "Quiral" is written next to the ester group.</p>
743	<p>Chemical structure 743: Similar to 741, but the second pyridine ring has a chlorine atom at the 3-position and a fluorine atom at the 4-position. The word "Quiral" is written next to the chlorine atom.</p>
744	<p>Chemical structure 744: Similar to 741, but the second pyridine ring has a fluorine atom at the 3-position and an NH₂ group at the 4-position. The word "Quiral" is written next to the fluorine atom.</p>
745	<p>Chemical structure 745: Similar to 741, but the second pyridine ring has a fluorine atom at the 3-position and a methyl group at the 4-position. The word "Quiral" is written next to the methyl group.</p>
747	<p>Chemical structure 747: Similar to 741, but the second pyridine ring has an NH₂ group at the 2-position and a propoxy group (-OCH₂CH₂CH₃) at the 4-position. The word "Quiral" is written next to the propoxy group.</p>
748	<p>Chemical structure 748: Similar to 741, but the second pyridine ring has an NH₂ group at the 2-position and a 2-methylpropoxy group (-OCH₂CH(CH₃)₂) at the 4-position. The word "Quiral" is written next to the propoxy group.</p>

(continuación)

749	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
750	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
752	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
753	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
754	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>

- 5 8. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 7, o un estereoisómero, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
9. La composición de la Reivindicación 8 que comprende además al menos un agente adicional para el tratamiento del cáncer.
- 10 10. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 7 para uso como un agente terapéutico.
11. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 7 para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.